



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**COMPARACIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DE INTERÉS,
RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA CONTRA ANTIBIÓTICOS, EN
PACIENTES ATENDIDOS DEL 2012 AL 2014, EN UN CENTRO DE
TERCER NIVEL POR COLANGITIS**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. CARLOS ALBERTO CARRANZA DE LA TORRE

TUTORES DE TESIS
DR. YEMIL ATISHA FREGOSO
DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO
2016



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.

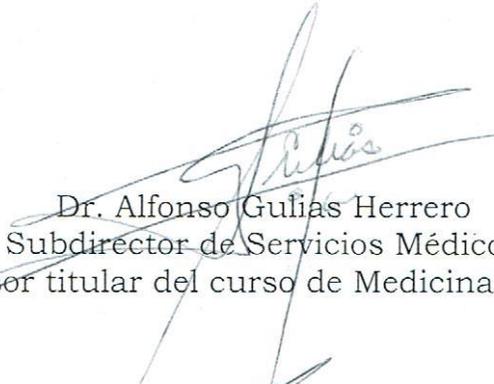
**COMPARACIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DE INTERÉS,
RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA CONTRA ANTIBIÓTICOS, EN
PACIENTES ATENDIDOS DEL 2012 AL 2014, EN UN CENTRO DE
TERCER NIVEL POR COLANGITIS**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Pedro Torres González
Médico Adscrito al Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Carlos Alberto Carranza de la Torre
Médico Residente del 4° de la especialidad en Medicina Interna del
INCMNSZ.

I. Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	7
3. Planteamiento del problema.....	16
4. Justificación.....	17
5. Objetivos.....	18
6. Metodología.....	20
7. Resultados.....	25
8. Discusión.....	43
9. Conclusiones.....	47
10. Limitaciones.....	49
11. Referencias.....	50

1) Resumen

○ **Antecedentes:**

Se entiende como colangitis asociada a los cuidados de la salud, a la infección ocurrida en la vía biliar que se presenta en personas expuestas a ciertos factores de riesgo que les predisponen al desarrollo de infecciones por microorganismos resistentes a varios tipos de antibióticos como agentes etiológicos¹.

Las infecciones por organismos con esta característica tienen cada vez mayor importancia debido a que implican una mayor mortalidad y el costo de su atención es mayor.

Las sugerencias de tratamiento plasmadas en guías internacionales recomiendan la cobertura inicial con uno o varios antibióticos de amplio espectro, sin embargo, el uso indiscriminado de los mismos favorece el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana y expone a los enfermos a una mayor probabilidad de sufrir efectos farmacológicos adversos.

Diferentes sociedades recomiendan revisar la epidemiología local para adecuar las sugerencias de tratamiento a cada centro, logrando de esta manera disminuir la incidencia de efectos adversos relacionados a fármacos, sin aumentar la mortalidad relacionada a un tratamiento inadecuado.

El INNSZ se ha convertido en un centro de referencia para el tratamiento de la colangitis debido a la disponibilidad de recursos humanos y tecnológicos especializados, la gran mayoría de casos atendidos en el instituto pueden ser clasificados como asociados a los cuidados de la salud, sin embargo desconocemos las diferencias entre nuestros pacientes infectados por microorganismos considerados como resistentes y no resistentes a diferentes fármacos.

○ **Objetivos:**

- Comparar la distribución y frecuencia de los factores de riesgo reconocidos como predisponentes para presentar infecciones asociados a los cuidados de la salud, en los pacientes que fueron atendidos en el INNSZ durante el periodo comprendido entre los años 2002 al 2014 por colangitis y que tienen como agente etiológico **E. faecalis**, **E. faecium**, **E. coli**, **P. mirabilis**, **K. pneumonia**, **K. oxytoca**, **Pseudomonas sp.** y/o **Candida sp** sean considerados resistentes o no.

- Describir la distribución y frecuencia de otras características que podrían colocar a los pacientes en riesgo de presentar infecciones por bacterias resistentes y que no están reconocidas como criterios para clasificación.
- Describir las causas más frecuentes de colangitis en los pacientes infectados con los microorganismos de interés.
- Identificar los antibióticos más empleados en el tratamiento inicial de este tipo de infecciones.

○ **Material y métodos:**

Se revisaron 180 expedientes de pacientes con colangitis infectados por microorganismos resistentes y no resistentes. Se realizó la descripción de la distribución y frecuencia de los factores de riesgo reconocidos como criterios de clasificación para infecciones asociadas a los cuidados de la salud en ambos grupos; de la misma manera se reportó la presencia de otros factores aún no reconocidos como de riesgo. Finalmente se realizó la comparación de todas las características de interés en pacientes infectados por bacterias resistentes y no resistentes, en busca de diferencias significativas.

○ **Resultados:**

El haber sido hospitalizado en el año previo al episodio de colangitis infecciosa resultó ser significativamente más frecuente en el grupo de los casos ($p = 0.03$) y se apega a lo descrito en las guías de Tokio y la IDSA/SSI.

Acorde con los mismos documentos, el antecedente de haber sido sometido a cirugía en el año previo al evento infeccioso, aumenta el riesgo de infecciones por organismos resistentes ($p = 0.09$).

La presencia de un dispositivo invasivo en la vía biliar al momento de su ingreso también resultó significativa ($p = 0.04$), pero contrario a lo descrito, en el INNSZ los dispositivos más frecuentes resultaron ser los catéteres para drenaje percutáneo y las endoprótesis biliares, los cuales no están reconocidos en ambas guías.

El antecedente de haber recibido antibióticos por vía parenteral en el año previo al episodio de colangitis infecciosa resulta ser más frecuente en el grupo de casos ($p = 0.05$), sin embargo para las guías mencionadas únicamente cuenta el estar en tratamiento intravenoso al momento de su ingreso.

El haber sufrido una infección ocasionada por otras bacterias resistentes diferentes a MRSA, previo al episodio de colangitis, resultó ser significativamente más frecuente en el grupo de casos ($p = 0.01$), sin embargo este tipo de bacterias no son reconocidas por la IDSA/SIS o la guía de Tokio.

Como hallazgos el hecho el tener colangitis a consecuencia de coledocolitiasis resulta un factor protector en contra de infecciones por organismos resistentes ($RM = 0.39 / IC = 0.180 - 0.856$) y en los pacientes infectados por bacterias resistentes es significativamente más frecuente tener el antecedente de dos o más episodios previos de colangitis ($p = 0.01$).

2) Marco teórico:

Se entiende por colangitis¹ a la infección originada en cualquier parte de la vía biliar y se le clasifica como “asociada a los cuidados de la salud” cuando existen en el afectado factores de riesgo que hacen más frecuentes como agentes etiológicos a bacterias resistentes a varios antibióticos, aun cuando inicialmente no exista evidencia en cultivo de su presencia o la misma no se corrobore posteriormente.

Las infecciones por microorganismos resistentes a varios fármacos son un tema de gran importancia, ya que su incidencia va en aumento, su mortalidad es alta y el costo de su atención es mayor.

De acuerdo con la estrategia nacional para combatir las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos de los Estados Unidos de América y la página electrónica de los Centros para el control de enfermedades de la misma nación, este tipo de microorganismos provocan aproximadamente dos millones de casos y 23 000 muertes cada año², además el costo anual para el paciente y los sistemas de salud de ese país generado únicamente por la atención de infecciones por ***S. aureus*** resistente a Meticilina (MRSA), fue de aproximadamente 830 millones y 9.7 billones de dólares respectivamente entre los años 1999 y 2005. Los estimados anteriores no toman en cuenta costos indirectos como las horas productivas perdidas debido a la estancia en el hospital del afectado y sus respectivos cuidadores no remunerados.

Clasificar a una bacteria como “resistente a múltiples drogas” no es una tarea simple. La noción del concepto inició en la década de 1940 cuando se describieron pacientes infectados por ***M. tuberculosis*** que dejaban de responder a Estreptomina después de tres meses de iniciado el tratamiento con el fármaco de primera elección en esa época³. El análisis microbiológico de las cepas aisladas en estos enfermos demostró el desarrollo de resistencia in vitro al antibiótico.

Como medida para disminuir el desarrollo de “resistencia”, se estableció el tratamiento con cuatro drogas de manera inicial y se logró el incremento en las tasas de curación. Con el paso del tiempo se identificaron nuevamente casos de falla al tratamiento por bacterias resistentes a más de un medicamento. A las cepas insensibles a un solo fármaco de primera línea se les clasificó como “resistentes” y a aquellas que no presentaban respuesta a Isoniazida y Rifampicina se les identificó como “multi-drogo resistentes” (MDR)³.

El surgimiento de microorganismos multi-drogo resistentes promovió la creación de comités para el diseño de esquemas de tratamiento con antibióticos de segunda línea y aunque pudo lograrse la cura en el 70% de estos pacientes, nuevamente se detectaron bacterias resistentes a Isoniazida, Rifampicina, fluoroquinolonas y/o aminoglucosidos, a las cuales se llamó “extensamente resistentes” (XDR)³.

El tratamiento de las cepas de ***M. tuberculosis*** resistentes escapa a los objetivos de este documento y el recuento histórico únicamente tiene el objetivo de explicar el origen de términos como bacteria resistente, MDR y XDR.

Muchas organizaciones han intentado aplicar estos conceptos a otras bacterias y siguiendo el ejemplo histórico han utilizado dos criterios principales para ello: la resistencia a un antibiótico como en el caso de ***S. aureus*** (la insensibilidad a Meticilina le define como multi-drogo resistente) y la falta de respuesta a ciertos grupos farmacológicos.

En la actualidad se han logrado consensos entre diferentes organizaciones internacionales que pretenden ser la base para lograr una clasificación clínicamente útil, permitir homogenizar la información y continuar la investigación al respecto de este tema. Como ejemplo en la tabla 1 mostramos los criterios para definir ***S. aureus*** MDR y XDR de acuerdo con el consenso propuesto por los Centros para el control de enfermedades de los Estados Unidos de América y su homólogo europeo⁴.

Tabla 1. Criterios para la definición de <i>S. aureus</i> MDR y XDR⁴.
MDR:
<ul style="list-style-type: none"> ○ Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia a Meticilina. ▪ Cepas no susceptibles a más de un agente en 3 o más familias de antibióticos*.
XDR:
<ul style="list-style-type: none"> ○ Cepas no susceptibles a más de un agente en todas las familias de antibióticos*.

*Aminoglucosidos, penicilinas anti Staphylococco, Fluoroquinolonas, inhibidores de la síntesis de ácido fólico, Lincosamindas, Lipopeptidos, Macrólidos, Oxazolidinonas y Tetraciclina.

La preocupación por el surgimiento de otros tipos de bacterias resistentes a uno o varios tipos de antibióticos está ligada a la historia de ***S. aureus***

resistente a diferentes B-lactámicos. En la década de 1940, en los Estados Unidos de América se describieron enfermos infectados por **S. aureus** resistente a Penicilina pero sensible a Meticilina y en 1968 se reportó el primer brote de infecciones por MRSA en el hospital de la ciudad de Boston en Massachusetts^{5,6}.

