



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

TITULO:

**“MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIAS
POR ENTEROBACTERIAS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

JOSÉ EDUARDO VARGAS RIVAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Maria del Pilar Cruz Domínguez
Asesor de Tesis
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico
Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. José Eduardo Vargas Rivas
Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de registro: **R-2022-3501-173**

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Material y métodos.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Referencias bibliográficas.....	24
Anexos.....	26

Resumen

Título: Mortalidad asociada a bacteriemias por Enterobacterias en un hospital de tercer nivel.

Introducción: La bacteriemia en pacientes hospitalizados es una de las infecciones nosocomiales con alta morbimortalidad. Identificar los factores de riesgo asociados podría disminuir la mortalidad, dirigir el tratamiento y las resistencias bacterianas.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con cultivo positivo a enterobacterias.

Materiales y métodos: Casos y controles anidados en una cohorte. Incluyendo a 414 pacientes con cultivo positivo a enterobacterias en pacientes hospitalizados en HE "Dr. Antonio Fraga Mouret" CMN La Raza del 2019-2022. Se asignó un valor de significancia <0.2 . Para identificar las variables asociadas se realizó análisis de chi cuadrada y para valorar los factores de riesgo independientes a mortalidad, se realizó un análisis de regresión múltiple logística binaria. El software SPSS Statistics versión 25 para Windows.

Resultados: Se incluyeron un total de 414 pacientes, con una mortalidad de 326 pacientes (78.74%). Se identificaron que los factores asociados a mortalidad: neoplasia hematológica (p=0.086), hipertensión arterial sistémica (p=0.023), etilismo (p=0.002), cardiopatía (p=0.001), enfermedad autoinmune (p=0.023), anemia (p=0.001), uso de corticoesteroides (p=0.002), desnutrición (p=0.025), neutropenia (p=0.001). Los factores de riesgo independientes para mortalidad: Hipertensión (OR 2.26, IC95% 1.152-6.618), etilismo (OR 3.61, IC95% 1.608-8.129), enfermedad autoinmune (OR 3.77, IC95% 1.197-11.922) y neutropenia (OR 11.36, IC95% 2.938-43.945).

Conclusión: Los factores de riesgo hipertensión, etilismo, enfermedad autoinmune y neutropenia confirieron mayor mortalidad a los pacientes con bacteriemias por enterobacterias.

Palabras Clave: bacteriemia, enterobacterias, antibiótico, mortalidad, riesgo.

Abstract

Title: Mortality associated with bacteremia by Enterobacteria in a third level hospital.

Introduction: Bacteremia in hospitalized patients is one of the nosocomial infections with high morbidity and mortality. Identifying associated risk factors could reduce mortality, direct treatment and bacterial resistance.

Objective: To identify risk factors associated with mortality in patients with a positive culture for Enterobacteriaceae.

Materials and methods: Cases and controls nested in a cohort. Including 414 patients with positive cultures for enterobacteria in patients hospitalized at HE "Dr. Antonio Fraga Mouret" CMN La Raza from 2019-2022. A significance value <0.2 was assigned. To identify the associated variables, a chi-square analysis was performed and to assess the risk factors independent of mortality, a binary logistic multiple regression analysis was performed. SPSS Statistics version 25 software for Windows.

Results: A total of 414 patients were included, with a mortality of 326 patients (78.74%). They were identified that the factors associated with mortality: hematological neoplasia ($p = 0.086$), systemic arterial hypertension ($p = 0.023$), ethylism ($p = 0.002$), heart disease ($p = 0.001$), autoimmune disease ($p = 0.023$), anemia ($p = 0.001$), use of corticosteroids ($p = 0.002$), malnutrition ($p = 0.025$), neutropenia ($p = 0.001$). Independent risk factors for mortality: hypertension (OR 2.26, 95% CI 1.152-6.618), Ethylism (OR 3.61, 95% IC 1.608-8.129), Autoimmune disease (OR 3.77, IC95% 1.197-11.922) and neutropenia (OR 11.36, 95% 2,938-43.945).

Conclusion: The risk factors hypertension, alcoholism, autoimmune disease, and neutropenia conferred higher mortality in patients with enterobacterial bacteremia.

Keywords: bacteremia, enterobacteria, antibiotic, mortality, risk.

