



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de postgrado

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,
"Salvador Zubirán"**

**Factores asociados a la mortalidad en pacientes con bacteriemias
primarias nosocomiales, estudio de casos y controles.**

**Tesis de posgrado para obtener el diploma de especialidad en Medicina
Interna.**

Médico postulante: Juan Manuel Steta Orozco

**Tutores: Dr. Alejandro E. Macías Hernández
Dr. Alfonso Gulías Herrero**

México, Distrito Federal a 5 de agosto de 2009



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.

Autorizado por:

Dr. Alejandro E. Macías Hernández
Tutor, Jefe del Departamento de Epidemiología Hospitalaria

Dr. Alfonso Gulías Herrero
Tutor, Jefe del Curso de Medicina Interna

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza

Dedicatoria

A Dios que me dio la vida y la voluntad.

A mi Genny, mi musa y vital compañera.

A mis padres por su desbordante amor.

A mis generosos maestros y al Instituto que me forjó.

A mis pacientes, motivo de todo mi esfuerzo.

Índice

Resumen.....	5
1. Introducción.....	6
1.1 Importancia de las infecciones nosocomiales.....	6
1.2 Papel de las bacteriemias intrahospitalarias.....	6
1.3 Relevancia de las bacteriemias nosocomiales primarias.....	7
1.4 Búsqueda de factores etiológicos de las bacteriemias primarias.....	8
1.4.1 Productos sanguíneos.....	9
1.4.2 Medicamentos contaminados.....	10
1.4.3 Soluciones intravenosas.....	11
1.4.4 Soluciones contaminadas en México.....	12
2. Justificación.....	14
3. Pregunta de investigación.....	15
4. Objetivo.....	16
5. Método.....	17
5.1 Fuente de la información.....	17
5.2 Definiciones.....	17
5.3 Criterio de exclusión.....	18
5.4 Información registrada.....	18
5.5 Análisis estadístico.....	20
5.6 Implicaciones éticas.....	20
6. Resultados.....	21
6.1 Identificación de los pacientes-caso.....	21
6.2 Características demográficas de las BPN.....	22
6.3 Desenlace de la BPN.....	27
6.4 Análisis de casos y controles.....	27
7. Discusión y análisis.....	31
8. Conclusión.....	35
9. Anexos	
Anexo 1: Abreviaciones.....	36
Anexo 2: Palabras clave.....	36
10. Bibliografía.....	37

Resumen

Antecedentes: las bacteriemias son la tercera infección nosocomial más frecuente y se asocian con una mortalidad elevada. Los pacientes con bacteriemias primarias son un grupo poco estudiado en los que no se identifica un foco infeccioso. La terapia intravascular se ha asociado a su desarrollo, sin embargo, existe poca información acerca de los factores asociados a la mortalidad de estos pacientes.

Metodología: se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, observacional. Se revisaron 265 expedientes de pacientes de los cuales 48 cumplieron con el criterio de caso. Se analizaron 37 variables demográficas y de los rubros de terapia intravascular, agentes microbiológicos y dispositivos invasivos usados. Se utilizó la Prueba Exacta de Fisher para el análisis estadístico. Se definió como criterio de desenlace la mortalidad al egreso hospitalario.

Resultados: la mortalidad encontrada fue del 23%. Las variables que se asociaron a una mayor mortalidad fueron uso de aminas vasoactivas (RM 14.6 p 0.004), uso de sonda de derivación urinaria de Foley (RM 9.38 p 0.006) y el uso de ventilación mecánica invasiva (RM 22 p <0.001). No hubo diferencia en la mortalidad en relación a la edad de los pacientes, lugar de hospitalización, número o tipo de soluciones intravenosas usadas, transfusiones ni otro tipo de dispositivos invasivos.

Conclusiones: la mortalidad encontrada fue similar a la de otras series. Las variables asociadas pueden tratarse de potenciales fuentes de infección, sin embargo, no se puede descartar que se traten únicamente de confusores.

1. Introducción

1.1 Importancia de las infecciones nosocomiales.

Las infecciones adquiridas en los hospitales son un grave problema en la salud mundial. En los Estados Unidos, la Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales reportó los datos de la Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de 1992 a 1998, correspondientes a 1,554,070 pacientes-día, y se encontró una tasa de 16.2 infecciones por cada 1,000 pacientes-día¹. En un estudio de prevalencia de punto en las UCI de 17 países europeos se encontró que el 21% de los 10 038 pacientes tenían una infección adquirida en la UCI². En Inglaterra, cada año 100,000 personas son afectadas y 5,000 mueren por infecciones nosocomiales³. En México, un estudio de prevalencia puntual realizado en 254 UCI, 307 pacientes, que representaron el 33.4% del total, tenían al menos una infección intrahospitalaria y el 25.5% de los pacientes que contrajeron una infección en la UCI fallecieron en las siguientes seis semanas⁴.

1.2 Papel de las bacteriemias intrahospitalarias.

Las bacteriemias son la tercera o cuarta causa de infección intrahospitalaria, sólo por debajo de las neumonías intrahospitalarias, las infecciones de vías urinarias y, probablemente en México, de las infecciones de herida quirúrgica^{1,2,4}. En un estudio multicéntrico en Francia, se encontró una incidencia de bacteriemia nosocomial de 4.4 por cada 1,000 ingresos hospitalarios⁵. La mortalidad asociada a este tipo de infecciones va del 20 al 80%^{5,6,7,8,9}. Una revisión realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) mostró que el 51% del total de las bacteriemias fueron de origen intrahospitalario y

se asociaron a una mortalidad de 70.8%⁹. El gran impacto en los pacientes y en la salud pública de este tipo de infecciones ha motivado la búsqueda de su etiología.

De acuerdo a las definiciones internacionales, la etiología de las bacteriemias nosocomiales se puede clasificar en bacteriemias secundarias a un foco infeccioso, bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares y bacteriemias primarias, en las que no existe un foco infeccioso evidente¹⁰. La diferencia entre los diferentes grupos etiológicos se correlaciona con su pronóstico. Diversos estudios han identificado diferencias significativas entre la mortalidad de las distintas bacteriemias intrahospitalarias. Las bacteriemias secundarias se asocian a una mortalidad de aproximadamente 55%, las bacteriemias primarias a un 28% y las asociadas a catéter a un 10%^{6,11}.

1.3 Relevancia bacteriemias nosocomiales primarias.

Si bien existen estrategias individualizadas para combatir las causas de bacteriemias secundarias y estudios y guías para el manejo de infecciones relacionadas a catéter^{12,13,14}, el conocimiento acerca de las bacteriemias primarias es limitado, sin embargo, su frecuencia de presentación y su impacto para el paciente y el sistema de salud es importante.

En los Estados Unidos las bacteriemias primarias se asociaron a un aumento en la estancia hospitalaria de 13 días lo que implicó un aumento en el costo de su atención de \$23,751 dolares por paciente⁸.

Si bien existen reportes de que las bacteriemias primarias representan un 60% del total de bacteriemias nosocomiales, la mayoría de estas publicaciones incluyeron infecciones relacionadas a catéteres^{7,15}. Se ha calculado que en aproximadamente del 14 al 34% de las bacteriemias intrahospitalarias, no se encuentra un foco infeccioso^{5,11,16}.

1.4 Búsqueda de factores etiológicos de las bacteriemias primarias

La ausencia de una fuente infecciosa evidente como etiología de estas bacteriemias, ha motivado diversos estudios en búsqueda de un sitio oculto como origen de la infección. En general, se ha identificado que la mayoría de las bacteriemias primarias tienen su origen en alguno de los componentes del tratamiento o monitorización intravascular de los pacientes¹⁷. Así pues, las fuentes de la infección pueden clasificarse en contaminación intrínseca y extrínseca. En la contaminación intrínseca las soluciones, medicamentos, antisépticos, dispositivos o derivados sanguíneos tienen microorganismos patógenos desde su fabricación o entrega por el banco de sangre. En la contaminación extrínseca, alguno de los componentes de la terapia intravascular es colonizado tras su manipulación¹⁸. La mayoría de las publicaciones son reportes de casos donde se identifica una causa inusual de bacteriemia como la etiología de un brote. En otros, simplemente se describe un brote y su resolución tras la mejoría en los cuidados generales en el control de infecciones^{19,20,21}.