Para 1991, de acuerdo con el Sistema Nacional para la Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de los Centros para el control de enfermedades (CDC) de dicho país, la incidencia de infecciones hospitalarias por **S. aureus** resistente a Meticilina aumento a 29% de 2.4% en 1975⁷, razón por lo cual el tema cobró importancia en la política de salud de esa nación.

Mediante la revisión de las características epidemiológicas de los casos ocasionados por éste organismo registradas en las encuestas de los Institutos Nacionales de Salud de dicho país, nació la idea de poder identificar tempranamente a pacientes en riesgo de estar infectados por MRSA. Como mencionaremos más adelante, los esfuerzos anteriores culminaron en la creación de lo que ahora utilizamos como criterios de clasificación para este tipo de infecciones.

Por otra parte, se sabe que diferentes géneros de bacterias negativas en la tinción de Gram desarrollaron B-lactamasas mucho antes de la comercialización de la Penicilina como antibiótico. Esta enzima surgió como mecanismo de defensa ante la producción de diversos tipos de Penicilinas naturales por microorganismos del suelo⁸.

La primera B-lactamasa identificada en humanos, se detectó en una **E. coli** aislada en la sangre de una paciente de origen griego en 1960 y posteriormente se identificó la presencia del plásmido responsable de la transmisión de la información necesaria para expresar esta proteína en otras bacterias en diferentes partes del mundo (diversas enterobacterias, **Pseudomona aeruginosa** y **Haemophilus influenzae** por mencionar algunas)⁷.

En la actualidad se han identificado varios tipos de B-lactamasas a las cuales se les han clasificado de acuerdo con diferentes criterios, sin embargo la información al respecto escapa a los objetivos de esta tesis.

Aunque las infecciones por MRSA fueron el punto de partida para la idea de “infecciones asociadas a los cuidados de la salud”, esta ha evolucionado desde entonces. En el contexto de infecciones intra-abdominales, originalmente apareció en la guía de la sociedad americana de enfermedades

infecciosas y la sociedad de infecciones quirúrgicas (IDSA y SSI) para la selección de antibióticos en infecciones intra-abdominales complicadas publicada en el año 2003. Se definió como un conjunto de características que predisponen para falla al tratamiento antibiótico empírico inicial recomendado⁹, el cual estaba basado en la flora residente del órgano afectado¹⁰, sin embargo es hasta la actualización del documento en el año 2005 cuando finalmente se les considera como criterio para clasificación. En el 2010 se emiten recomendaciones específicas para su tratamiento empírico y su importancia viró a la predisposición para presentar infecciones por organismos resistentes a varios antibióticos y no únicamente MRSA¹¹.

Los factores mencionados anteriormente son mostrados en la tabla 2 y están basados en un artículo publicado por Klevens et. al, quien a su vez recuperó las características descritas en los enfermos infectados por MRSA de acuerdo con la Encuesta de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América realizada durante el periodo de 1988 a 1994.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de infecciones intra-abdominales asociadas a cuidados de la salud¹².

- Presencia de un dispositivo invasivo a su ingreso hospitalario.
- Antecedente de infección o colonización por ***S. aureus*** resistente a Meticilina.
- Antecedente de cirugía, hospitalización, diálisis crónica o residencia en un lugar donde se brinden cuidados médicos o de enfermería en los doce meses previos a su internamiento.

En comparación, Europa fue el sitio donde inició el interés epidemiológico acerca de infecciones ocasionadas por bacterias con B-lactamasa, probablemente debido a que fue en el mismo lugar donde se utilizó la Penicilina y sus derivados por primera vez⁷.

En la actualidad se reconoce que la prevalencia de bacterias portadoras de este tipo de enzimas varía dependiendo de la región geográfica, por ejemplo en una encuesta realizada en 11 hospitales de Holanda, la incidencia de cepas de ***E.coli*** y ***K. pneumoniae*** portadoras de B-lactamasa fue menor al 1%¹³, en cambio en Francia hasta el 40% de las cepas de *Klebsiella* sp. fueron resistentes a ceftazidima¹⁴.

Aunque no contamos con datos epidemiológicos oficiales en México, de acuerdo con un revisión de la susceptibilidad a antibióticos en muestras de bacterias responsables de infecciones intrabdominales o de la vía urinaria, obtenidas en todo el mundo durante el periodo comprendido entre los años

2002 al 2011, en promedio en América latina la prevalencia de B-lactamasa de espectro extendido en ***E. coli***, ***K. pneumoniae***, ***K. oxytoca*** y ***P. mirabilis*** se acerca al 30%¹⁵.

Acorde con otros estudios las diferencias geográficas permanecen, ya que se estima que hasta el 60% de las ***K. pneumoniae*** en Argentina tienen esta enzima y por otra parte en México el 48% de las cepas de ***E. coli***¹⁶ la poseen.

En la guía de Tokyo acerca de la epidemiología y definición actual de la colangitis publicada en el 2013, nuevamente se reconoce la importancia de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, sin embargo se adecuaron los factores de clasificación reconocidos por la IDSA/SSI de acuerdo con la epidemiología local para quedar establecidos tal y como se muestran en la tabla 3. Cabe mencionar que desde su publicación en el INNSZ se utilizan de manera cotidiana los criterios para diagnóstico, determinación de la gravedad y elección de tratamiento antibiótico recomendados en este documento.

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de colangitis asociada a cuidados de la salud¹.

- Presencia de un dispositivo invasivo a su ingreso hospitalario: gastrostomía, catéter ureteral y traqueostomía.
- Presencia de úlceras por decúbito.
- Antecedente de decúbito prolongado.
- Antecedente de neumonías de repetición pos aspiración.
- Residencia en un lugar donde se brinden cuidados de enfermería.
- Haber acudido a un hospital o clínica para hemodiálisis.
- Infección post operatoria reciente.
- En terapia antibiótica por alguna otra razón al momento de su ingreso.

En su mayoría los factores reconocidos por diferentes organizaciones como predisponentes para infecciones por bacterias resistentes son los mismos sin importar el órgano afectado, sin embargo con el paso del tiempo se han identificado varias debilidades asociadas a estos criterios de clasificación, algunas de las cuales se comentaran brevemente.

En una revisión de 639 pacientes con diagnóstico de neumonía e identificación del agente causal en cultivo de esputo o secreciones obtenidas de las vías aéreas inferiores, se aislaron 289 microorganismos considerados resistentes (MRSA en el 54% de las muestras, ***P. aeruginosa***, ***K. pneumoniae*** productora de BLEE y bacilos negativos en la tinción de Gram no fermentadores en el resto de las ocasiones). Se encontró que el 86.9% de los pacientes infectados por los patógenos considerados como resistentes tenían por lo menos un factor de riesgo reconocido en la guía para el manejo

de adultos con neumonía adquirida en el hospital, asociada al ventilador y asociada a cuidados de la salud de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) publicadas en el año 2005¹⁷, sin embargo el 50% de los pacientes infectados por bacterias clasificadas como sensibles también tenía por los menos uno de los mismos factores que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de neumonía asociada a cuidados de la salud¹⁸

- Hospitalización por más de 48 horas en los 90 días previos a su ingreso al hospital.
- Residentes en un lugar donde se brinden cuidados médicos o de enfermería.
- Haber recibido antibióticos intravenosos, quimioterapia o cuidados de una herida en los 30 días previos a su hospitalización.
- Haber acudido a un hospital o clínica para hemodiálisis.

Con lo anterior se determinó que la especificidad de estos criterios era de 48.6% respectivamente, por lo tanto se podría clasificar de manera errónea a un gran número de pacientes¹⁹.

Previamente se creía que estas infecciones ocurrían únicamente en los pacientes con los factores de riesgo, sin embargo desde 1990 se empezaron a detectar infecciones por bacterias productoras de BLEE en pacientes que no tenían ninguna de estas características y se les clasificó como “de origen en la comunidad”²⁰. En México no contamos con datos epidemiológicos al respecto.

El antecedente de infección o colonización por MRSA está claramente identificado como condición predisponente para el desarrollo de infecciones por este organismo, sin embargo cada vez existen más estudios que reconocen la misma asociación para otros patógenos. En una revisión de casos desde el año 1991 hasta el 2015, se identificaron 1806 pacientes colonizados por diferentes enterobacterias consideradas resistentes al momento de su ingreso a un hospital y durante su estancia el 16.5% (299) desarrollaron infecciones por los mismos organismos. Los autores concluyeron que la colonización por estas enterobacterias es un factor de riesgo necesario para el desarrollo de infecciones causadas por las mismas²¹.

Con el paso del tiempo han aparecido bacterias con nuevos mecanismos de resistencia, por ejemplo en el año 2000 inició la descripción de pacientes infectados por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, a pesar de que este tipo de fármacos se empezó a utilizar desde la década de 1980. Este tipo de organismos además de ser resistentes antibióticos considerados de

elección para cepas resistentes, son insensibles a muchos otros tipos de antibióticos de amplio espectro, lo cual les confiere una mortalidad tan alta como 50% de acuerdo con algunos estudios²¹.

Aunque se han descrito que las enfermedades crónicas como la Diabetes mellitus ocasionan alteraciones en el sistema inmune y parecen predisponer tanto a infecciones graves como ocasionadas por organismos asociados a los cuidados de la salud, aún no son consideradas como criterios para clasificación. En una revisión de 73 casos hospitalizados por neumonía asociada a los cuidados de la salud o intrahospitalaria, ocurrida en un hospital de Taiwan entre los años 2007 y 2010 y con aislamiento de MRSA en cultivo de secreciones obtenidas mediante aspirado endotraqueal o por broncoscopia, se encontró que la presencia de Diabetes mellitus y Cirrosis hepática son factores independientes para el desarrollo de infecciones por MRSA²².

Aunque se podría continuar citando más ejemplos (empleo de antibióticos orales o intramusculares de amplio espectro, administración reciente de agentes biológicos, consumo crónico de fármacos inmunosupresores diferentes a la prednisona, etc.), un análisis más profundo de nuevos criterios de clasificación escapa de los objetivos de esta tesis.

Los párrafos anteriores ejemplifican que los pacientes y los tratamientos a los cuales han sido expuestos han cambiado desde las primeras descripciones de éste tema y que con mayor frecuencia acuden en búsqueda de atención enfermos los cuales podrían ser considerados en riesgo, aunque sus antecedentes no sean mencionados en alguna guía vigente con respecto al tema.

Las debilidades de los criterios de clasificación actuales expuestos con anterioridad hacen suponer que en los siguientes años se establecerán nuevos factores de riesgo para aumentar el poder de detección y mejorar los desenlaces en pacientes infectados por organismos resistentes sin exponerlos innecesariamente a múltiples fármacos.

Aunque el empleo inicial de antibióticos de amplio espectro de forma empírica se sustenta en el hecho de que lo que mayor impacto tiene en la mortalidad de los pacientes con infecciones graves es el empleo temprano de un esquema de tratamiento con cobertura adecuada²³, el uso indiscriminado de uno o varios antimicrobianos se ha relacionado con el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana, mayor incidencia de efectos farmacológicos adversos e incremento en el costo de la atención hasta en un 55%²⁴.