Introducción

Se considera que una infección es nosocomial si el primer hemocultivo positivo se obtiene después de las 48 horas desde el ingreso hospitalario. (1)

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos sigue siendo una crisis mundial a lo largo de la historia, identificándose que los patógenos resistentes causaron más de 2.8 millones de infecciones y más de 35 000 muertes al año entre 2012 y 2017 de acuerdo con lo establecido por el informe de amenazas de resistencia a los antibióticos en los centros de control y prevención de las enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) en 2019. (2)

Al menos un 5% de los pacientes que ingresan en un hospital en los Estados Unidos desarrollarán a lo largo del ingreso una infección nosocomial, con una tasa de mortalidad por ello de 88 000 pacientes por año. (3)

En los últimos años, la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a carbapenémicos en patógenos gramnegativos ha traído desafíos clínicos importantes, de hecho, los centros de control y prevención de las enfermedades enumera varios patógenos gramnegativos relativamente comunes como amenazas principales, incluidos *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, *Enterobacterias* resistente a carbapenémicos; *Enterobacterias* productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (MDR) como amenazas graves. Además, los datos de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria de 2008 muestran una prevalencia del 13% de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., el 17% de *P. aeruginosa*, y el 74% de *Acinetobacter baumannii* han ido en aumento en los últimos años. (4)

La emergencia de resistencia a carbapenémicos puede surgir como una combinación de mecanismos: modificaciones de la permeabilidad de la membrana externa, sistemas de expulsión activa con producción de β -lactamasas tipo AmpC o BLEE o producción de β -lactamasas específicas que hidrolizan carbapenems (carbapenemasas). Estas últimas son una verdadera amenaza a la salud pública, pues conllevan una alta mortalidad y opciones limitadas de tratamiento efectivo para pacientes con infecciones graves por BGN multirresistentes. Esto ha llevado a una necesidad de combinar antibióticos con diferentes mecanismos de acción.

En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) llevado a cabo en 49 hospitales norteamericanos, se detectó durante 7 años de seguimiento un total de 24,179 casos por bacteriemia nosocomial, lo que represento un total de 60 casos por cada 100,000 admisiones hospitalarias. (5) De estas infecciones el 51% ocurrieron en las Unidades de Cuidados intensivos. En estas unidades, los dispositivos intravasculares fueron factores predisponentes más frecuentes, un 72% de los pacientes eran portadores de catéter venoso central; una incidencia muy superior a la presencia de catéter urinario que se dio en el 46% de los pacientes. La estancia media al desarrollo de la infección nosocomial fue entre 12 y 26 días, siendo la mortalidad cruda del 27%. Un 87% de las infecciones nosocomiales fueron monomicrobiana, con un 65% de los casos por gram positivos, seguido de los gramnegativos con un 25%, las infecciones fúngicas constituyeron e 9.5%. (6)

Las enterobacterias BLEE son capaces de hidrolizar a las oximino-cefalosporinas y monobactámicos y suelen acompañarse de mecanismos de resistencia contra fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol entre otros, lo cual dificulta su tratamiento. El tratamiento antibiótico recomendado son los carbapenémicos (7).

A nivel mundial, las enterobacterias son la familia de bacterias más frecuentemente asociadas a infecciones intrahospitalarias, siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, las vinculadas a producción de BLEE. En el caso de la *E. coli*, la resistencia asociada a la producción de BLEE es atribuida a la transmisión de plásmidos entre las cepas, mientras que en el caso de *K. pneumoniae*, la diseminación de cepas clonales es más frecuente (8,9). Se han reportado múltiples tipos de betalactamasas codificadas según los distintos tipos de genotipo encontrados en las diversas regiones alrededor del mundo (10).

Algunos de los factores de riesgo descritos en la literatura son la edad, comorbilidades, infecciones de tracto urinario recurrentes, estancia hospitalaria prolongada (>28 días), estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso previo de antibióticos, así como colonización por gérmenes productores de BLEE (11). Asimismo, ha sido reportado como factor de riesgo importante para el

desarrollo de bacteriemia, al uso de catéteres, especialmente catéter venoso central (CVC) (12,13). Este es un problema en aumento y que genera una mayor demanda económica. En pacientes sometidos a hemodiálisis, las infecciones de catéter y otras complicaciones del acceso vascular son la mayor causa de morbilidad y mortalidad; siendo *Klebsiella* spp. causante de creciente mortalidad, afectando sobre todo a adultos mayores, malnutridos, con estancia prolongada (mayor a 28 días), portadores de comorbilidades y evolución tórpida (shock, intubación, estancia en UCI) (14).