Entre los escasos estudios de las etiologías de las bacteriemias primarias destaca uno realizado en 1993 en el INCMNSZ donde, mediante un diseño de

casos y controles, se analizaron quince factores de riesgo potenciales: diabetes mellitus, neoplasias sólidas, sector de internamiento, estancia en la UCI, estancia intrahospitalaria prolongada (mayor a 15 días), administración previa de antibióticos, quimioterapia previa, nutrición parenteral, transfusiones, instalación de catéteres intravenosos o urinarios, procedimientos radiológicos, cirugías, endoscopías o diálisis. Tras el análisis multivariado, los únicos factores que mantuvieron significancia estadística fueron la estancia intrahospitalaria prolongada (OR= 4.92 IC95%= 2.2-11.1 $p<0.0001$) y la administración de nutrición parenteral total (OR= 5.4 IC95%= 1.5-19.6 $p<0.01$)¹⁶.

1.4.1 Productos sanguíneos

Si bien se ha prestado particular atención a la contaminación de los productos, sanguíneos por los virus de hepatitis, VIH y *T. gondii*, algunos agentes también han producido bacteriemias en pacientes en quienes se ha transfundido derivados contaminados. Las principales bacterias asociadas son *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Achromobacter spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.* y *Yersinia spp.*²².

En 1988 la CDC reportó los primeros casos de choque séptico relacionado a endotoxemia por *Yersinia enterocolitica*²². En el periodo comprendido entre 1985 y 1991, en los Estados Unidos se documentaron 11 casos de sepsis por contaminación por esta misma bacteria. De estos, fallecieron cinco en menos de 6 días por choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o coagulación intravascular diseminada²³.

Los concentrados plaquetarios son una fuente potencial de contaminación bacteriana, diversos agentes tales como *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativa, *S. marcesens*, *P. acne* y *K. pneumoniae*²⁴. Ante esta situación, diversos países han implementado métodos sistematizados para su detección, con lo que se ha reducido su incidencia²⁵.

1.4.2 Medicamentos contaminados

Las historias de contaminaciones intrínsecas o extrínsecas de medicamentos han continuado desde hace treinta años. Se han realizado estudios *in-vitro* donde se ha identificado que medicamentos tales como el propofol y la lidocaína funcionan como medios apropiados para el crecimiento bacteriano²⁶. En el 2002 un grupo de la CDC estudió un brote constituido por 26 casos de bacteriemia por *Serratia marcesens* en una UTI quirúrgica. Tras realizar un análisis multivariado, se definió que la fuente de la infección fue la contaminación extrínseca de fentanil de parte de dos individuos encargados de la terapia respiratoria²⁷.

En el 2006, un grupo de la Universidad de Yale, en Conneticut, identificó a dos pacientes pediátricos con bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en quienes la fuente de la infección fue la contaminación intrínseca del sello antibiótico de los catéteres compuesto de heparina y vancomicina²⁸.

Incluso las ampollitas con electrolitos séricos contaminadas, han llegado a producir bacteriemias graves. En 2005 se presentó una epidemia de bacteriemias

por *Serratia marcescens* en 4 estados de los Estados Unidos que se asoció a la contaminación intrínseca de ampollitas con sulfato de magnesio²⁹.

1.4.3 Soluciones intravenosas

En Julio de 1970, una mujer de 28 años que padecía hepatitis murió por sepsis por *Escherichia coli*. Tras una intensa búsqueda de la etiología, se aisló una *Escherichia coli* en la solución intravenosa con el mismo patrón de sensibilidad que la aislada en sangre. En los siguientes años surgieron distintos reportes de brotes de bacteriemias asociados a contaminación de soluciones intravenosas, y el hospital Saint Thomas de Londres reportó que el 35% de los líquidos intravenosos administrados estaban contaminados^{30,31}. Se realizaron estudios de investigación básica que demostraron la posibilidad de crecimiento bacteriano en las soluciones intravenosas a temperatura ambiente hasta cifras incontables^{32,33}. Ante esta situación, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, realizó una investigación sistematizada. De 1965 a 1978, 30 epidemias de bacteriemias se debieron a contaminación del líquido infundido, de las cuales 7 se debían a contaminación por el fabricante (contaminación intrínseca) y 21 durante su manipulación en el hospital (contaminación extrínseca)³⁴. En los estudios de la CDC se demostró que del 6-35% de las soluciones de los fabricantes se encontraban contaminadas³⁵. Además, del 3 al 17% de las soluciones se contaminaban en los pisos de hospitalización durante su manipulación¹⁷. Esta situación llevó a una mejoría en el control de calidad por los fabricantes y a una preparación hospitalaria de los medicamentos en farmacias centrales bajo

campanas de flujo laminar y con técnica aséptica. Con estos cuidados, prácticamente desaparecieron las epidemias y se dio por concluido el problema.

Ante el elevado costo del manejo de farmacias centrales, los países en vías de desarrollo, no formalizaron su uso. En la literatura médica continuó la publicación de brotes de bacteriemias primarias generalmente por bacterias gram negativas³⁶. En algunas series de casos de bacteriemias primarias de pacientes pediátricos en Puerto Rico, Colombia y México, se identificaron prácticas de manejo de la terapia intravenosa “subóptimas”, y su corrección se asoció a la resolución de las bacteriemias^{19,37,38}. En Brazil, una serie de casos de bacteriemias por *Pantoea spp.* en población pediátrica, identificó como principal factor asociado, a la mezcla de más de dos componentes en la preparación de las soluciones intravenosas³⁹. Sorprendentemente, todavía en 1981 se identificaron 63 casos de sepsis por *Enterobacter* en un hospital pediátrico, relacionado a contaminación de la botella de la solución intravenosa⁴⁰.

1.4.4 Soluciones contaminadas en México

En México, desde 1994, Macías y cols estudiaron la epidemiología de las bacteriemias nosocomiales pediátricas y documentaron que el 52% de ellas eran por bacterias de la tribu *Klebsielleae* y se sugirió que pudiera tratarse de contaminación de las soluciones⁴¹. Esta hipótesis fue confirmada al demostrar que el 6.8% de las soluciones de 4 hospitales pediátricos estaban contaminadas, y de estas, el 68% eran por bacterias pertenecientes a la tribu *Klebsielleae*⁴². Tras repetir los estudios de investigación básica de cultivos de soluciones, se encontró

que en la solución de Hartmann, además de existir un crecimiento de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*, existía un crecimiento de *Pseudomonas* hasta cifras incontables a temperatura ambiente⁴³. El estudio de cultivo de soluciones intravenosas ha sido repetido en el INCMNSZ, que cuenta con altos estándares de calidad en el manejo de la terapia intravenosa. De septiembre a diciembre de 2005 se cultivaron 621 soluciones intravenosas, de las cuales 8 (0.9%) fueron positivas y 2 pacientes tuvieron sintomatología clínica y aislamiento en un hemocultivo periférico del mismo patógeno cultivado en la solución intravenosa⁴⁴.

2. Justificación

Históricamente no se cuentan con datos en relación a los desenlaces y factores asociados en las bacteriemias primarias en México. Conocer el comportamiento de esta patología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán permitirán definir la justa dimensión del problema, así como para encontrar los factores potencialmente prevenibles que se asocien a un desenlace fatal.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y los factores asociados a la muerte de los pacientes con bacteriemias primarias en el INCMNSZ?

4. Objetivos

Objetivo primario: Identificar los factores asociados a mortalidad en los pacientes con bacteriemias nosocomiales primarias del INCMNSZ

Objetivo secundario: identificar las diferencias con otras series de bacteriemias primarias nosocomiales.

5. Método

El presente estudio es un estudio de casos y controles, retrospectivo, retrolectivo, observacional y descriptivo. Se realizó un método de selección predeterminado donde se analizó la totalidad de los posibles casos en el periodo del estudio. La recolección de datos no fue cegada. Se realizó una definición *a priori* de los criterios de definición de caso y de control. Se realizó un análisis comparativo con controles históricos en los rubros en que existieron datos a correlacionar.

5.1 Fuente de la información

La revisión se hizo a partir de una base de datos del servicio de Epidemiología Hospitalaria cuya información se recolectó prospectivamente en el Laboratorio de Microbiología del INCMNSZ en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2004 al 31 de diciembre de 2006 y que se trataban de posibles casos de bacteriemia primaria nosocomial.

Se revisaron la totalidad de los expedientes y se verificó que fueran compatibles con la definición preestablecida de caso.