Los mecanismos de resistencia inducidos por la exposición de bacterias a diversos grupos de antibióticos independientemente de su espectro, pueden inducir cambios a nivel genético que además de heredables a la siguiente generación, pueden transmitirse a otras especies de bacterias residentes en el sitio de infección a través de plásmidos y su expresión puede persistir pese a que haya finalizado el tratamiento²⁵.

Por otra parte, en los Estados Unidos de América durante la segunda mitad del siglo XX, 6 a 7% de los pacientes experimentaron una reacción adversa asociada al uso de antibióticos, el 5% de éstas fueron fatales y se calcula que ocasionan 100 000 muertes por año en dicho país²⁶. La información anterior se refiere a pacientes hospitalizados, lo cuales en general se encuentran en peores condiciones que pacientes previamente sanos o susceptibles de manejo ambulatorio, lo cual incrementa el impacto de estos eventos.

La solución al problema no es sencilla, aunque se han propuesto múltiples estrategias como actualización continua para el personal médico, diseño e implementación de guías de tratamiento en cada hospital e incluso restricción al acceso de medicamentos, ninguna propuesta o la combinación de varias de ellas ha dado resultados prometedores.

Por ejemplo en un intento por controlar el aumento en la incidencia de especies de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas, se implementó en un hospital universitario de New York en 1996 una guía de tratamiento antibiótico donde se excluía el uso de esta familia de antibióticos (en particular ceftazidima) excepto en infecciones en la población pediátrica, profilaxis pre quirúrgica de una sola dosis, meningitis bacteriana, peritonitis bacteriana espontánea y el tratamiento ambulatorio de infecciones por ***N. gonorrhoeae***. Como opción de tratamiento se empleó Imipenem, y aunque comparado con el año previo, se observó una disminución en 44% de infecciones por especies de *Klebsiella* resistentes a ceftazidima, también se presentó un incremento de 67% en la incidencia de ***P. aeruginosa*** resistente al carbapenémico mencionado²⁷.

De acuerdo con el archivo clínico del INNSZ, entre el año 2002 y el 2014 ocurrieron 2104 ingresos al hospital por los diagnósticos de colangitis y coledocolitiasis con colangitis (código CIE-10 K83.0 y K80.3). En total 1030 hospitalizaciones se debieron a colangitis de repetición y 1074 a episodios únicos. Desafortunadamente contamos con escasos estudios realizados en esta población.

En una revisión de 198 casos de colangitis aguda ocurridos entre el año 2000 y 2010 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ), se localizaron 100 con agente etiológico identificado en cultivo de líquido biliar o sangre. En este estudio se aislaron bacilos negativos en la tinción de Gram en el 76% de los cultivos, *Pseudomonas* sp. en el 6.5% de los casos y ***E. coli*** en el 50.7%²⁵.

Las cepas de ***E. coli*** resultaron resistentes a ceftriaxona y ceftazidima en 47 y 49% de las ocasiones respectivamente y en conjunto con las *Pseudomonas* sp, la resistencia global ascendió a más del 50%²⁸.

Por otra parte, se aislaron en cultivo cocos positivos en la tinción de Gram en el 24% de los casos, se obtuvo en cultivo *Enterococcus* sp. en el 24% de las ocasiones, de los cuales fueron sensibles a Ampicilina en el 70% y solo un caso resultó resistente a Vancomicina²⁵.

Es importante destacar que en el trabajo de tesis anterior, el 58% de los pacientes había experimentado un episodio de colangitis previamente y más del 80% habían sido sometidos a una cirugía o un procedimiento endoscópico de la vía biliar, es decir que en su mayoría se trataba probablemente de casos asociados a cuidados de la salud.

Mientras que en el año 2002 se registraron 88 ingresos al INNSZ por colangitis y coledocolitiasis con colangitis, en el 2014 ocurrieron 312, lo anterior implica un aumento en 3.5 veces la necesidad de camas por estas dos causas en tan solo 12 años.

El INNSZ se ha convertido en un centro de referencia a nivel nacional para el tratamiento médico, endoscópico y quirúrgico de las enfermedades de la vía biliar, por lo cual se espera que el número de complicaciones infecciosas de este sistema continúe en aumento.

De acuerdo con la información mencionada, se prevé que la gran mayoría de pacientes cuente con uno o más factores de riesgo para presentar infecciones de la vía biliar por organismos resistentes y en su mayor parte estarán expuestos exclusivamente al ambiente de nuestro hospital. El estudio de esta población particular constituye una necesidad para nuestra institución, ya que el conocer la epidemiología local permite establecer políticas de atención que ayuden a disminuir los costos en la atención sin arriesgar la salud de los enfermos mediante una cobertura empírica adecuada que no incremente el riesgo de efectos adversos asociados al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro.

3) Planteamiento del problema

La colangitis infecciosa como motivo de atención es cada vez más frecuente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Al ser el hospital un centro de referencia, se espera que la gran mayoría de pacientes cuente con factores de riesgo para presentar microorganismos resistentes a varios fármacos como agentes etiológicos, además debido a la disponibilidad de recursos especializados un porcentaje significativo de todos los enfermos será sometido a cirugía, procedimientos endoscópicos o percutáneos de la vía biliar, lo cual es un antecedente reconocido para desarrollar este tipo de infecciones.

Es recomendación de diferentes organizaciones la creación de guías de tratamiento antibiótico basadas en la epidemiología local, sin embargo en el INNSZ no realizamos el registro epidemiológico de los microorganismos responsables de este proceso. Lo anterior resulta cierto tanto para casos considerados como asociados y no asociados a los cuidados de la salud.

El desconocer la epidemiología local no hace posible el saber si las recomendaciones y los criterios de clasificación emitidos por organizaciones extranjeras son adecuadas y aplicables para nuestra población y tampoco permite la adecuación de las mismas de acuerdo con las características de nuestros pacientes.

4) Justificación:

Es cierto que una cobertura antibiótica inadecuada incrementa la mortalidad en cualquier proceso infeccioso grave, sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos incrementa los costos de la atención, favorece el desarrollo de mecanismos de resistencia bacterianos e incrementa la incidencia de efectos adversos asociados a fármacos, entre los cuales puede ocurrir la muerte.

El conocimiento de la epidemiología local es el primer paso para poder evaluar las conductas de tratamiento seguidas hasta el momento en el INNSZ, ajustar las recomendaciones internacionales a las necesidades locales, identificar los principales problemas que impiden un mejor tratamiento de los enfermos y finalmente establecer acciones de carácter institucional para corregirlos.

Además de los beneficios descritos en el párrafo anterior, como se realizó inicialmente en otros países, la revisión de los casos atendidos en el INNSZ podría identificar los factores de riesgo ya reconocidos más frecuentes en nuestra población y sugerir nuevas condiciones predisponentes aún no identificadas.

Finalmente, el análisis de la información recopilada incitaría a la creación de nuevos proyectos de investigación que contribuirán al mejor conocimiento del tema.

5) Objetivos:

o Primario:

- Comparar la distribución y frecuencia de los factores de riesgo reconocidos como predisponentes para presentar infecciones asociados a los cuidados de la salud de acuerdo con la guía de IDSA/SIS para la selección de antibióticos en infecciones intra-abdominales complicadas¹⁰ y la guía de Tokyo para el diagnóstico y clasificación de la gravedad en pacientes con colangitis aguda²⁹, en los enfermos que fueron atendidos en el INNSZ durante el periodo comprendido entre los años 2002 al 2014, que no presentaron otra infección concomitante al momento del ingreso y que tienen como agente etiológico uno o más de los siguientes microorganismos, resistentes o no, de acuerdo con la clasificación propuesta por la CDC/ECDC⁴.
 - **E. faecalis, E. faecium, E. coli, P. mirabilis, K. pneumonia, K. oxytoca, Pseudomonas sp. y Candida sp.**
- Comparar entre ambos grupos, la distribución y frecuencia de otras características que podrían colocar a los pacientes en riesgo de presentar infecciones por bacterias resistentes y que no están contempladas en ambas guías, como son:
 - Antecedente de colonización y/o infección en los dos años previos a su ingreso por los siguientes microorganismos resistentes⁴:
 - **S. aureus, E. faecalis, E. faecium, E. coli, P. mirabilis, K. pneumonia, K. oxytoca, Pseudomonas sp.** MDR, XDR y PDR⁴.
 - Candida sp.
 - Presencia de obesidad a su ingreso.
 - Presencia de los siguientes dispositivos invasivos al momento de su ingreso: catéter puerto, traqueostomía, sonda nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía, sonda en “T”, colecistostomía, endoprótesis biliar o pancreática, catéter percutáneo para derivación de la vía biliar, sonda transrectal, cistostomía, catéter ureteral y nefrostomía.
 - Requerimiento de terapia de reemplazo renal crónica mediante diálisis peritoneal en los dos años previos a su ingreso.

- Antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico oral o intramuscular en los dos años previos a su ingreso.
- Uso de fármacos con efecto inmunosupresor diferentes a esteroides en los dos años previos a su ingreso.
- Secundario
 - Describir las causas más frecuentes de colangitis.
 - Identificar los antibióticos más empleados para el tratamiento inicial de este tipo de infecciones en el INNSZ.

6) Metodología:

- Diseño del estudio: casos y controles retrospectivo.
- Descripción:
 1. Se identificó en el archivo clínico del INNSZ, los expedientes que contaban con el diagnóstico de colangitis y/o litiasis de los conductos biliares con colangitis registrados como motivo de ingreso al servicio de urgencias u hospitalización durante el periodo comprendido desde enero del 2002 hasta diciembre del 2014.
 2. Se identificó en la base de datos del laboratorio de Microbiología del INNSZ, cuáles de los expedientes localizados previamente contaban con crecimiento de los microorganismos de interés en cultivo de bilis, sangre o líquido obtenido de la punción de un absceso atribuido a la oclusión de la vía biliar.
 3. Se definió como caso a todos aquellos pacientes que tuvieran las siguientes características:
 - Aislamiento en sangre, bilis y/o líquido de la punción de un absceso atribuido a la oclusión de la vía biliar de **E. faecalis**, **E. faecium**, **E. coli**, **P. mirabilis**, **K. pneumonia**, **K. oxytoca** y **Pseudomonas sp.** MDR, XDR o PDR⁴ o Candida sp.
 - Ausencia de otra infección concomitante al momento de su ingreso documentada en cultivo microbiológico.
 - En caso de contar con más de 1 aislamiento, el sujeto en estudio se consideró en este grupo si cualquiera de los organismos podría ser considerado resistente.
 4. Se definió como controles aquellos pacientes que tuvieran las siguientes características:
 - Aislamiento en sangre o bilis de **E. faecalis**, **E. faecium**, **E. coli**, **P. mirabilis**, **K. pneumonia**, **K. oxytoca** y **Pseudomonas sp.** no MDR, XDR o PDR⁴.
 - En caso de contar con dos aislamientos, el sujeto en estudio se consideró en este grupo si ambos microorganismos podrían ser considerados no resistentes.
 - Ausencia de otra infección concomitante al momento de su ingreso documentada en cultivo microbiológico.