Se estima que en Estados Unidos se insertan más de 150 millones de catéter venoso anuales, incluyendo más de 5 millones de catéter venosos central. Este hecho condiciona, al menos, unos 400, 000 episodios anuales de bacteriemia relacionada con el catéter, siendo los catéteres venoso centrales los dispositivos intravasculares más frecuentes en las bacteriemias nosocomiales por catéter, estimándose que ocurren más de 250,000 episodios al año en Estados Unidos. (15) Aunque la mortalidad de la bacteriemia nosocomial se sitúa en el 25%, los casos secundarios a un catéter vascular tienen un mejor pronóstico ya que el foco es más fácil de erradicar, evidenciándose en algunos estudios que hasta el 90% de los catéter infectados han sido retirados en menos de 72 horas; y el agente etiológico más frecuente suele ser *Staphylococcus coagulasa* negativo, menos agresivo que *S. aureus*, *Candida* sp, y bacilos gramnegativos. (16)

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo heterogéneo de bacterias gram-negativas ampliamente distribuidas en plantas, tierra, agua e intestino de hombres y animales, y se hallan entre los microorganismos más importantes desde el punto de vista médico. Algunos géneros son enteropatógenos humanos importantes (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), mientras otros son colonizantes habituales del tracto gastrointestinal (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, etc.) (17).

Debido a su ubicuidad dentro y fuera del cuerpo, a menudo causan infecciones oportunistas en pacientes debilitados. Las bacteriemias por enterobacterias están relacionadas con la infección hospitalaria, ya que éstas se encuentran muy difundidas entre los pacientes y en el ambiente hospitalario. En el paciente hospitalizado colonizan tubo digestivo, orofaringe, aparato genitourinario y piel. En

el ambiente hospitalario pueden aislarse del agua, catéteres, sondas, sueros, antisépticos, equipos de respiración mecánica, etc. Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias en estos pacientes: el uso cada vez más frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (catéteres intravenosos, endoscopios, intervenciones, etc.), el empleo de potentes inmunosupresores y las internaciones prolongadas. Además, ciertas patologías predisponen a las infecciones por gérmenes gram-negativos (enfermedades hematológicas, neoplasias, cirrosis, insuficiencia renal crónica, diabetes, etc.) (18)

El origen más común de bacteriemia por E. coli son las infecciones urinarias, de las vías biliares, la infección intraabdominal posquirúrgica y las relacionadas con catéteres venosos. Las puertas de entrada menos frecuentes son neumonía e infección de partes blandas. En pacientes cirróticos y neutropénicos puede presentarse sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria). (19)

Objetivos

Principal

- Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con cultivo positivo a enterobacterias.

Secundario

- Conocer la prevalencia de bacteriemias por enterobacterias en nuestro hospital.
- Identificar las resistencias antimicrobianas en las bacteriemias por enterobacterias en nuestro hospital.
- Reconocer el tratamiento antimicrobiano más sensible para bacteriemias por enterobacterias
- Identificar el agente etiológico con mayor aislamiento del grupo de enterobacterias en pacientes con bacteriemia.

Material y métodos

En esta investigación se realizó un estudio observacional, que por la captación de la información es retrospectivo y por la dirección del estudio es casos y controles anidados en una cohorte, desde el primero de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2022, el cual engloba a todos los pacientes mayores de 18 años con primer episodio de bacteriemias por enterobacterias hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza. Todos los pacientes internados en este hospital fueron evaluados y aquellos que fueron sospechosos de bacteriemia fueron incluidos en esta investigación; y al cumplir la definición de bacteriemia se obtuvieron hemocultivos según el criterio del médico tratante. Los pacientes fueron identificados mediante el sistema de registro de hemocultivos del departamento de Bacteriología y Microbiología con resultado positivo del cultivo a las 72 horas. De cada paciente a través de la Plataforma de Hospitalización del Ecosistema Digital en Salud (PHEDS) se recolectaron los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, sexo, edad, días de estancia hospitalaria, servicio clínico de hospitalización, la presencia de comorbilidades fue también registrada en base al Índice de Charlson (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, enfermedad renal crónica, cardiopatía, cirrosis, cáncer, desnutrición, obesidad, enfermedad autoinmune, tabaquismo, neutropenia, patología hematológica, dislipidemia, anemia, infección por VIH, patología endocrina, etilismo, uso de corticoesteroides), complicaciones durante hospitalización y de los resultados de bacteriología se recolectaron los siguientes datos: desarrollo de agente etiológico de bacteriemia, resistencias y sensibilidad de antibiograma, así como del curso de la hospitalización de los pacientes se recolecto: complicaciones intrahospitalarias y desenlace (vivió o falleció).