5.2 Definiciones

Se definió como “paciente con bacteriemia primaria nosocomial” a todo aquel individuo hospitalizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2006 que cumpliera todos los siguientes criterios:

- a) fiebre de reciente inicio después de 72 horas del ingreso hospitalario
- b) aislamiento de una bacteria comensal en 2 o más hemocultivos o de una bacteria no comensal en uno o más hemocultivos
- c) ausencia de evidencia clínica o radiológica de un foco infeccioso en un periodo \pm 3 días del hemocultivo positivo
- d) ausencia de un cultivo de líquidos, secreciones corporales o tejido con aislamiento del mismo agente microbiológico que en la bacteriemia, en un periodo de \pm 7 días del hemocultivo positivo, y

e) ausencia de neutropenia grave definida como menos de 500cel/ μ L durante el día del hemocultivo positivo o en el siguiente día.

Se definió como “paciente-caso” a todo aquel individuo que cumplió la totalidad de los criterios de definición de bacteriemia primaria nosocomial y que fue egresado muerto del hospital.

Se definió como “paciente-control” a todo aquel individuo que cumplió la totalidad de los criterios de definición de bacteriemia primaria nosocomial y que fue egresado vivo del hospital.

5.3 Criterio de exclusión

Se eliminaron del análisis aquellos pacientes en quienes no se encontró el expediente clínico o en quienes hubo información completa en este.

5.4 Información registrada

Con el fin de facilitar la búsqueda de los pacientes-caso, se revisó inicialmente la base electrónica de datos del servicio de Infectología “MicroClin”, identificando a los pacientes que cumplieran con el criterio “d” (ausencia de un cultivo de líquidos, secreciones corporales o tejido con aislamiento del mismo agente microbiológico que en la bacteriemia, en un periodo de \pm 7 días del hemocultivo positivo).

En los probables pacientes-casos identificados, se registraron treinta y siete datos en las hojas de captura:

Tabla 1: datos colectados en la Hoja de Captura

5.5 Análisis estadístico

• Sexo	• Uso de inmunosupresores
• Edad	• Trasplante
• Fecha de ingreso	• VIH-SIDA
• Fecha de egreso	• Tipo de soluciones intravenosas empleadas
• Días de estancia hospitalaria	• Número de sol. intravenosas empleadas
• Cama	• Número de medicamentos aplicados por vía IV
• Servicio	• cateter central
• Fecha de hemocultivo positivo	• Sonda Foley
• Tiempo entre el tiempo y el hemocultivo positivo.	• Sonda nasogástrica / sonda nasoenteral
• Cuadro clínico y evolución compatible con bacteriemia primaria	• Tubo endotraqueal
• Aislamiento microbiológico	• Número de drenajes
• Patrón de resistencia del aislamiento microbiológico	• Línea arterial
• Presencia de leucocitos mayor a 12,000 uno o dos días antes del HC positivo	• Catéter epidural
• Presencia de neutrófilos >90% uno o dos días antes del HC positivo	• Catéter de diálisis
• Fiebre uno o dos días antes del HC positivo	• Periodo de hospitalización previo a bacteriemia
• Uso de nutrición parenteral total	• Tiempo de hospitalización hasta el egreso
• Transfusiones durante el día del HC positivo.	• Uso de aminas vasoactivas
• Uso de propofol	• Mortalidad al egreso hospitalario
• Prednisona >10mg por >2 sem	

Se realizaron tablas de contingencia para el cálculo de la razón de momios (RM) en un análisis bivariado de las características asociadas a la muerte. Asimismo, se empleó la Prueba Exacta de Fisher para el análisis de proporciones de variables categóricas. Se definió como un valor de p significativo como <0.05 . Se empleó el programa SPSS para Windows versión 10.0.

5.6 Implicaciones Éticas

Se guardó total el anonimato de los datos de identificación de los pacientes. Al tratarse de un estudio retrospectivo, descriptivo a partir de revisión de expedientes, no hubo intervención con los pacientes y no tiene otra connotación ética relevante. La presente investigación se realizó de acuerdo a lo estipulado en la Declaración de Helsinki⁴⁵.

6. Resultados

6.1 Identificación de los pacientes-caso.

Durante el periodo del estudio el servicio de Epidemiología Hospitalaria registró 265 pacientes con probable bacteriemia primaria nosocomial (BPN). Tras la revisión de la base de datos de Microbiología, en 31 pacientes no cumplieron con el criterio “b” de definición de caso ya que no pudo confirmarse la presencia de un hemocultivo positivo de acuerdo a los datos de Epidemiología Hospitalaria y 70 pacientes no cumplieron con el criterio “d” de la definición de paciente-caso debido a la presencia de aislamientos microbiológicos en otros sitios. De los 164 pacientes, se excluyeron 36 pacientes, 6 por no encontrarse el expediente clínico y 30 por contar con información incompleta en este. Se revisaron los 125 expedientes restantes, 2 no cumplieron con el criterio “a” pues la fiebre y el hemocultivo positivo se presentaron en el primer día de estancia hospitalaria y 65 de ellos no cumplieron con el criterio “c” de la definición de caso pues tuvieron evidencia clínica o radiológica de un foco infeccioso en un periodo \pm 3 días del hemocultivo positivo. Ocho pacientes no cumplieron con el criterio “e” por presentar neutropenia grave. Finalmente, cuarenta y ocho pacientes cumplieron la totalidad de los criterios de definición de bacteriemia primaria nosocomial. De estos, once cumplieron el criterio de pacientes-caso y treinta y siete cumplieron con el criterio de “paciente-control” “f” dejando un total de 11 pacientes que fueron considerados pacientes-caso (Figura 1).

6.2 Características de los pacientes con BPN

La presentación de la bacteriemias primarias nosocomiales fue igual en hombres que en mujeres y la edad promedio fue de 50 años de edad, existiendo una gran diversidad de edades que se evidencia al documentarse una desviación estándar de 17 años (Tabla 2).

El lugar de estancia hospitalaria con mayor número de bacteriemias primarias nosocomiales fue la UTI, y posteriormente, primer y segundo pisos de

hospitalización. Entre las tres áreas comprenden el 86% del total de pacientes-casos documentados durante el periodo de estudio (Tabla 2, Gráfico 1).

Figura 1: Selección de los pacientes-casos.