5. Se procedió a la revisión de los expedientes que contaban con desarrollo en cultivo de los microorganismos de interés y se excluyeron aquellos con las siguientes características:
 - Expedientes extraviados o con información incompleta.
 - No podían ser clasificados con colangitis definitiva o probable de acuerdo con los criterios establecidos en las guías de Tokio para el diagnóstico y determinación de la gravedad de la colangitis aguda²⁹.
 - Tuvieran de manera concomitante a su ingreso el aislamiento en un cultivo diferente al de bilis o sangre, él o los mismos microorganismos que los obtenidos en estos dos líquidos corporales.

6. Se realizó la búsqueda y el registro de las siguientes variables:
 - 1) Ficha de identificación:
 - Sexo.
 - Edad cumplida en años al momento de su ingreso.
 - Registro institucional.

 - 2) Datos del internamiento:
 - Fecha de ingreso.
 - Fecha de egreso.

 - 3) Somatometría:
 - Peso en kilogramos registrado a su ingreso.
 - Talla en metros registrada a su ingreso.
 - Índice de masa corporal (IMC) calculado a partir de los valores anteriores.

 - 4) Criterios de diagnóstico para colangitis probable o definitiva:
 - Colangitis probable: aquellos individuos que tengan la presencia de un criterio de inflamación sistémica establecidos en la guía de Tokio¹, además de un criterio de colestasis o de dilatación de la vía biliar identificada por imagen. Todos los criterios mencionados se especifican en la tabla 5.
 - Colangitis definitiva: aquellos individuos que tengan la presencia de uno o más de los criterios de respuesta inflamatoria establecidos en la guía de Tokio¹, un criterio de colestasis y evidencia de dilatación de la vía biliar identificada por imagen (ver tabla5).

Tabla 5. Criterios de diagnóstico para colangitis aguda²⁹.

A. Inflamación sistémica:	
A-1:	Temperatura >38°C o escalofríos.
A-2:	Evidencia de respuesta inflamatoria en estudios de laboratorio: leucocitos totales >10 000 ó <4 000 y/o PCR >1.
B. Colestasis:	
B-1:	Ictericia o bilirrubina total > 2mg/dL.
B-2:	Pruebas de funcionamiento hepático anormales: ALT, AST, GGT y/o FA elevada 1.5 veces el límite superior de lo normal establecido por el laboratorio de referencia al momento del diagnóstico.
C. Estudios de imagen:	
C-1:	Dilatación por imagen.
C-2:	Evidencia de la etiología por imagen (estenosis, litos, disfunción de stent, etc.)

4) Etiología de la colangitis.

5) Factores de riesgo reconocidos en las guías de la IDSA/SIS¹⁰ y de Tokio²⁹.

- Presencia de un dispositivo invasivo al momento de su ingreso hospitalario (catéter venoso central, sonda vesical, gastrostomía y catéter ureteral).
- Antecedente de infección o colonización por MRSA.
- Antecedente de cirugía, hospitalización, hemodiálisis crónica o residencia en un lugar donde se brinden cuidados médicos o de enfermería en los doce meses previos a su ingreso hospitalario.
- Presencia de úlceras por decúbito documentadas al momento de su ingreso hospitalario.
- Antecedente de decúbito prolongado.
- Antecedente de neumonías de repetición por aspiración.
- En terapia antibiótica por alguna otra razón al momento de su ingreso.

6) Probables factores de riesgo no reconocidos en ambas guías:

- Antecedente de colonización o infección en los dos años previos a su ingreso hospitalario por cualquiera de los siguientes organismos resistentes de acuerdo con la definición de la

CDC/ECDC⁴: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumonia*, *K. oxytoca* y *Pseudomonas sp.* MDR, XDR o PDR⁴ o *Candida sp.*

- Presencia de cualquiera de los siguientes dispositivos invasivos al momento de su ingreso hospitalario: catéter puerto, sonda naso-gástrica, yeyunostomía, sonda en T, colecistostomía, endoprótesis biliar o pancreática, catéter para drenaje percutáneo de la vía biliar, sonda transrectal, cistostomía y nefrostomía entre otros.
- Antecedente de cirugía, infección posoperatoria, hospitalización, hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal crónica o residencia en un lugar donde se brinden cuidados médicos entre los doce y veinticuatro de enfermería en los dos años previos a su ingreso hospitalario.
- Antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico oral o intramuscular en los dos años previos a su ingreso hospitalario.
- Paciente considerado inmunosuprimido al momento de su ingreso hospitalario por los siguientes factores: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, administración de quimioterapia en los tres meses previos a su ingreso hospitalario, consumo de Prednisona u otros fármacos con efecto inmunosupresor en los tres meses previos a su ingreso hospitalario.

7) Microorganismos de interés:

- Microorganismo aislado.
- Sitio donde ocurrió el aislamiento.

8) Tratamiento antibiótico inicial recibido:

- Tipo(s) de fármaco(s) utilizados al momento del ingreso del paciente al servicio de Urgencias u Hospitalización del INNSZ.

7. Se eliminaron aquellos pacientes que no tenía los datos completos y se procedió al análisis de los datos obtenidos.

8. Para la comparación entre ambos grupos se utilizó prueba de X^2 o exacta de Fisher según correspondió.

9. Finalmente se realizó un modelo de regresión logística para establecer cuales criterios eran los que predecían con mayor fortaleza la presencia de infecciones por los organismos resistentes de interés.

7) Resultados:

Se localizaron 180 expedientes, de los cuales 90 (50%) correspondieron a pacientes infectados por bacterias resistentes y el resto a microorganismos sensibles.

El 43.9% (79) de los casos ocurrió a varones, la mayoría de los enfermos tenía entre 46 y 68 años; el promedio de edad fue de 56 años en ambos grupos (ver tabla 6).

La gran mayoría de los pacientes tenía un IMC adecuado (49.4%), sin embargo, el 33.8% (61) tenía sobrepeso y 12.8% (23) obesidad de acuerdo con la misma escala. Como hallazgo 7 (3.9%) pacientes tenían peso bajo al momento de su ingreso (IMC <18).

El 43.3% (39) de los casos tenía sobrepeso y el 38.8% (35) obesidad, mientras que en el grupo control, el 55.5% (50) tenía sobrepeso y el 28.8% sobrepeso. No se encontró diferencia en la distribución o frecuencia de éste factor entre ambos grupos.

El 93.3% (168) de los enfermos presentó fiebre, lo cual hace a éste signo el hallazgo de respuesta inflamatoria considerado por las guías de Tokio más frecuente en la población en estudio. En comparación solo el 63.3% (114) de los sujetos en estudio presentó leucocitos y 12.2% (22) tuvo un valor de PCR elevada.

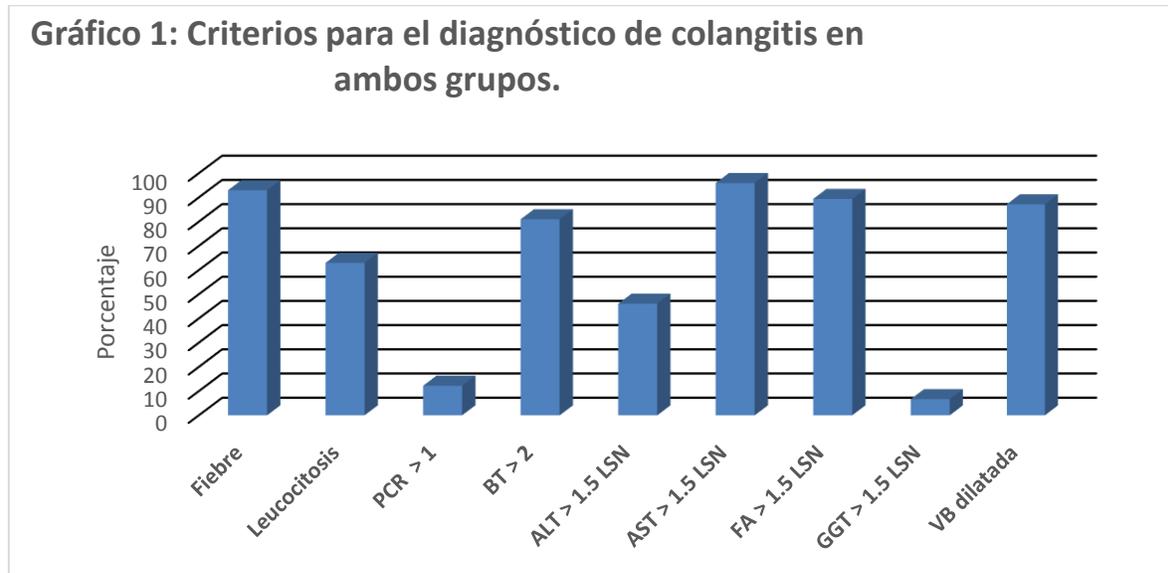
De entre estos tres factores, el único que demostró ser significativamente más frecuente en los casos es la presencia de PCR elevada ($p = 0.021$).

En cuanto a los criterios de colestásis, el hallazgo más frecuente fue la presencia de fosfatasa alcalina elevada, que ocurrió en 161 (89.4%) sujetos, seguida de bilirrubina total elevada en 81.1% (146) de los enfermos. En la elevación de las transaminasas se observó un predominio de AST (53.3%) sobre ALT (46.1%) en ambos grupos, sin embargo, esta diferencia no resultó significativa al análisis estadístico.

La determinación de niveles séricos de GGT únicamente se realizaron en 15 sujetos (8.4%) y resultó positiva en 7 casos y 5 controles.

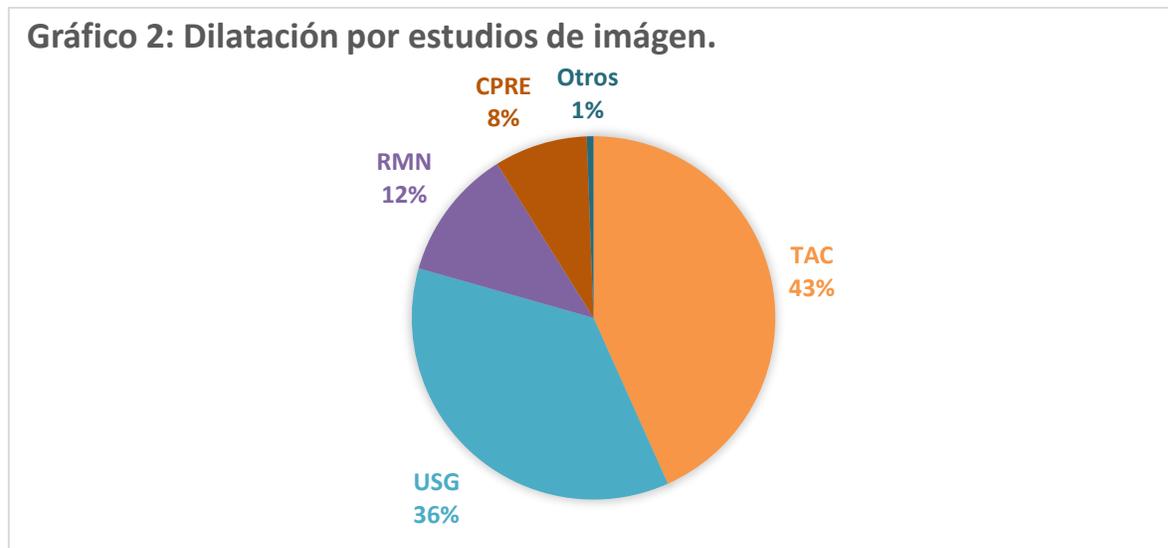
Mediante análisis estadístico, no se encontraron diferencias en la presencia de estos criterios entre ambos grupos.