Los resultados se expresan como frecuencia (%) para variables cualitativas, y medias de desviación estándar o mediana con rangos para variables continuas. Para el análisis bivariado se usó la variable dicotómica “Mortalidad” como dependiente. Para identificar las variables asociadas se aplicó la prueba estadística chi cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones y la prueba de Student para

comparar las variables continuas con distribución normal (Kolmogórov-Smirnov) y U de Mann-Whitney. Se incluyeron al análisis multivariado aquellas variables que en el análisis bivariado tuvieron $p < 0.2$. Y para valorar los factores de riesgo independientes a mortalidad, se realizó un análisis de regresión múltiple logística binaria. El software utilizado para el análisis fue el SPSS Statistics versión 25 para Windows.

Resultados

De acuerdo con el periodo de estudio y los datos recabados en esta investigación, se identificaron un total de 414 pacientes con diagnóstico de bacteriemia intrahospitalaria cuyo agente etiológico perteneciera al grupo de enterobacterias. De nuestra población (*Tabla 2*) estudiada se identificaron a 232 hombres (56%) y 182 mujeres (44%). La edad media en esta investigación fue 47 años \pm 17 años.

Registramos un total de 326 muertes del total de la población de investigación, lo que significa una letalidad del 78.74%.

El sitio de infección más frecuente (*Tabla 3*) fue la infección de angioacceso 51.44% (213 pacientes), seguido de infección del tracto urinario complicada 16.66% (69 pacientes), infección abdominal 14.49% (60 pacientes), infección pulmonar 13.28% (55 pacientes), infección del sistema nervioso central 1.44% (6 pacientes), infección de tejidos blandos 1.44% (6 pacientes), infecciones del pericardio 0.72% (3 pacientes), infección maxilofacial 0.48% (2 pacientes).

De los pacientes incluidos en esta investigación los tres principales servicios (*Tabla 4*) donde se identificó más desarrollo de bacteriemia fueron los que estaban hospitalizados a cargo de Hematología con un 44% (184 pacientes), teniendo una mortalidad neta de sus pacientes incluidos en esta investigación del 92.39% (170 pacientes). Seguido del servicio de medicina interna con un 14% (58 pacientes) con una mortalidad del 68.96% (40 pacientes). El tercer lugar fue nefrología con 9.2% (38 pacientes) con una mortalidad del 63.15% (24 pacientes).

La enfermedad subyacente más frecuente de ingreso de los pacientes fue la enfermedad oncohematológica 37.68% (156 pacientes) con una mortalidad del neta de 92.30% (144 pacientes) seguido de infecciones a cualquier nivel 24.39 (101 pacientes).

Los agentes microbiológicos que más frecuente se aislaron fueron (*Tabla 1*): *Escherichia coli* spp. 42.26% (175 aislamientos). De los cuales por antibiograma fueron los siguientes: *E. coli* no BLEE no AmpC: 16.17% (67 aislamientos); *E. coli*

BLEE 23.67% (98 aislamientos); E. coli productora de carbapenemasas 2.41% (10 aislamientos).

Del grupo Klebsiella spp. 23.64% (98 aislamientos) con diferenciación por antibiograma de las siguientes especies: k. pneumoniae no BLEE 6.03% (67 aislamientos), k. pneumoniae BLEE 6.03% (25 aislamientos), k. pneumoniae productora de carbapenemasas 1.2% (5 aislamientos), k. oxytoca 4.1% (17 aislamientos), k. oxytoca BLEE 0.24% (1 aislamiento).

Del grupo Pseudomonas spp 14.96% (62 aislamientos) y de acuerdo con antibiograma se identificaron las siguientes especies: p. aeruginosa 13.28% (55 aislamientos), p. aeruginosa XDR 0.72% (3 aislamientos), p. putida 0.48% (2 aislamientos), p. fluorescens 0.24% (1 aislamiento), p. luteola 0.24% (1 aislamiento); serratia marscenses 4.34% (18 aislamientos); morganela morganii 1.93% (8 aislamientos).

Respecto a citrobacter freundii 1.2% (5 aislamientos), citrobacter werkmanii 0.48% (2 aislamientos), citrobacter youngae 0.24% (1 aislamiento); enterobacter cloacae 9.66% (40 aislamientos); proteus mirabilis 0.48% (2 aislamientos); salmonella entérica 0.72% (3 aislamientos).

Por lo que podemos concluir que los géneros más frecuentemente identificados fueron Escherichia coli spp 23.67% (98 aislamientos), seguido de Klebsiella spp 23.64% (98 aislamientos) y enterobacter cloacae 9.66% (40 aislamientos).