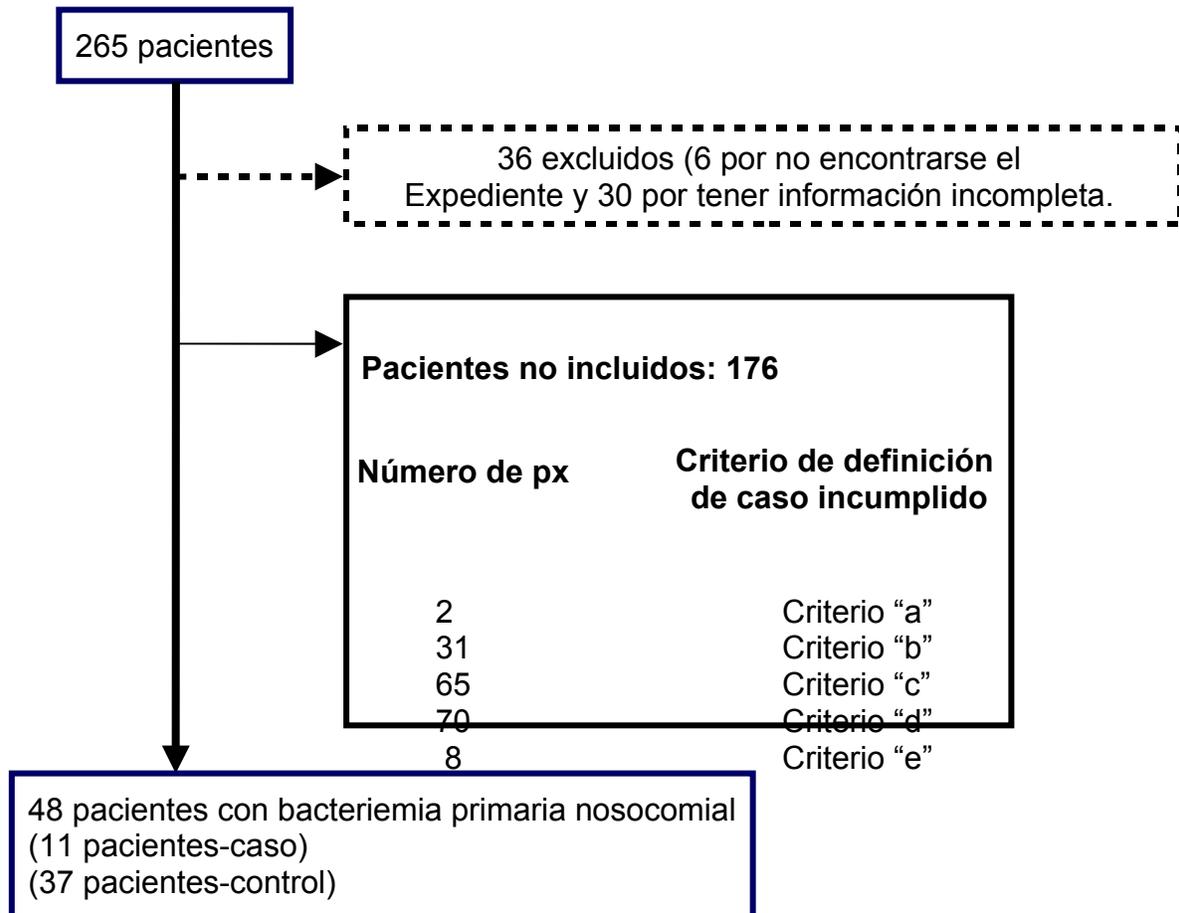
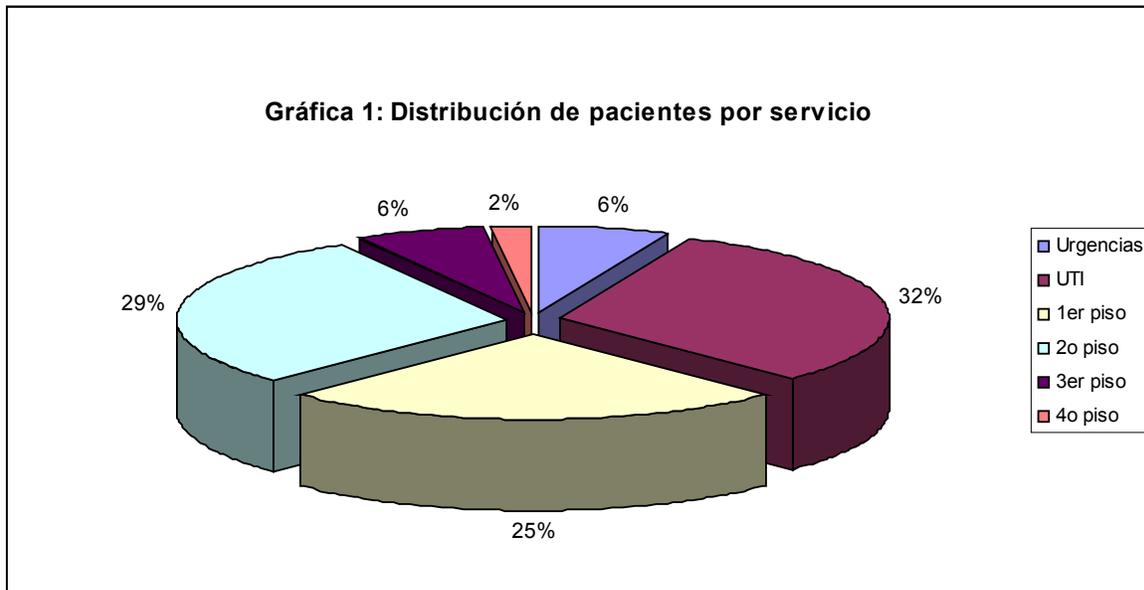
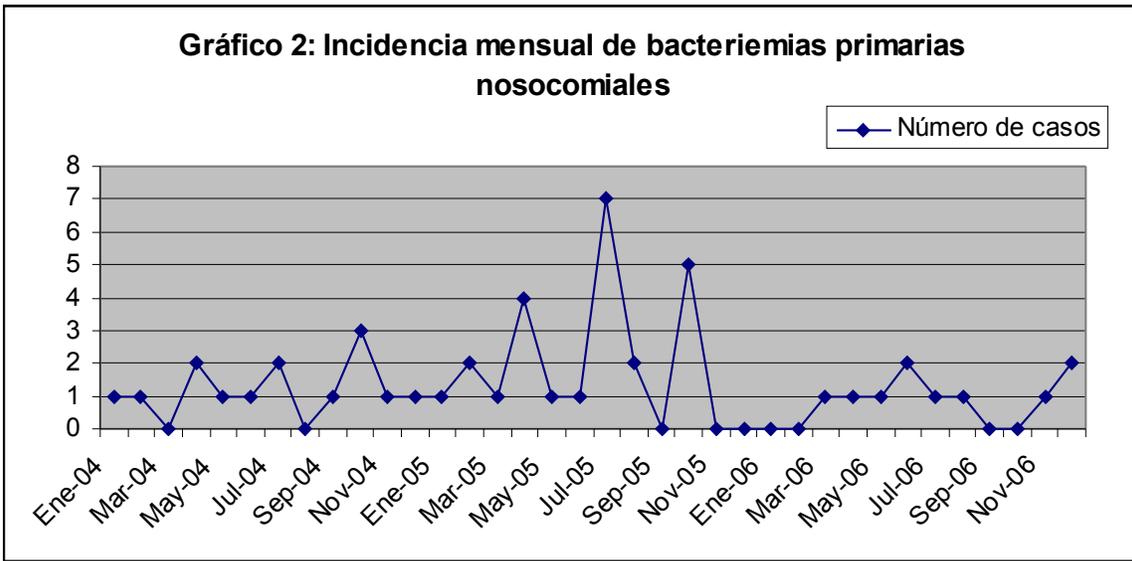


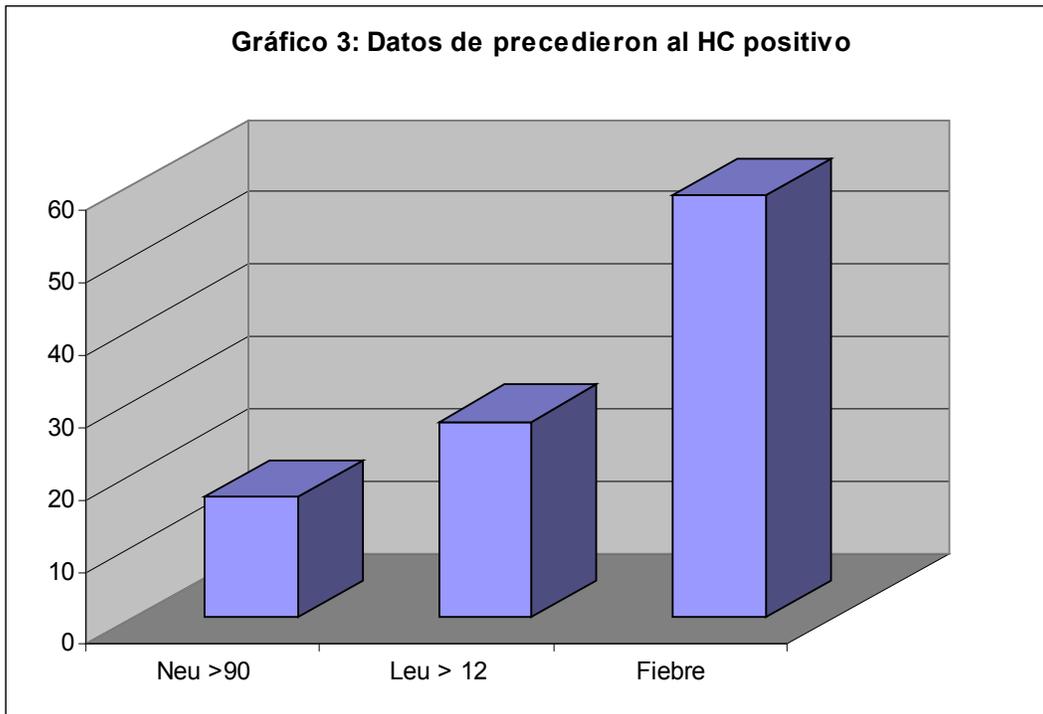
Tabla 2: Características demográficas de los pacientes con BPN (n=48).	
Hombres	24 (50%)
Mujeres	24 (50%)
Edad	50 ± 17 años (21-81 años)
Lugar de estancia hospitalaria	
Urgencias	3 (6%)
UTI	15 (32%)
Primer piso	12 (25%)
Segundo piso	14 (29%)
Tercer piso	3 (6%)
Cuarto piso	1 (2%)



Habitualmente existieron de 0-2 casos de bacteriemias primarias nosocomiales al mes, salvo en el periodo comprendido entre abril de 2005 y noviembre de 2005, en que se presentaron 20 casos (un 41.6% del total de casos) (Gráfico 2).