En el gráfico 1 se muestran todos los criterios de diagnóstico de colangitis considerados por la guía de Tokio y el porcentaje en el cual los sujetos en estudio presentaron cada uno.



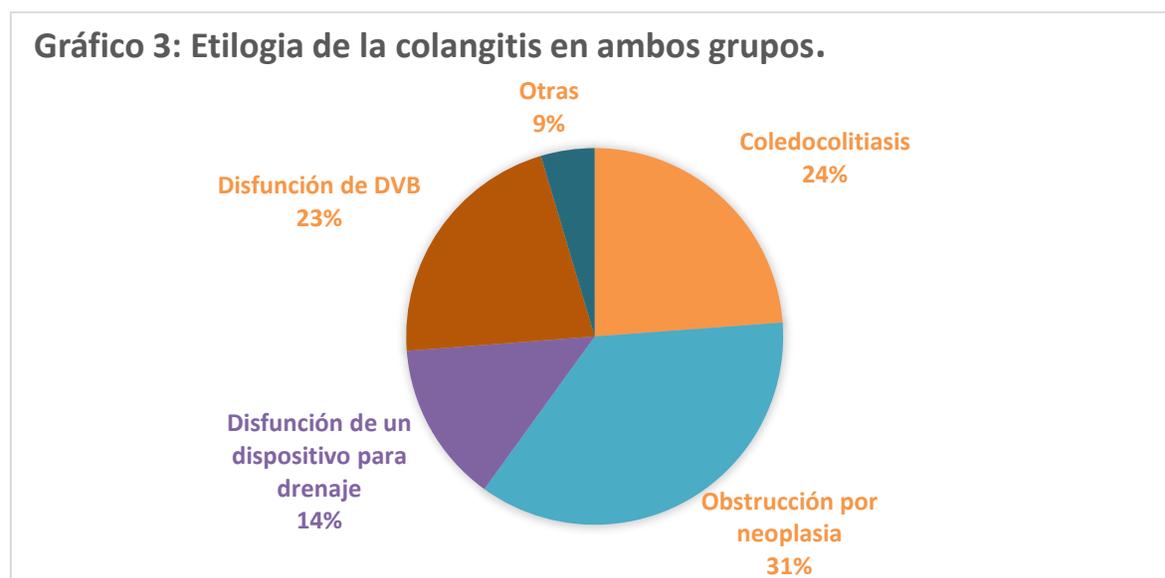
En el 87.2% (157) de los expedientes revisados se detectó dilatación de la vía biliar en estudios de imagen. No se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

El estudio solicitado con mayor frecuencia fue la TAC de abdomen en el 43.3% (78) de las ocasiones, seguida del USG de hígado y vías biliares (36.1%) y finalmente la RMN de vías biliares (ver gráfico 2).



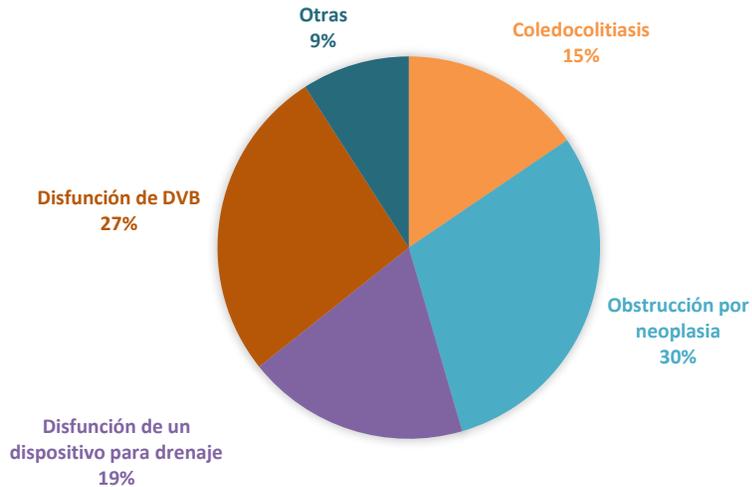
Con lo anterior se diagnosticó colangitis definitiva en 152 enfermos (84.4%) y probable únicamente en 28 ocasiones (15.6%). 79 (51.9%) episodios de colangitis definitiva ocurrieron en los enfermos infectados por bacterias resistentes y 73 (48.1%) en pacientes afectados por organismos sensibles. Por otro lado, 13% (11) y 23% (17) de los casos y controles fueron considerados con colangitis probable respectivamente. No existió diferencia entre ambos grupos al análisis estadístico.

La etiología causal de la colangitis en la mayoría de los pacientes fue la obstrucción de la vía biliar secundaria a la presencia de alguna neoplasia maligna, la cual ocurrió en el 31.1% (56) de las ocasiones (56), seguida de coledocolitiasis en el 23.8% (43) de los sujetos estudiados y en tercer lugar la disfunción de la derivación biliodigestiva fabricada mediante cirugía en el 23.3% (42) de los episodios (ver gráfico 3).



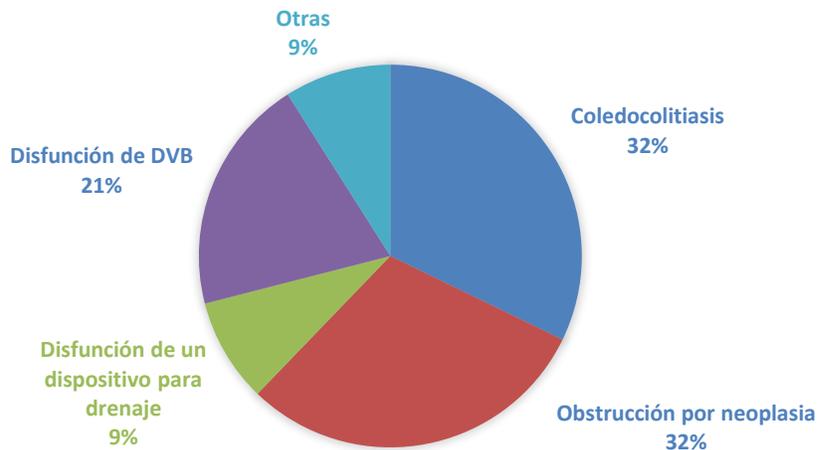
En el grupo de los casos, la etiología más frecuente fue la obstrucción por una neoplasia maligna en el 30% (27) de las ocasiones, seguida de la disfunción de una derivación biliodigestiva realizada previamente en el 25% (23) de las ocasiones y finalmente la disfunción de un dispositivo para drenaje de la vía biliar en 17 (18%) pacientes (ver gráfico 4).

Gráfico 4: Causas de la colangitis en los casos.



Con respecto a los controles, la obstrucción maligna de la vía biliar y la coledocolitiasis ocuparon el primer lugar, siendo responsables de 29 episodios cada una, es decir del 32% cada una. La segunda etiología más frecuente fue la disfunción de una derivación biliodigestiva realizada previamente en el 21% (19) de las ocasiones y finalmente la disfunción de un dispositivo para drenaje de la vía biliar en 8 (8.8%) pacientes (ver gráfico 5).

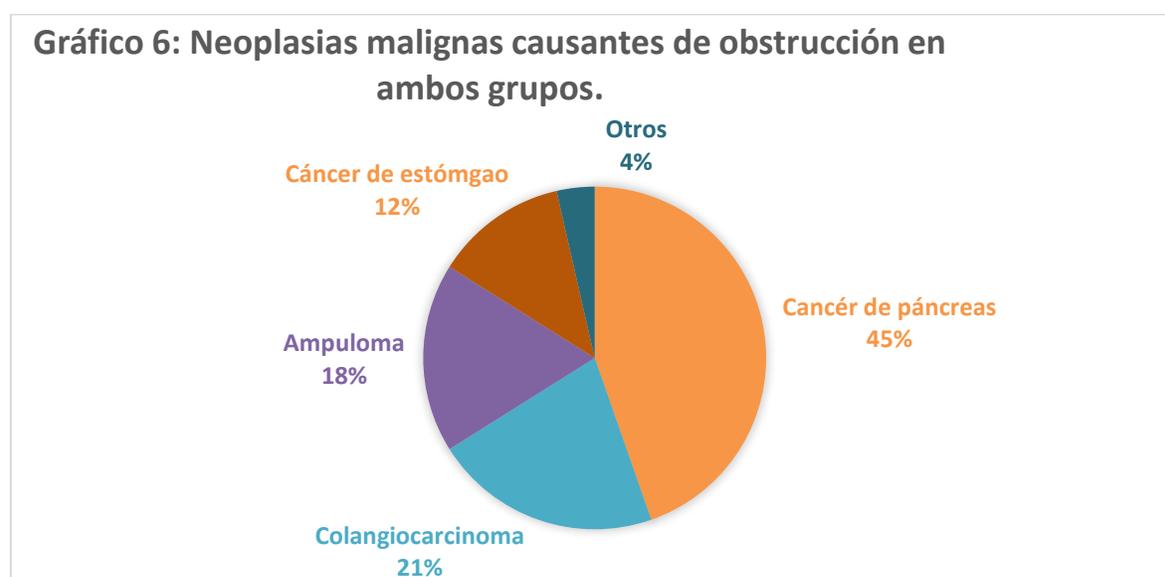
Gráfico 5: Causas de la colangitis en los controles.



Durante la comparación estadística, únicamente la mayor frecuencia de episodios ocasionados por coledocolitiasis resultó significativa con respecto al grupo de casos ($p = 0.004$).

Cabe destacar que 38 enfermos (21.1%) coexistieron dos etiologías a las cuales se les atribuyó el origen del episodio en estudio, siendo la disfunción de un dispositivo para drenaje de la vía biliar y la obstrucción de la vía biliar la combinación más frecuente.

56 (31.1%) sujetos en ambos grupos tuvieron la presencia de una neoplasia que ocasionó obstrucción de la vía biliar. El cáncer de la cabeza de páncreas fue el responsable del 44% (25) de los episodios, seguida de la obstrucción ocasionada por colangiocarcinoma en el 18% (10) de estos sujetos y finalmente por otras neoplasias menos comunes con son el cáncer de estómago y el hepatocarcinoma. No se encontró diferencia entre ambos grupos con respecto a esta etiología (ver gráfico 6).