Durante la hospitalización de nuestra población investigada se identificaron las complicaciones más frecuentes (*Tabla 5*): infecciones asociadas a angioacceso 62% (259 pacientes, seguido de neumonías nosocomiales 14.25% (59 pacientes) y lesión renal aguda 9.9% (41 pacientes).

De acuerdo con antibiograma el tratamiento con mayor sensibilidad identificado para el grupo de enterobacterias es de tipo carbapenémico 100% (414 antibiogramas) y durante el estudio el que más se usó de manera profiláctica en nuestra población fue meropenem 85.26% (353 pacientes). Si bien el uso de

antimicrobianos no tiene poder estadístico, mostro una tendencia de asociación). Y el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado no se asoció a mayor mortalidad.

Tabla 1. Agentes aislados microbiológicos en bacteriemias por enterobacterias en Hospital de Especialidades de “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza.

Agente	N= 414
Citrobacter freundii	8 (1.93%)
Citrobacter werkmaniii	2 (0.48%)
Citrobacter youngae	1 (0.24%)
Escherichia coli	67 (16.18%)
Escherichia coli BLEE	98 (23.67%)
Escherichia coli productor de carbapenemasa	10 (2.41%)
Enterobacter cloacae	40 (9.66%)
Klebsiella pneumoniae	50 (12.07%)
Klebsiella pneumoniae BLEE	25 (6.03%)
Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa	5 (1.2%)
Klebsiella oxytoca	17 (4.1%)
Klebsiella oxytoca BLEE	1 (0.24%)
Morganella morganii	8 (1.93%)
Pseudomonas aeruginosa	55 (13.28%)
Pseudomonas aeruginosa productora de carbapenemasa	5 (1.2%)
Pseudomonas aeruginosa XDR	3 (0.72%)
Pseudomonas putida	2 (0.48%)
Pseudomonas fluorescens	1 (0.24%)
Pseudomonas luteola	1 (0.24%)
Proteus mirabilis	2 (0.48%)
Salmonella entérica	3 (0.72%)

Tabla 2. Frecuencia de género en población estudiada de paciente con bacteriemias por enterobacterias en Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La raza

Genero	N= 414
Masculino	232 (56%)
Femenino	182 mujeres (44%)

Tabla 3. Prevalencia de sitio de infección de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por enterobacterias en Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La raza

Sitio de Infección	N= 414	Mortalidad neta por sitio de infección
Angioacceso	213 (51.44%)	190 (89.20%)
Tracto urinario complicada	69 (16.66%)	38 (55.07%)
Abdominal	60 (14.49%)	47 (78.33%)
Pulmonar	55 (13.28%)	46 (83.63%)
Sistema Nervioso Central	6 (1.44%)	3 (50%)
Infección de tejidos blandos	6 (1.44%)	1 (16.6%)
Pericardio	3 (0.72%)	0 (0%)
Maxilofacial	2 (0.48%)	1 (50%)

Tabla 4. Frecuencia de servicios de adscripción de pacientes con bacteriemias por enterobacterias en Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La raza

Servicio	N = 414
Unidad de cuidados intensivos	18 (4.3%)
Unidad de cuidados intensivos coronario	1 (0.2%)
Hematología	184 (44.4%)
Cirugía general	29 (7 %)

Gastroenterología	12 (2.9%)
Proctología	5 (2.9%)
Urología	3 (0.7%)
Neurocirugía	15 (3.6%)
Neurología	13 (3.1%)
Medicina Interna	58 (14%)
Reumatología	5 (1.2%)
Cardiología	18 (4.3%)
Endocrinología	1 (0.2%)
Angiología	2 (0.5%)
Unidad de trasplantes	10 (2.4%)
Nefrología	38 (9.2%)
Maxilofacial	1 (0.2%)

Tabla 5. Complicaciones durante hospitalización en pacientes con bacteriemias por enterobacterias en Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La raza

Complicaciones	N=414
Bacteriemia	259 (62%)
Diarrea asociada antibióticos	15 (3.62%)
Lesión renal aguda	41 (9.9%)
Neumonía	59 (14.25%)
Paro cardiorrespiratorio	6 (1.44%)
Ninguna complicación	34 (8.21%)

Tabla 6. Características epidemiológicas y factores de riesgo relacionados a mortalidad por Enterobacterias en hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" CMN La Raza