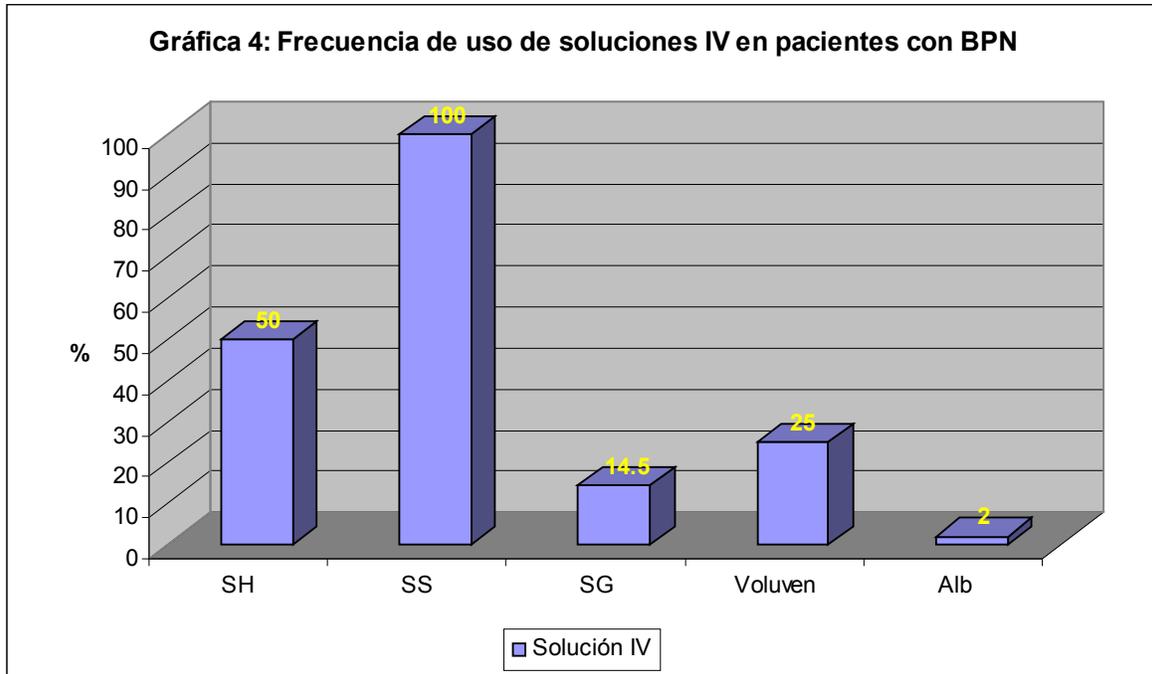


La mayoría de los pacientes tuvieron fiebre más de 24 horas antes de la toma del hemocultivo positivo, y entre el 12 y 25% presentó leucocitosis o neutrofilia antes de ese día (Gráfico 3).

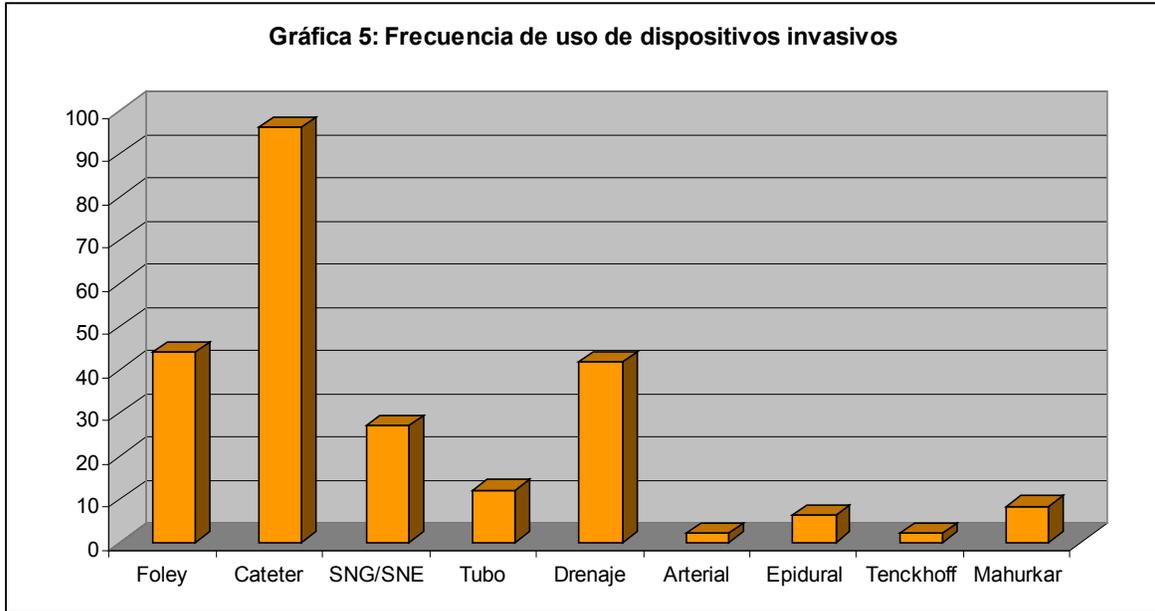


La totalidad de los pacientes recibieron soluciones intravenosas, de estas, la más empleada fue la solución cloruro de sodio al 0.9%, que se utilizó en el 100% de ellos. En segundo lugar, la solución más empleada fue la solución de Ringer

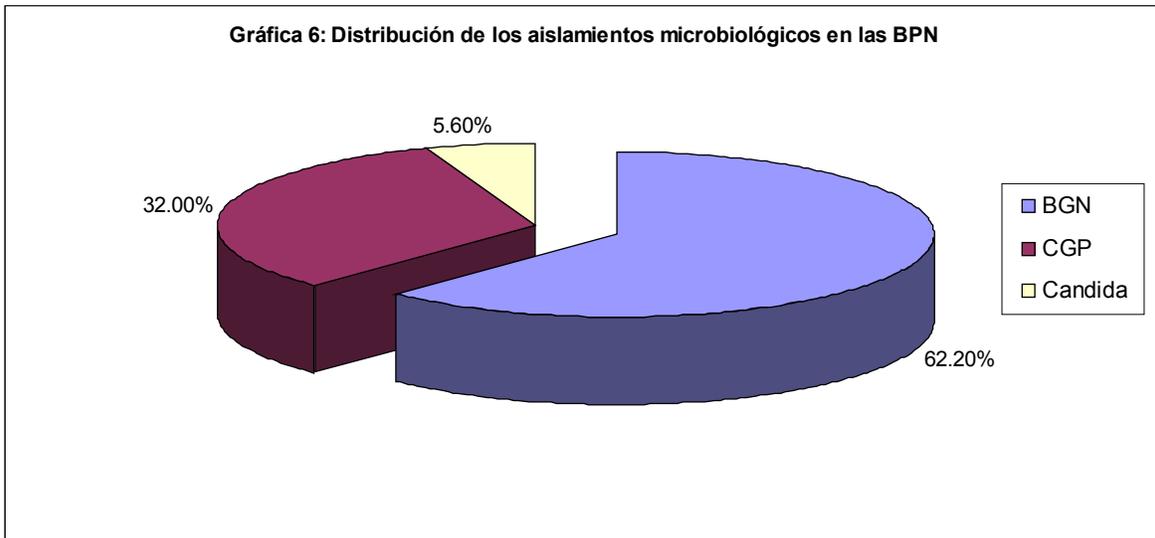
lactato (solución de Hartmann), que fue administrada a la mitad de los pacientes. La solución glucosada, los coloides sintéticos y la albúmina se emplearon con menor frecuencia (Gráfica 4).