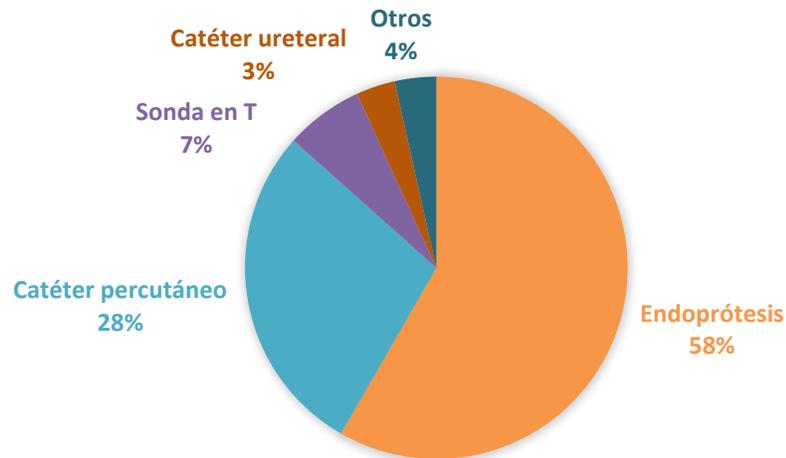


El 33% (60) de los pacientes tenía la presencia de un dispositivo invasivo al momento de su ingreso, sin embargo, únicamente en 2 (3.3%) sujetos en estudio tenían la presencia de un dispositivo reconocido como predisponente para el desarrollo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud (catéteres ureterales).

Los dispositivos invasivos más frecuentes fueron las endoprótesis biliares y/o pancreáticas, las cuales se encontraban en el 58% (35) de las ocasiones y los catéteres para derivación percutánea de la vía biliar en el 20% (17) de los episodios.

En ambos grupos las endoprótesis y los catéteres para derivación de la vía biliar fueron los tipos de dispositivos más frecuentes: 22% (20) y 16% (15), contra 12.2% (11) y 6.6% (6) respectivamente (ver gráfico 7).

Gráfico 7: Dispositivos invasivos en ambos grupos.



En el grupo de los casos, 33 (36%) pacientes tenían colocado algún dispositivo invasivo al momento de su ingreso, mientras que en grupo de controles 27 (30%) enfermos presentaron la misma condición. Estadísticamente ésta diferencia fue significativa ($p = 0.04$), sin embargo, no existió diferencia por tipo de dispositivo.

Únicamente 3 (1.6%) enfermos tenían el antecedente de infección por MRSA, el cual se aisló en esputo en todas las ocasiones. Uno de los tres sujetos pertenece al grupo de casos y el resto al grupo control. La poca cantidad de casos no permitió el análisis por pruebas estadísticas.

Por otra parte, en 13 (7.2%) de los episodios en estudio, se encontró el antecedente de infección previa por uno o más de los microorganismos de interés considerados resistentes. La gran mayoría ocurrió en el conjunto de casos (84%). El grupo de organismos hallado con mayor frecuencia fueron las enterobacterias productoras de BLEE en 8 (61%) ocasiones, en cuatro se aisló *P. aeruginosa* y diferentes especies de enterococo en igual número; finalmente en tres sujetos se encontró el antecedente de infección previa por *Candida* sp. Únicamente la presencia de enterobacterias resultó significativamente diferente entre ambos grupos.

61 enfermos tenían el antecedente de haber sido sometidos a una cirugía en los 2 años previos a su ingreso hospitalario y el lapso en el cual ocurrieren la mayor parte de las cirugías fue en los 3 y 12 meses previos a la fecha de internamiento, es decir 29.5% (18) y 19% (31) respectivamente.

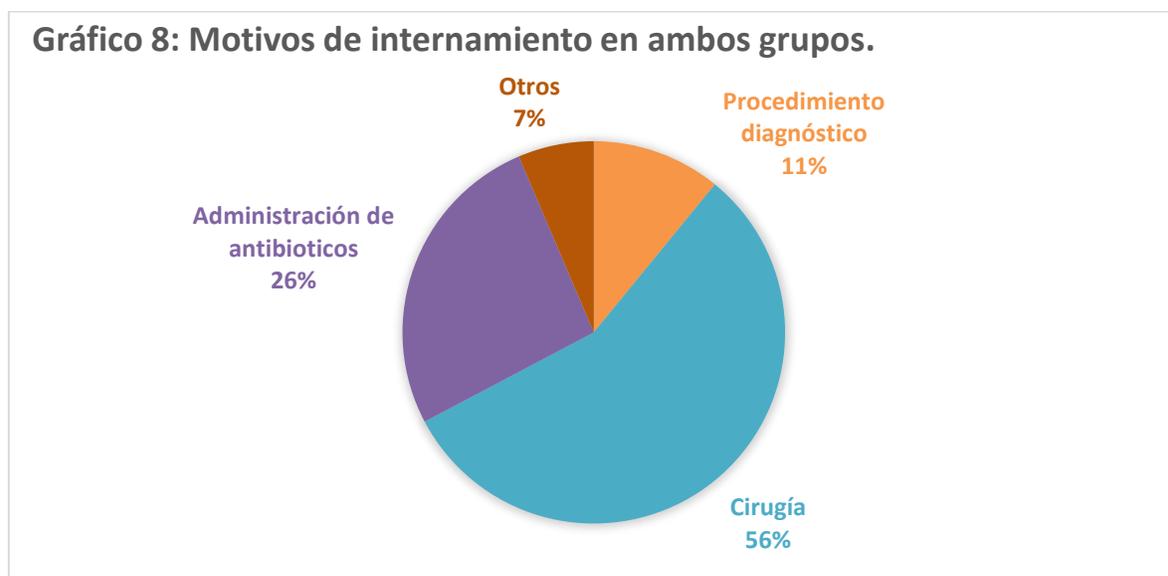
60% (37) de las intervenciones ocurrieron en el grupo de casos y el 40% (24) en los controles. La gran mayoría de las ocasiones se debió a un procedimiento en la cavidad abdominal (95%), la cual además resultó estadísticamente diferente entre ambos grupos, siendo más frecuente en los casos (59% contra 36%).

Solamente 4 sujetos presentaron infección en la herida quirúrgica (3 casos y 1 control). En todos los eventos se requirió de la administración de antibióticos para su resolución (fármacos orales en 2 ocasiones y parenterales en el resto). No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos.

El 59% (107) de los sujetos en estudio fueron hospitalizados en los dos años previos al evento de interés.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de los casos, al agrupar a todos los episodios ocurridos durante el año previo al episodio de interés de acuerdo con lo establecido por la IDSA/SIS (83.8% contra 84.04%)

El motivo más frecuente para permanecer en el hospital fue la realización de cirugía (56.3%), seguida de la administración de antibióticos en el 26.3% (29) de los eventos (ver gráfico 8). Cabe mencionar que, durante la estancia de los enfermos, con frecuencia se realizaron varias intervenciones simultáneas.



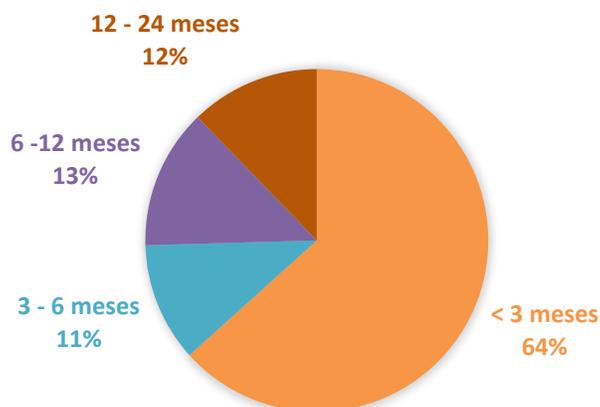
En ningún expediente se encontró el antecedente de vivir en un lugar donde se brinden cuidados médicos o de enfermería, igualmente en ningún grupo

se encontró el antecedente de presentar neumonías por aspiración, úlceras por presión o de estar en alguna modalidad de terapia de remplazo renal.

En 2 controles se describió la presencia de limitación en la movilidad que ocasionaba dependencia a un familiar para la realización de actividades básicas de la vida diaria como secuela de su enfermedad de base. No se encontró condición similar en el conjunto de casos y la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

98 (54%) sujetos recibieron antibióticos en los dos años previos a su internamiento (ver gráfico 9). La gran mayoría (64%) de administraciones ocurrió en los 3 meses anteriores al evento en estudio y las rutas de administración más empleadas fueron la intravenosa y la vía oral, con 54% (53) y 40.8% (40) respectivamente.

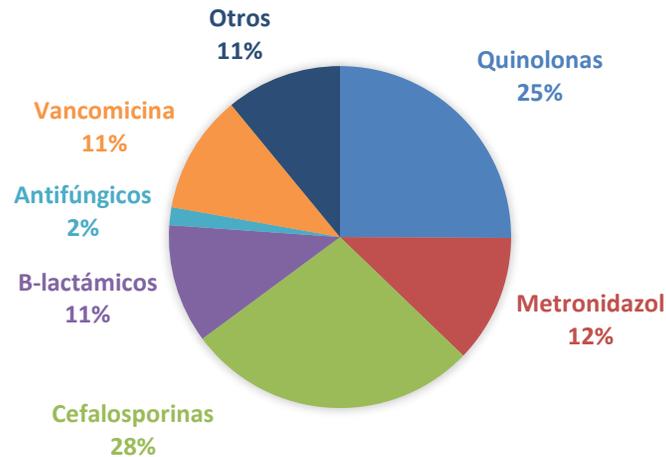
Gráfico 9: Momento de la administración de antibioticos en ambos grupos.



Como puede suponerse, en varias ocasiones los enfermos recibieron más de un fármaco (35.7%) y con cierta frecuencia se empleó más de una ruta para la administración de los mismo.

En el gráfico 10 se muestran los antibióticos más empleados en ambos grupos.

Gráfico 10: Antibióticos empleados anteriormente en ambos grupos.



El ciprofloxacino fue el agente que con mayor frecuencia se prescribió por vía oral (54%), por otra parte, la ceftriaxona resultó ser el medicamento utilizado principalmente por vía intravenosa (46%). En 5 ocasiones se utilizó la vía intramuscular.

En el grupo de casos, la vía intravenosa se utilizó en el 60% (36) de las ocasiones, mientras que en el grupo de controles se recurrió a ella en 44% (17) de los casos. 20 enfermos en ambos grupos consumieron fármacos por vía oral, lo cual representó 33% y 52% respectivamente.

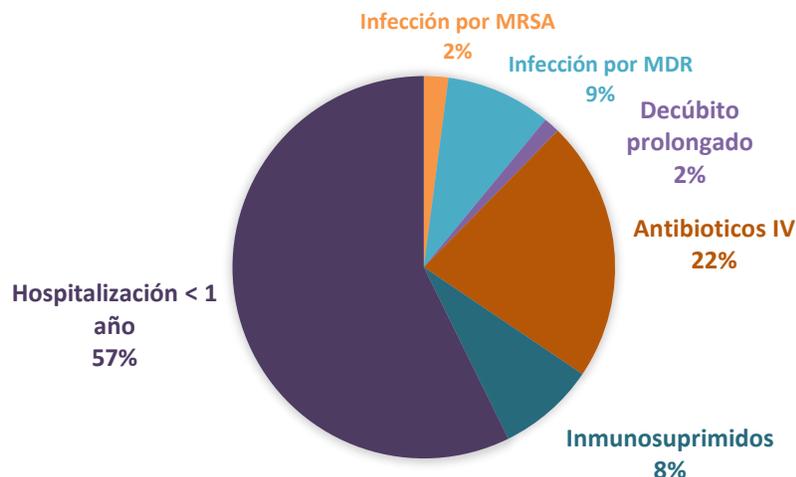
Únicamente se encontró diferencia a favor de los casos, al agrupar a aquellos pacientes que utilizaron fármacos parenterales contra aquellos que no, es decir 66.6% contra 47.3% ($p = 0.05$).