Variable	Análisis univariado				Análisis multivariado		
	Alta Vivo(s) n= 88		Alta Muerto (s) n=326		p	OR	(IC 95%)
Edad (años)							
18-29 años	15	17.04%	65	19.93%			
30-49 años	26	29.54%	114	34.96%			
50-69 años	35	38.77%	105	32.20%			
70-89 años	11	12.50%	42	12.88%			
≥90 años	1	1.13%	0	0%			
Sexo							
Femenino	37	42.04%	182	55.82%			
Masculino	51	57.95%	144	44.71%			
Días de estancia hospitalaria							
≤14 días	39	44.31%	129	39.57%			
15-30 días	27	30.68%	122	37.42%			
≥31 días	22	25%	163	23.00%			
Comorbilidades							
Diabetes	27	30.68%	124	38.03%	0.059	1.3	(0.119-1.921)
EPOC	5	5.68%	19	5.82%			
Tabaquismo	34	38.64%	132	40.49%	0.242	0.245	(0.205-1.521)
Enfermedad Tiroidea:							
Hipertiroidismo	1	1.13%	0	0%			
Hipotiroidismo	3	3.40%	6	1.84%			
Ninguno	84	95.45%	320	98.15%			
Onco-Hematológico	12	13.63%	170	52.14%	0.086	6.927	(0.758-63.270)
Hipertensión	42	47.72%	128	39.26%	0.023	2.761	(1.152-6.618)
Enfermedad Renal Crónica	25	28.40%	39	11.96%			
Obesidad	11	12.50%	25	7.66%			
Dislipidemia	8	9.09%	30	9.20%			
Etilismo	22	25%	108	33.12%	0.002	3.615	(1.608-8.129)
Cardiopatía	9	10.22%	3	0.92%	0.001	0.055	(0.012-0.258)
Cáncer	15	17.04%	172	52.76%			
Autoinmune	8	9.09%	159	48.77%	0.023	3.778	(1.197-11.922)
Anemia	57	64.77%	213	65.33%	0.001	0.212	(0.083-0.544)
Corticosteroides	17	19.31%	15	4.60%	0.002	0.211	(0.77-0.573)
Cirrosis	2	2.27%	2	0.61%			
Desnutrición	38	43.18%	31	9.50%	0.025	0.414	(0.191-0.896)
Neutropenia	9	10.22%	170	52.12%	0.001	11.362	(2.938-43.945)
VIH	0	0.00%	0	0%			
Origene la infeccion							
Angioacceso	23	26.13%	190	58.28%			
ITU complicada	31	35.22%	38	11.65%			
Abdomen	13	14.77%	47	14.41%			
Pulmonar	9	10.22%	46	14.11%			
Maxilofacial	1	1.36%	0	0%			
Pericardio	3	3.40%	1	0.30%			
SNC	3	3.40%	3	0.92%			
Tejidos Blandos	5	5.68%	1	0.30%			

En el análisis bivariado de los factores de riesgo con significancia asociados a mortalidad se identificaron (*Tabla 6*): tener neoplasia hematológica (p=0.086), hipertensión arterial sistémica (p=0.023), etilismo (p=0.002), cardiopatía (p=0.001), enfermedad autoinmune (p=0.023), anemia (p=0.001), uso de corticoesteroides (p=0.002), desnutrición (p=0.025), neutropenia (p=0.001).

En el análisis multivariado (*Tabla 6*) se identificó correctamente el 85% de los casos en cuanto a mortalidad y sobrevida, y las siguientes fueron factores de riesgo independientes y predictoras de mortalidad: hipertensión (OR 2.26, IC95% 1.152-6.618), etilismo (OR 3.61, IC95%1.608-8.129), enfermedad autoinmune (OR 3.77, IC95% 1.197-11.922) y neutropenia (OR 11.36, IC95% 2.938-43.945).

Discusión

La bacteriemia nosocomial representa en nuestro medio clínico un 5% de todas las infecciones adquiridas en el hospital de acuerdo con los reportes internacionales, siendo de las infecciones más graves. La mortalidad estimada es de hasta el 60%, sin embargo nuestros resultados fueron de 78.74%. Por lo que se confirma que la bacteriemia por enterobacterias está asociada con una alta mortalidad.

Manassero y cols, obtuvieron una edad promedio de 62.4 años, mientras que Hernández y cols, en España encontraron una edad media de 65.7 años. Ambos estudios de referencia se encuentran por encima de los resultados de la presente investigación donde fue de 47 años.