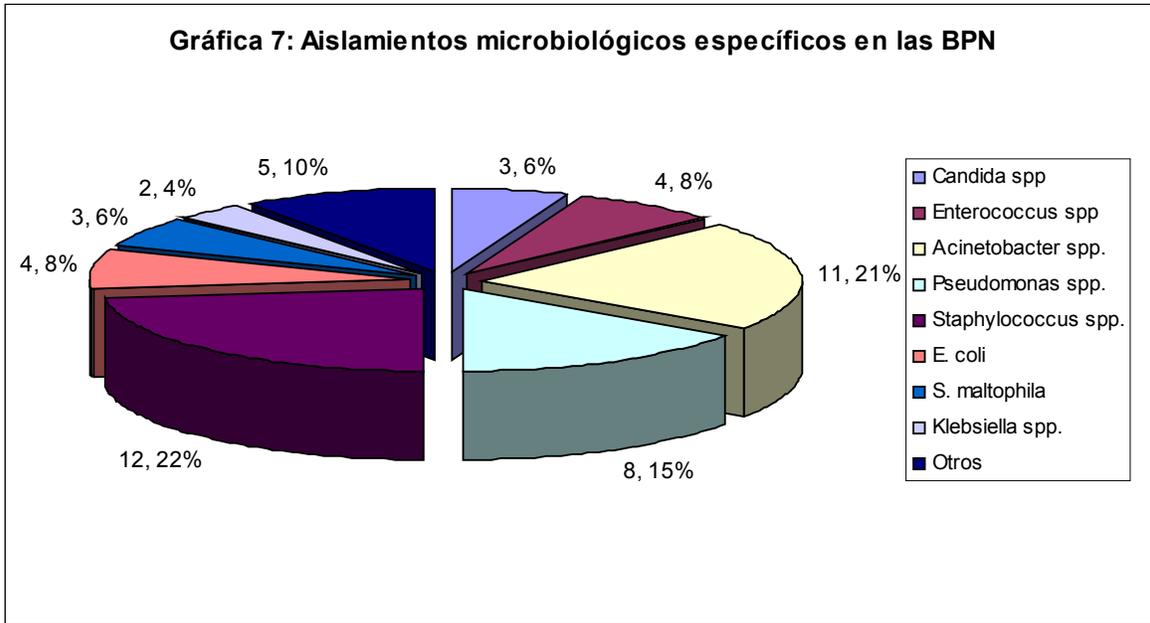
El 16% de los pacientes tuvieron algún tipo de inmunosupresión. La más frecuente de ellas fue el uso de prednisona, presente en el 12.5% de los pacientes, y en segundo lugar, el uso de medicamentos inmunosupresores. Entre los pacientes-caso no se identificaron pacientes con VIH-SIDA ni postrasplantados, a pesar de que tras la primera selección, con 141 pacientes con probable bacteriemia primaria, existían 8 pacientes postrasplantados y 2 con VIH-SIDA. El dispositivo invasivo más frecuentemente usado fue el cateter venoso central usado en el 96% de los pacientes. Aproximadamente el 40% de los pacientes tenían una sonda urinaria o un drenaje quirúrgico. El uso de dispositivos arteriales así como de catéteres de hemodiálisis y de diálisis peritoneal fue inusual (Gráfica 5).



Casi dos terceras partes de los aislamientos microbiológicos se trataron de bacilos gram negativos, en tanto que las bacterias gram positivas representaron menos de la tercera parte de los aislamientos y los hongos, un porcentaje aún menor (Gráfica 6).



En cuanto a los aislamientos microbiológicos específicos, la especie más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus spp.*, seguida de *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas spp.*



6.3 Desenlace de las BPN

De los 46 pacientes-caso revisados, siete (15.2%) desarrollaron choque séptico (con requerimiento de aminas vasoactivas) el mismo día del hemocultivo positivo. De estos, seis fueron atendidos en la UTI y cinco (71%) fallecieron. Seis pacientes más fallecieron en otros servicios durante su estancia hospitalaria, dando un total de 11 pacientes que representan el 23 por ciento del total de la población estudiada.

6.4 Estudio de casos y controles

En relación a los factores del huésped, el análisis estadístico no identificó una asociación significativa entre el sexo, la edad del paciente, ni su sitio de estancia (Tabla 3). Sin embargo, la estancia en la UTI se aproximó a la significancia estadística ($p 0.065$). Ni la presencia de fiebre, leucocitosis o neutrofilia, como datos de respuesta inflamatoria sistémica que hayan antecedido al hemocultivo positivo se correlacionaron con la mortalidad. Del mismo modo, los estados de inmunosupresión no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en relación a la mortalidad de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 3: Análisis estadístico de las características demográficas

	Muertos n=11 (%)	Sobrevivientes n=37 (%)	Valor de p
Sexo			
Hombres	4(36)	20(54)	0.494
Mujeres	7(63)	17(45)	0.494
Edad			
<40	4(36)	9(24)	0.458
40-60	5(45)	13(35)	0.724
>60	2(18)	15(40)	0.284
Sitio de hospitalización			
Urgencias	2(18)	1(2)	0.127
UTI	6(54)	9(24)	0.065
1er piso	1(9)	11(29)	0.248
2o piso	1(9)	13(35)	0.139
3er piso	1(9)	2(5)	0.551
4o piso	0(0)	1(2)	1

Tabla 4: Características clínicas y de inmunosupresión.

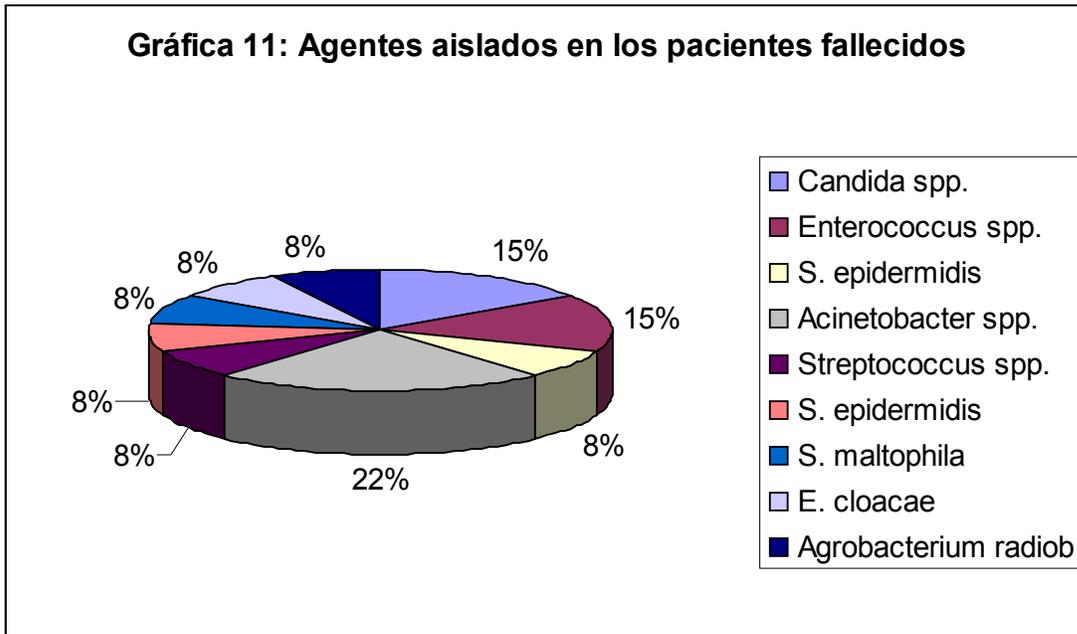
	Muertos n=11 (%)	Sobrevivientes n=37 (%)	Valor de p
Caract. Clínicas			
Fiebre	7(63)	19(51)	0.514
Leu	4(36)	8(21)	0.43
Neu	3(27)	4(10)	0.327
Estados de inmunosupresión			
PDN	2(18)	4(10)	0.609
Inmunosup	1(9)	1(2)	0.41
Postraspl	0	0	
VIH-SIDA	0	0	

El tipo de agente etiológico de las bacteriemias tampoco lograron una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el rubro de “Otros” existió una diferencia que se aproximó a la significancia estadística. Los agentes incluidos en este grupo fueron *Agrobacterium spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus constellatum*, *Achromobacter piecha* (Tabla 5, Gráfica 11).

Tabla 5: Mortalidad de acuerdo a aislamiento microbiológico

	Muertos n=11	Sobrevivientes n=37	Valor de p
Candida spp.	2(18)	1(2)	0.127
Enterococcus spp.	2(18)	2(5)	0.221
Staphylococcus spp.	2(18)	10(27)	0.705
Acinetobacter spp.	3(27)	8(21)	0.697
Otros	3(27)	2(5)	0.072
S. maltophila	1(1)	2(5)	0.551
Pseudomonas spp.	0(0)	8(21)	0.17
E. coli	0(0)	4(10)	0.561
Klebsiella spp.	0(0)	2(5)	1

Gráfica 11: Agentes aislados en los pacientes fallecidos



Ni el tipo de solución intravenosa empleada ni el uso de nutrición parenteral total se asoció con una mortalidad distinta. El promedio del número de soluciones intravenosas fue similar en ambos grupos (5 vs 3.6), así como el promedio del número de medicamentos de aplicación intravenosa (7.3 vs 7.5). No se encontraron pacientes usando propofol. El uso de aminas vasoactivas se encontró como un factor asociado significativo (RM 14.6, $p: 0.004$) (Tabla 6).