12 (6.6%) pacientes fueron considerados inmunosuprimidos por las siguientes causas: uno tenía infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tres (25%) eran consumidores crónicos de fármacos inmunosupresores (Prednisona, Mofetilmicofenolato y Tacrolimus) y ocho (66%) habían sido sometidos a la administración reciente de quimioterapia. Siete (58.3%) de los integrantes de éste último grupo recibió tratamiento combinado para cáncer de páncreas (Cisplatino ó 5 fluoracilo más Gemcitabina).

En 56% (101) de los enfermos se encontró por lo menos un factor de interés para esta tesis, sin embargo, si consideramos únicamente aquellos establecidos en las guías de Tokio y de la IDSA/SIS, el porcentaje no se reduce significativamente (54.4%). Cincuenta y uno (52.4%) de los pacientes

presentó 2 características de riesgo, el 45.9% (45) tenía por lo menos un factor y los dos enfermos restantes tres (ver gráfico 11).

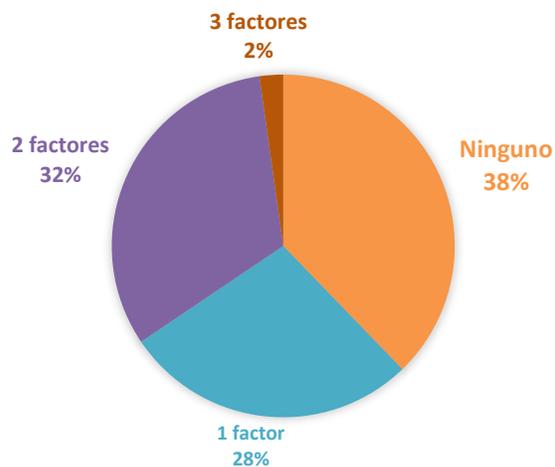
Gráfico 11: Factores de riesgo en ambos grupos.



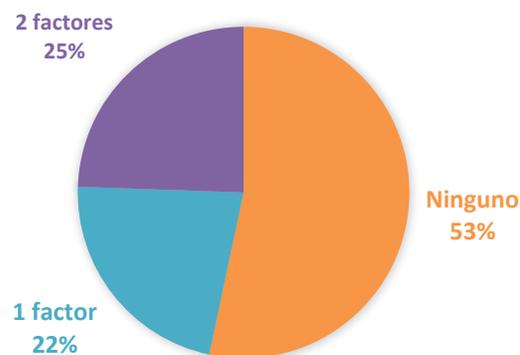
El 37.7% (34) de los casos no tenía algún factor de riesgo reconocido, el 29.5% (29) tenían dos y el 27.7% (25) tenía uno. Por otro lado, en el grupo de los controles, el 53.3% (48) de los sujetos en el grupo no tenían condiciones de riesgo, el 24.4% tuvo dos y el 22.2% presentó uno.

El gráfico 12 representa la diferencia entre ambos grupos, en cuanto al número de factores de riesgo se refiere.

Gráfico 12: Factores de riesgo en los casos.

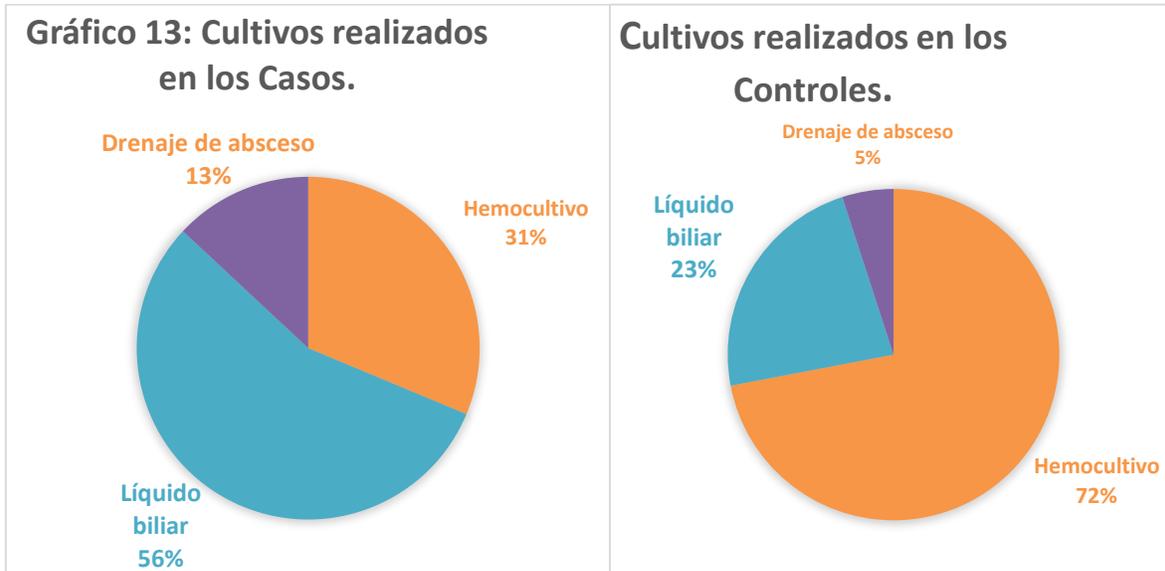


Factores de riesgo en los controles.



En ambos grupos se realizaron 215 cultivos en total, de los cuales el 52% se realizaron en sangre, el 40% en líquido biliar y el 7% de líquido obtenido mediante el drenaje de un absceso cuyo origen fue atribuido a la obstrucción de la vía biliar.

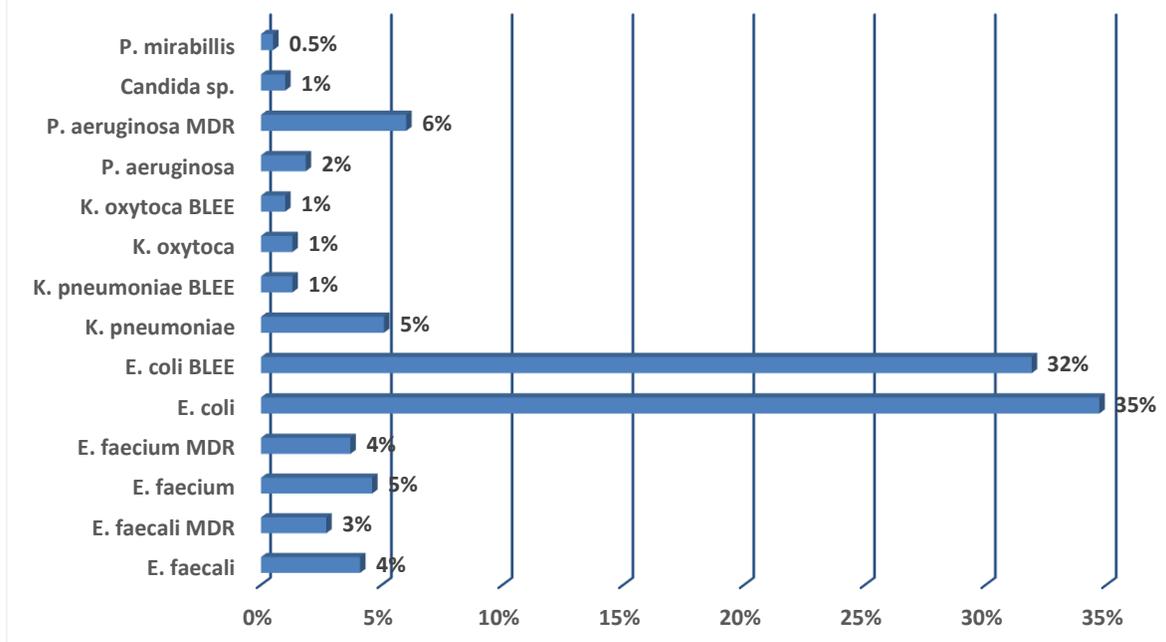
En el grupo de controles, el cultivo realizado con mayor frecuencia fue el de sangre en 72% de las ocasiones (72), en comparación en el grupo de casos el cultivo de líquido biliar fue el más común (ver gráfico 13).



En el gráfico 14 se muestran los microorganismos aislados y la frecuencia con la cual se presentaron en ambos grupos.

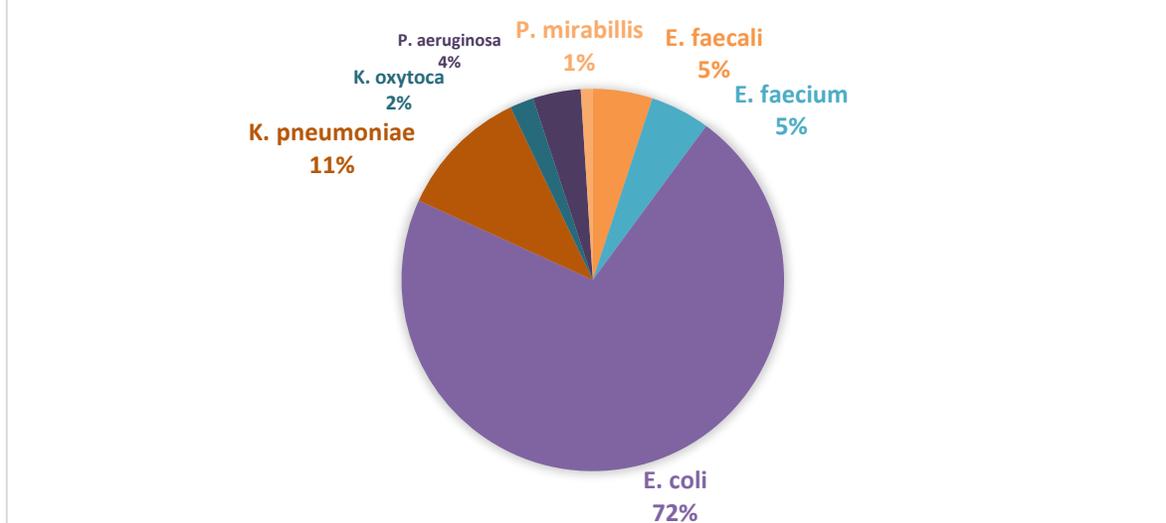
En 35 (19.4%) de los episodios analizados, los enfermos tuvieron el desarrollo de dos microorganismos diferentes en cultivos. El 74.2% (26) de estos sujetos con dos aislamientos se encontró en el grupo de casos y el resto en el grupo de controles. La combinación más frecuente (28%), resultó ser la presencia de ***E. coli*** portadora de BLEE con alguna especie de enterococo.

Gráfico 14: Aislamientos en ambos grupos.



En los integrantes del grupo control, el microorganismo causal aislado con mayor frecuencia resultó ser la ***E. coli***, siendo la responsable en el 72% (71) de los casos, seguida de ***K. pneumoniae*** en el 11% (11) de las ocasiones y alguna especie de enterococo (ver gráfico 15).

Gráfico 15: Aislamientos en los Controles.