El conocimiento de los factores de riesgo de mortalidad es fundamental para poder identificar a los pacientes ingresados en nuestro hospital con alto riesgo de desarrollar bacteriemias por enterobacterias a fin beneficiar con la implementación de posibles medidas de prevención y soporte. En México no hay suficiente evidencia sobre la epidemiología de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemias por lo que la presente investigación es de vital importancia para identificar a nuestra población de riesgo. En nuestros pacientes se observó de acuerdo a crecimiento y asilamiento mediante hemocultivos el desarrollo más frecuente de los siguientes agentes *Escherichia coli* sp y en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* sp, identificándose a través del antibiograma que la mayoría de las especies de *Escherichia coli* desarrollaron ya resistencia a través de la producción de betalactamasas (23.67%) con una mortalidad por agente aislado del 76.27%; para el grupo de *Klebsiella pneumoniae* no se identificaron resistencias a través del antibiograma con una prevalencia diagnosticada sin resistencia de 68.36%, y con una mortalidad cruda para este agente del 80.61%; los hallazgos previos provinieron en su mayoría de pacientes de los servicios de Hematología en un 44.4%, seguido de Medicina Interna en 14%, esta mortalidad está asociada al estado crítico del paciente, multiresistencia del agente en el caso del género *Escherichia coli* sp y a una mayor mortalidad a este tipo de microorganismos.

Los datos también revelan que el sitio de infección con mayor mortalidad en nuestra población estudiada fue infección relacionada a catéter venoso central o angioacceso del 89.20% seguido de infección del tracto respiratorio bajo (neumonía) 83.63% y de origen infeccioso abdominal en un 78.33%.

La menor mortalidad en los sitios primarios de infección se asoció a retiro temprano de catéteres e intervenciones tempranas para la identificación del foco de infección, descompresión del tracto biliar y urinario.

Por lo que de acuerdo con este estudio y al tener mayor validez en nuestro medio hemos identificado como factores de riesgo asociados: neoplasia hematológica, hipertensión arterial sistémica, etilismo, cardiopatía, enfermedad autoinmune, anemia, uso de corticoesteroides, desnutrición, neutropenia todas estas características con significancia clínica.

Factores de riesgo de independiente a mortalidad: Hipertensión confirió un riesgo de más de 2.26 veces, antecedente de etilismo con un riesgo de más de 3.61, enfermedad autoinmune con un riesgo de más de 3.77 veces y neutropenia fue superior más de 11 veces, todos ellos no modificables y en concordancia con lo ya reportado en la literatura en más reciente estudio de Lizaso y cols.

Los factores de riesgo independiente que se asociaron a sobrevida fueron anemia con un factor de protección de 0.21, uso de esteroides con factor de protección de 0.20, de acuerdo con la literatura de guías internacionales en relación con anemia permisiva, ya que el realizar hemotrasfusión en sobremedida se ha asociado a mayor mortalidad, por lo que tal vez esta premisa en los paciente pudo condicionar la protección evidenciada en nuestro estudio; en cuanto a uso de esteroides en la literatura se evidencio que por su acción antiinflamatoria confirió protección en los casos de choque séptico como se ha demostrado en la literatura.

Asimismo, ha sido reportado como factor de riesgo importante para el desarrollo de bacteriemia, el uso de catéteres. Observamos de igual manera que el haber recibido un tratamiento empírico inadecuado no se asoció a mortalidad, sin embargo de cuerdo a estudio por antibiograma y de acuerdo a los agentes microbiológicos más

frecuentemente aislados emitimos las siguientes recomendaciones para inicio de tratamiento empírico de acuerdo con los siguientes sitios de infección y con base a los patrones de resistencia/susceptibilidad reportadas por el laboratorio de microbiología de las bacterias que ocasionan con mayor frecuencia este tipo de infecciones: infección del tracto urinario de tipo bacteriuria asintomática no requiere tratamiento; cistitis no complicada: nitrofurantoina; cistitis enfisematosa y pielonefritis: Ertapenem y en caso de no contar con este fármaco se sugiere el uso de Meropenem o Imipenem o piperacilina -tazobactam. La siguiente recomendación para Neumonía nosocomial/asociada a ventilación mecánica: Meropenem o Imipenem. Estos resultados son concordantes con las guías internacionales de enfermedades infecciosas.

Se identificaron en nuestro estudios dos limitaciones, ya que corresponde a un estudio observacional, y todos los pacientes estaban hospitalizados en un centro asistencial terciario, por lo que estos resultados podrían no ser útiles para otras unidades médicas. Nosotros no analizamos los factores de sesgo como la atención médica, por eso no podemos excluir otros posibles factores de confusión no medidos.