Tabla 6: Mortalidad de acuerdo al tipo de solución IV y medicamentos usados

	Muertos n=11 (%)	Sobrevivientes n=37 (%)	RM	Valor de p
Sol. Salina 0.9%	11 (100)	34(91)	-	1
Sol. Hartmann	5(45)	17(45)	-	1
Sol. Glucosa 5%	2(18)	4(36)	-	0.609
Hexaalmidón	4(36)	8(21)	-	0.43
Alb	1(9)	0(0)	-	0.229
Transf	2(18)	3(8)	-	0.321
NPT	4(36)	7(18)	-	0.246
Propofol	0(0)	0(0)	-	-
Aminas	5(45)	2(5)	14.6	0.004

El uso de dispositivos invasivos con fue el rubro que mayor asociación tuvo con la mortalidad de los pacientes. El uso de sondas Foley para derivación urinaria, se asoció con una razón de momios de 9.38 y una p significativa. El uso de ventilación mecánica invasiva también se asoció significativamente con la muerte (RM: 22, $p<0.0001$).

Tabla 7: Mortalidad en uso de dispositivos invasivos

	Muertos (n=11)	Sobrevivientes (n=37)	RM	Valor de p
Foley	9 (81)	12(32)	9.38	0.006
Cateter	11(100)	35(94)	-	1
SNG/SNE	5(45)	8(21)	-	0.14
Tubo endotraqueal	8(72)	4(10)	22	<0.0001
Drenaje	5(45)	15(40)	-	1
Arterial	1(9)	0(0)	-	0.229
Epidural	0(0)	0(0)	-	-
Tenckhoff	0(0)	1(2)	-	1
Mahurkar	1(9)	2(5)	-	0.551

7. Discusión y análisis

El presente estudio logró reunir una serie de 48 pacientes que representan una serie con un número importante de pacientes durante un periodo de 3 años. Un cohorte multicéntrica francesa de 2201 pacientes, logró reunir sólo 32 pacientes con bacteriemia nosocomial primaria. En 1989 el Dr. Ponce de León en el INCMNSZ, reunió a 83 pacientes en un periodo de 4 años.

La mortalidad observada en las bacteriemias primarias de este grupo (23%), es similar al 28.6% reportado en la serie francesa. Como era de esperarse, la mortalidad en la bacteriemias sin un foco infeccioso fue considerablemente menor que la de aquellos pacientes con bacteriemias nosocomiales de este instituto que se ha reportado en 70.8%, así como de las series más grandes de bacteriemias que reportan una mortalidad de 20 al 80%⁴⁶.

De abril de 2005 a octubre de 2005 se presentaron 20 bacteriemias primarias nosocomiales, que coincide con el brote reportado por servicio de Epidemiología Hospitalaria en que se incorporaron, y posteriormente se retiraron, los dispositivos de bureta para dilución de medicamentos sin aguja. Este brote fue bien identificado y se encontró un incremento en la incidencia de bacteriemia de 0.86 bacteriemias por cada 1,000 días-catéter a 4.93 bacteriemias por cada 1,000 días-catéter⁴⁶.

Los aislamientos microbiológicos comparados con otras series se presentan en la tabla 8. La presencia de bacteriemias polimicrobianas fue una constante en las diversas series. Este dato explica que la suma de porcentajes reportados en la tabla 8, rebasen la unidad.

Tabla 8: Aislamientos microbiológicos comparados con otras series*.

	Tesis n=48 (%)	Ponce de León et al, 1994 n=83 (%)	Renaud et al, 2001 n=32 (%)
<i>CGP</i>	17(35)	37(44)	15(46)
<i>BGN</i>	33(68)	52(62)	13(40)
<i>Candida</i>	3(6)	3(3)	4(12)

* El porcentaje de los aislamientos está basado en el número de los pacientes afectados por los microorganismos.

Al comparar los aislamientos específicos con los identificados en este mismo instituto hace 15 años, se evidencian cambios relevantes, destacando la reducción en los aislamientos de *Klebsiella spp.* y el incremento en el porcentaje de *Acinetobacter spp.* *Acinetobacter spp.* y en las pseudomonaceas (Tabla 9).

Tabla 9: Comparación de los aislamientos de las bacteriemias primarias en el INCMNSZ

	Tesis n=48 (%)	Ponce de León et al, 1994 n=83 (%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	12(25)	27(32)
<i>Enterococcus spp.</i>	4(8)	10(12)
<i>E. coli</i>	4(8)	11(13)
<i>Klebsiella spp.</i>	2(4)	13(15)
<i>Acinetobacter spp.</i>	11(22)	5(6)
<i>Pseudomonas spp.</i>	8(16)	6(7)
<i>S. maltophilia</i>	3(6)	0(0)
Otros	5(10)	15(18)
<i>Candida spp.</i>	3(6)	3(3)

En el estudio de casos y controles se pudieron identificar datos interesantes. En los pacientes con BPN, aparentemente las características demográficas generales de los pacientes, así como su estado de inmunosupresión, no se asociaron con cambios en la mortalidad. El tipo de agente tampoco se asoció a una mayor mortalidad, aunque es probable que esta ausencia de diferencia se deba al tamaño de la muestra. El tipo de solución intravenosa no se asoció a mayor mortalidad. Este dato resulta particularmente relevante en tanto que los estudios

realizados por Macías y cols de la contaminación de soluciones intravenosas se realizó en la misma cede y en el mismo periodo de tiempo, por lo que se puede inferir que la mortalidad asociada a las bacteriemias por contaminación de soluciones intravenosas es similar a las primarias sin otra etiología.

Las transfusiones no se asociaron a un mayor de muerte, y tomando en cuenta la mortalidad reportada de las contaminaciones de derivados sanguíneos, sugiere que los de INCMNSZ durante el periodo de tiempo estudiado, no estaban contaminados por bacterias.

Se identificaron 3 variables que se asociaron fuertemente con la muerte: el uso de aminas vasoactivas, sonda de Foley y de ventilación mecánica invasiva, así como una tendencia a la significancia estadística de los pacientes hospitalizados en la UTI. La interpretación de estos resultados debe ser cautelosa. Si bien es cierto que históricamente se han asociado algunos dispositivos invasivos con el desarrollo de muerte por bacteriemias, sólo excepcionalmente se ha podido establecer una relación causal. En los pacientes más graves se suelen usar dispositivos invasivos con mayor frecuencia, y probablemente los resultados encontrados representen únicamente la manifestación del tratamiento médico sin que se traten de factores de riesgo causales. Para poder diferenciar estos datos sería necesario realizar un pareo de ambos grupos de acuerdo a una escala de gravedad validada.

Entre las fortalezas del diseño metodológico se encuentra la definición de caso y de el desenlace *a priori*, la similitud en la susceptibilidad demográfica entre los casos y los controles de presentar el desenlace, su distribución similar en las diferentes áreas de hospitalización y la elección de un desenlace categórico, clínico, no subrogado, sin posibilidad de error.

Dentro de las debilidades del estudio se identifica la ausencia de cegamiento durante la recolección de datos, la incapacidad para confirmar que la

susceptibilidad clínica para morir era similar mediante escalas de gravedad tales como SOFA ó APACHE II⁴⁷. Este estudio tiene también un sesgo de selección en tanto que se realizó con los datos de un solo centro que es un hospital de referencia nacional de tercer nivel.

8. Conclusión

La mortalidad de los pacientes con bacteriemias primarias nosocomiales en el INCMNSZ es comparable con los reportes de otros centros. Se identificaron tres factores asociados a la mortalidad de los pacientes: uso de aminas vasoactivas, ventilación mecánica invasiva y uso de sonda de Foley. El posible papel causal de estos factores no puede dilucidarse mediante este estudio y probablemente se traten de confusores.

9. Anexos

Anexo 1: Abreviaciones

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UTI: Unidad de Terapia Intensiva (sinónimo de UCI)

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CDC: Centro de Control de Enfermedades (Estados Unidos de América)

BPN: Bacteriemia primaria nosocomial.