Conclusión

Los factores de riesgo para mortalidad por bacteriemias por enterobacterias se asocian a elevada mortalidad en nuestro medio. Los factores de riesgo independiente son hipertensión, etilismo, neutropenia y enfermedad autoinmune, de los cuales ninguno es modificable. No obstante los factores asociado a menor mortalidad fueron la anemia y el uso de esteroides, que en teoría están asociados a menor transfusión sanguínea y al efecto antiinflamatorio respectivamente. Al respecto es necesario realizar investigaciones a futuro sobre estos dos últimos factores, ya que estos si son modificables.

Se identifico que los agentes microbiológicos más frecuentes evidenciados en nuestra población fueron *Escherichia coli* sp y *Klebsiella pneumoniae* sp con mayor resistencia en el grupo de *Escherichia coli* y cuyo tratamiento antibiótico profiláctico de acuerdo con resistencias es carbapenémico.

Referencias bibliográficas

1. Tamma PD, Sharara SL, Pana ZD, et al. Molecular Epidemiology of Ceftriaxone Non-Susceptible Enterobacteriales Isolates in an Academic Medical Center in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(8): ofz353.
2. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *N Engl J Med* 2020; 382(14): 1309-19.
3. Heil EL, Bork JT, Abbo LM, et al. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(10): ofab434.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019, 2019.
5. Sears CL, File TM, Alexander BD, et al. Charting the Path Forward: Development, Goals and Initiatives of the 2019 Infectious Diseases of America Strategic Plan. *Clin Infect Dis* 2019; 69(12): e1-e7.
6. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis* 2018; 67(12): 1803-14.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5): e103-20.
8. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis* 2017; 65(1): 110-20.

9. Tamma PD, Smith TT, Adebayo A, et al. Prevalence of bla CTX-M Genes in Gram-Negative Bloodstream Isolates across 66 Hospitals in the United States. *J Clin Microbiol* 2021; 59(6).
10. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of beta-Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33(2): e00047-e19.
11. Palma N, Gomes C, Riveros M, Garcia W, Martinez-Puchol S, Ruiz-Roldan L, et al. Virulence factors profiles and ESBL production in *Escherichia coli* causing bacteremia in Peruvian children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(1):70-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.017.
12. Adrianzen D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):18-25.
13. Martelius T, Jalava J, Karki T, Mottonen T, Ollgren J, Lyytikainen O. Nosocomial bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins, Finland, 1999–2013: Trends, patient characteristics and mortality. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):229-34. doi:10.3109/23744235.2015.1109135.
14. Papp-Wallace KM. The latest advances in β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(17):2169-2184.
15. MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on Gram-negative bacterial infections. *J Intensive Care Med*. 2017;32(1):25-37.
16. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(1):1-18.
17. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, et al. Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacother*. 2019;39(3):261-270.

Anexos:



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Clave protocolo:

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre:		Fecha de ingreso al hospital:	
NSS:		Inclusión a protocolo:	
Sexo: (H) (M)	Edad:	Días estancia hospitalaria:	Cama:

COMORBILIDADES (ÍNDICE DE CHARLSON):

Diabetes ()	EPOC ()	Tabaquismo () IT ____	Hematológica ()	Endocrina ()
Hipertensión ()	ERC ()	Obesidad ()	Dislipidemia ()	Etilismo ()
Cardiopatía ()	Cáncer ()	Autoinmune ()	Anemia ()	Corticoterapia ()
Cirrosis ()	Desnutrición ()	Neutropenia ()	VIH ()	Uso previo antibióticos ()

BACTERIA ASILADA EN CUTIVO

Escherichia coli ()	Klebsiella pneumonie ()	Enterobacter ()	Salmonella spp ()	Proteus mirabilis ()
----------------------	--------------------------	------------------	--------------------	-----------------------

RESULTADO DE ANTIBIOGRAMA

Positivo ()	Negativo ()	Antibiótico de mayor susceptibilidad:
Resistencia: Cefazolina () Cefuroxima () Colistina () Ertapenem () Cefalotina () Tetraciclinas () Nitrofurantoina () Meropenem () Cefoxitina () Tigeciclina () Piperacilina-Tazobactam () AminoglucoSIDOS ()		Complicaciones hospitalarias: Si () No () Causa de muerte: Primaria (enterobacterias) () Secundaria ()

USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE HOSPITALIZACION

Antibiótico:	Días:
--------------	-------

ORIGEN DE INFECCIÓN

Urinario		Cateter		Pulmonar	
Intraabdominal		Otros:			

SEGUIMIENTO

Defunción ()	Egreso hospitalario por mejoría ()
---------------	-------------------------------------