Anexo 2: Palabras clave

Bacteriemia; bacteremia; bacteriemia primaria; bacteriemia y soluciones intravenosas; bacteriemia nosocomial; bacteremia nosocomial; bacteriemia casos y controles.

10. Bibliografía

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial Infections in Combined Medical-Surgical Intensive Care Units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:510-15

² Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanonin MH, Wolf M, *et al*. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe, results of the EPIC Study. *JAMA*. 1995; 274 (8): 639-44

³ Mayor S. Hospital acquired infections Hill 5000 patients a year in England. *BMJ*. 2000; 321: 1370

⁴ Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel Frausto MS, Vazquez-Ramos V. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med*. 2000; 28 (5): 1316-21

⁵ Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, and the French Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and Wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 617-24

⁶ Renaud B, Brun-Buisson C, and the ICU Bacteremia Study Group. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia.

⁷ Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections, secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 1177-84

⁸ DiGiovane B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the Intensive Care Unit.

⁹ Sifuentes-Osornio J, Guerrero-Almeida, MC, Ponce de León-Garduño A, Guerrero-Almeida ML. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, 1981 a 1992. 2001; 137 (3): 191-202

¹⁰ Calandra T, Cohen J. The Internacional Sepsis Forum Consensos Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2005; 33 (7): 1538-48

¹¹ Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F, for the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Unit of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMUIIC). Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 387-95

¹² O'Grady NP, Alexander M, Dellinger P, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, *et al*. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1281-307

¹³ Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1-45

¹⁴ Raad II, Hohn DC, Gilbreath J, Suleiman N, Hill LA, Brusco PA, Marts K, *et al*. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15: 231-38

- ¹⁵ Jamulitrat S, Meknavin U, Thongpiyapoom S. Factors affecting mortality outcome and risk of developing nosocomial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15:163-70.
- ¹⁶ Ponce de León-R S, Rivera-M I, Romero C, Ortiz R, Sánchez-Mejorada G. Factores de riesgo en bacteremias primarias: un estudio de casos y controles. *Gac Med Mex*. 1994; 130 (5): 368-72
- ¹⁷ Maki DG, Goldman DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med*. 1973; 79: 867-87
- ¹⁸ Maki DG. Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: patogénesis, prevention, and management. En: Bisna AL, Waldvogel FA. Infections associated with indwelling medical devices. Am Soc Microbiol. 2nd Edition. 1994: 154-212
- ¹⁹ Volkow-Hernandez P, Ponce de León-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Calva-Mercado JJ, Ruiz-Palacios GM, Cerbon MA. An epidemic of primary bacteremia due to an endemic strain of *Serratia marcescens* in an intensive care unit. *Salud Publica Mex*. 1993; 35 (5): 440-7
- ²⁰ Chan PC, Huang LM, Lin HC, Chang LY, Chen ML, Lu CH, Lee PI, *et al*. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28 (4): 423-29
- ²¹ Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SA, Ross T, Lawson E, Corroll K, *et al*. Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 418-23
- ²² Center for Disease Control and Prevention. *Yersinia enterocolitica* bacteremia and endotoxin shock associated with red blood cell transfusion. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1988; 37: 577-78
- ²³ Center for Disease Control and Prevention. Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica* – United States 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46 (24): 553-5
- ²⁴ Walther-Wenke G, Schrezenmeire H, Deitenbeck R, Geis G, Burkhart J, Höchsmann B, Sireis W, *et al*. Screening of platelet concentrates for bacterial contamination: spectrum of bacteria detected, proportion of transfused units, and clinical follow-up. *Ann Hematol*. 2009 (publicación electrónica antes que la escrita).
- ²⁵ Yomtovian RA, Palavecino EL, Dysktra AH, Morrissey AM, Bajaksouzian S, Pokorny MA, Lazarus HM, *et al*. Evolution of surveillance methods for detection of bacterial contamination of platelets in a university hospital, 1991 through 2004. *Transfusion*. 2006; 46 (5): 719-30
- ²⁶ Wachowski I, Jolly DT, Hrazdil J, Galbraith JC, Greacen M, Clanachan AS. The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine. *Anesth Analg*. 1999; 88: 209-12
- ²⁷ Ortowsky BE, Whitener C, Bredenber HK, Carson LA, Holt S, Hutwagner S, Arduino M, *et al*. *Serratia marcescens* bacteremia traced to an infused narcotic. *N Engl J Med*. 2002; 346 (20): 1529-37
- ²⁸ Held MR, Begier EM, Beardsley DS, Browne FA, Martinello RA, Baltimore RS, McDonald C, *et al*. Life-threatening sepsis caused by *Burkholderia cepacia* from contaminated intravenous flush solutions prepared by a compounding pharmacy in another state. *Pediatrics*. 2006; 218: e212-e215
- ²⁹ Sunshine RH, Tan ET, Terashita DM, Jensen BJ, Kacica MA, Sickbert-Bennett EE, Noble-Wang JA, *et al*. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 527-33
- ³⁰ Phillips I, Eykyn S, Laker M. Outbreak of hospital infection caused by contaminated autoclaved fluids. *Lancet*. 1972; 1258-60

- ³¹ Duma R, Warner J, Dalton H. Septicemia from intravenous infusions. *N Engl J Med*. 1971; 284 (5): 257-59
- ³² Crichton EP. Infusion fluids as cultura media. *Am J Clin Pathol*. 1973; 59: 199-202
- ³³ Guynn JB, Poretz DM, Duma RJ. Growth of various bacteria in a variety of intravenous fluids. *Am J Hosp Pharm*. 1973; 30: 321-25
- ³⁴ Maki DG. Nosocomial bacteremia. *Am J Med*. 1981; 70: 183-96
- ³⁵ Maki DG, Martin WT. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated infusion products. *J Infect Dis*. 1975; 131 (3): 267-72
- ³⁶ Pegues DA, Arathoon EG, Samayoa B, Del Valle GT, Anderson RL, Riddle CF, O'Hara CM. Epidemic gram-negative bacteremia in a neonatal intensive care unit in Guatemala. *Am J Infect Control*. 1994; 22 (3): 163-71
- ³⁷ Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, Agüero SM, Deseda C, Banerjee S, Jarvis WR. *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infection traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr*. 1998; 133: 640-4
- ³⁸ Richards C, Echanove JA, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25 (3): 221-25
- ³⁹ Bicudo EL, Macedo VO, Carrara MA, Castro FF, Rage RI. Nosocomial outbreak of *Pantoea agglomerans* in a pediatric urgent care center. *Brazil J of Infect Dis*. 2007; 11 (2): 281-284.
- ⁴⁰ Matsaniotis NS, Syriopoulou VP, Theodoridou MC, Tzanetou KG, Mostrou GI. Enterobacter sepsis in infants and children due to contaminated intravenous fluids. *Infect Control*. 1984;5:471-7
- ⁴¹ Macías-Hernández AE, Ortega-González P, Muñoz-Barrett JM, Hernández-Ramos I, Cal y Mayor-Turnbull I, Guerrero-Martínez FJ, Gollaz-Mares PG, *et al*. Bacteriemia nosocomial pediátrica, utilidad potencial del cultivo de los líquidos de infusión. *Rev Invest Clin*. 1994; 46 (4): 295-300
- ⁴² Macías AE, Muñoz JM, Herrera LE, Medina H, Hernández I, Alcántar D, Ponce de León S. Nosocomial pediatric bacteremia: the role of intravenous set contamination in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(3): 226-30
- ⁴³ Macías AE, Bruckner DA, Hindler JA, Muñoz JM, Medina H, Hernández I, Guerrero FJ. Parenteral infusions as culture media from a viewpoint of nosocomial bacteremia. *Rev Invest Clin*. 2000; 52 (1): 39-43
- ⁴⁴ Macías AE, de León SP, Huertas M, Maravilla E, Romero C, Montoya TG, Muñoz JM, Lopez-Vidal Y. Endemic infusate contamination and related bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008; 36 (1): 48-53
- ⁴⁵ World Medical Association Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects. DoH. Oct, 2008.
- ⁴⁶ Huertas M, Macías AE, Romero C, García E, Chavez A, Haro A, Ponce de León S, *et al*. Terapia intravenosa: los conectores sin aguja son riesgosos en sitios de manipulaciones múltiples. Presentado como cartel en el Congreso Nacional de Infectología, México 2006.

⁴⁷ Jansen TC, van-Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. *Crit Care Med.* 2009; 37(8): 2369-74