En el grupo de casos el microorganismo más frecuente también resultó ser la ***E. coli*** pero portadora de BLEE, la cual se identificó en el 73% (69) de los cultivos, seguida de especies de enterococo resistentes a ampicilina en el

15% (14) y finalmente 13 (16.2%) casos ocasionados por ***P. aeruginosa*** XDR (ver gráfico 16).



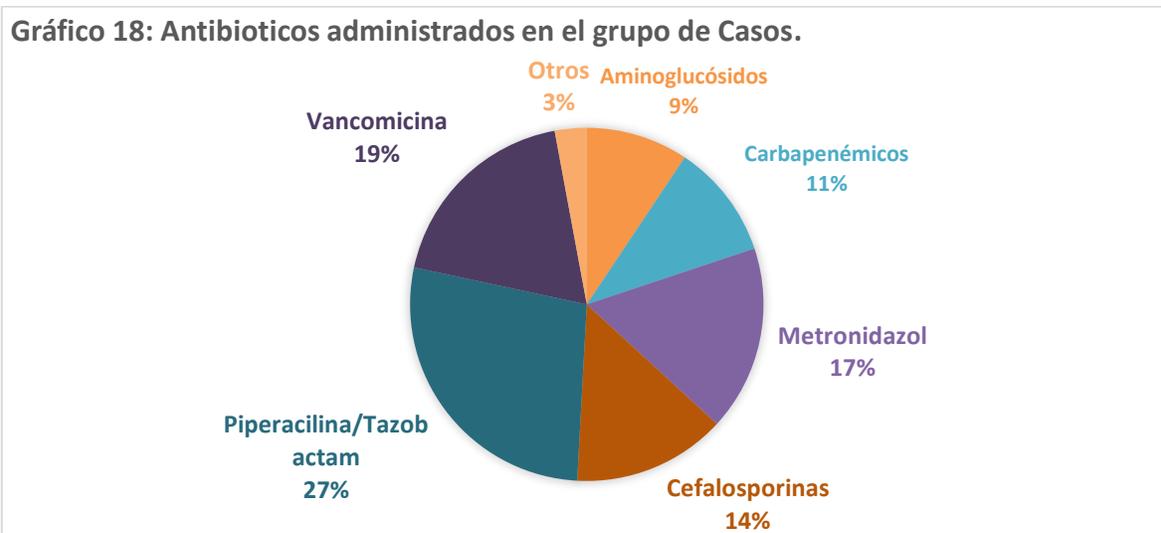
Inicialmente, en el 69.4% (125) de los casos se decidió administrar dos antibióticos como tratamiento inicial, en 21.1% (38) se consideró suficiente iniciar tratamiento con un fármaco y en el resto de las ocasiones se utilizaron 3 medicamentos.

En el grupo de casos y controles se utilizó en similar proporción el mismo número de antibióticos de manera inicial, es decir 2 fármacos en 67.7% (61) y 71.1% (64), tres drogas en 22.2% (20) y 20% (18) y un medicamento en 10% (9) y 8.8% (8) respectivamente (ver gráfico 17).



La combinación más frecuente de fármacos utilizados en ambos grupos fue ceftriaxona con metronidazol, la cual se indicó inicialmente en el 25% (46) de las ocasiones, seguida de piperacilina/tazobactam con vancomicina en el 18.3% (33) de las oportunidades.

En el conjunto de casos, los antibióticos más utilizados fueron piperacilina/tazobactam en el 27% (47) de las ocasiones y Vancomicina en el 35% (32) de los episodios (ver gráfico 18).



En el grupo de controles el medicamento más utilizado fue la ceftriaxona en el 45.5% (41) de las hospitalizaciones, seguida del metronidazol en el 36.6% (33) de las ocasiones (ver gráfico 19).



Finalmente, 88 de las hospitalizaciones se debieron al primer episodio colangitis, lo cual representa que el 55.1% (92) de la población estudiada tenía el antecedente de haber sufrido con anterioridad por lo menos un episodio más de infección de las vías biliares.

El promedio de internamientos por la misma causa en este grupo fue de 6 episodios, el 33% (31) de los involucrados estaba cursando su segundo internamiento y el 8.3% (15) su tercero. El número máximo de episodios documentados en un mismo paciente fue de 15, sin embargo, cabe destacar que en 18 sujetos (20%) no se especificaba el número de hospitalizaciones previas por esta causa.

Mediante el análisis estadístico se encontró una diferencia significativa a favor de los casos para tener como antecedente un mayor número de episodios previos de colangitis al comparar con los controles, es decir 57.7% contra 40%.

En la tabla 6 se muestra un resumen de las características generales de la población estudiada y los factores de interés comentados en párrafos anteriores.

Tabla 6.			
	Casos	Controles	p
1. Sexo:			NS
○ Hombres	39	40	
○ Mujeres	51	50	
2. Edad:			NS
○ Hombres	56.4 +/- 15.9	56.1 +/- 15.65	
○ Mujeres	56.3 +/- 15.7	55.8 +/- 15.4	
3. IMC:			NS
○ Peso bajo	3	4	
○ Peso adecuado	39	50	
○ Sobrepeso	35	26	
○ Obesidad	13	10	
4. Criterios para el diagnóstico de colangitis:			
○ Datos de respuesta inflamatoria:			
▪ Fiebre(>38.3°C)	82	86	NS

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocitos (>10000 cel/mm³): 62 ▪ PCR > 1: 15 	52	7	NS p= 0.021
○ Datos de colestasis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BT > 2 73 ▪ ALT > 1.5 x LSN: 36 ▪ AST > 1.5 x LSN: 44 ▪ FA > 1.5 x LSN: 80 ▪ GGT >1.5 x LSN: 7 	73	73	NS NS NS NS NS
○ Evidencia de dilatación de la vía biliar en estudios de imagen: 82	75		NS
5. Clasificación de la colangitis:			NS
○ Colangitis probable: 11	17		
○ Colangitis definitiva: 79	73		
6. Etiología de la colangitis:			
○ Obstrucción maligna: 27	29		NS
○ Coledocolitiasis: 14	29		p = 0.004
○ Disfunción de una derivación DBD: 23	19		NS
○ Disfunción de un dispositivo para drenaje: 17	8		NS
7. Neoplasias malignas:			NS
○ Cáncer de páncreas: 8	17		
○ Colangiocarcinoma: 7	3		
○ Ampuloma: 8	4		
○ Cáncer de estómago: 4	3		
○ Otras: 1	1		
8. Dispositivos invasivos:			p = 0.004
	35	27	

o Endoprótesis biliar o pancreática:	20	15	NS
o Catéteres para derivación percutánea de la vía biliar:	11	6	NS
o Sonda en T:	0	4	NS
o Otros:	2	2	NS
9. Infecciones por MRSA:	1	2	NS
10. Infección por organismos MDR:	11	2	p = 0.016
o Enterobacterias sp:	7	1	p = 0.064
o Enterococo sp:	1	3	NS
o Pseudomonas sp:	2	2	NS
o Candida sp:	2	1	NS
11. Antecedente de cirugía:	37	24	p = 0.041
o < 1 año:	27	20	NS
o > 1 año:	10	4	p = 0.095
12. Tipo de cirugía:			
o Cirugía abdominal:	36	22	p = 0.026
o Cirugía de tórax:	0	1	NS
o Otros tipos de cirugía:	1	0	NS
13. Infección de herida quirúrgica:	3	1	NS
14. Antecedente de hospitalización:	62	45	p = 0.01
o < 1 año:	52	38	p = 0.03
o > 1 año:	10	7	NS
15. Decúbito prolongado:	0	2	NS
16. Antecedente de administración reciente de antibióticos:	60	38	P =.0-001
o Ruta de administración:			

▪ Enteral:	20	20	NS
▪ Parenteral:	40	18	p = 0.05
17. Paciente inmunosuprimido al momento de su ingreso:			
	4	8	NS
18. Episodios previos de colangitis:			
○ 1	38	54	NS
○ 2 o más	52	36	p = 0.017

Se realizó un análisis multivariado mediante estadística C, el cual demostró que el haber recibido antibióticos o en el año anterior a un episodio de colangitis, el haber tenido previamente un episodio infeccioso por alguna bacteria resistente y el tener colangitis secundaria a coledocolitiasis permanecen estadísticamente significativos(ver tabla 7), además la presencia de estos tres factores

	RM	IC	p
Haber recibido antibióticos previamente	2.3	1.25 – 4.49	.008
Coledocolitiasis como etiología de la colangitis	.393	0.18 – 0.85	.019
Antecedente de infecciones ocasionadas por bacterias resistentes	4.291	0.89 – 20.5	.068

8) Discusión:

Aunque en general durante los episodios de colangitis infecciosa la presencia de fiebre y leucocitosis son los hallazgos de respuesta inflamatoria más comunes, la frecuencia real con la cual ocurre la elevación de la PCR debe ser tomada con reserva, ya que este estudio no se solicitó en el 82.2% (148) de las ocasiones. Lo anterior se puede explicar por el cambio en los criterios de diagnóstico y la falta de disponibilidad del recurso.

En estudios próximos convendría buscar de manera dirigida su presencia, ya que a pesar de la poca cantidad de sujetos con esta proteína elevada, la diferencia de su frecuencia a favor del grupo de casos resultó ser significativa.

En el INNSZ la determinación de los niveles séricos de GGT no se incluye de rutina como parte de las pruebas de funcionamiento hepático, lo cual también hace no valorable su incidencia real. Debido a las limitaciones del estudio el que no se haya encontrado asociación estadísticamente significativa, no descarta que en otros estudios donde su frecuencia sea mayor ésta representa un factor de riesgo valioso.

A diferencia de otros estudios, por ejemplo la guía de Tokio donde predominaron los sujetos con enfermedades crónicas y litiasis de la vía biliar, en esta tesis predominaron los enfermos que presentaron colangitis a consecuencia de obstrucción maligna, disfunción de una derivación biliodigestiva fabricada mediante cirugía o falla de un dispositivo para drenaje. Lo anterior se puede explicar por la disponibilidad del servicio de Radiología intervencionista y Cirugía de Hígado y vías biliares.

No conocemos la proporción de pacientes referidos para valoración y manejo dirigidos específicamente a cualquiera de los dos servicios mencionados y tampoco se conoce que porcentaje de los mismos continuará presentado infecciones a pesar de haber sido sometidos a una intervención específica.

En esta tesis la presencia de un dispositivo invasivo para drenaje de la vía biliar, resultó ser un factor de riesgo para presentar infecciones por organismos resistentes, sin embargo, el análisis por tipo de dispositivo no resultó significativo. Destacaré que predominaron los catéteres para drenaje interno-externo y las endoprótesis biliares, las cuales no están reconocidas en las guías de Tokyo o la IDSA/SIS, probablemente estudios con mayor potencia puedan corroborar este hallazgo.

El antecedente de infección por MRSA en los sujetos en estudio resultó baja (1.6%), sin embargo aunque pocos pacientes tenían el antecedente de alguna infección por organismos resistentes no reconocidos aún, su incidencia es significativamente mayor el grupo de casos y apoyo la encontrado en otros estudios donde la reinfección por estos organismos es frecuente. Cabe mencionar que además de lo ya mencionado, el análisis multivariado confirmó la importancia como probable factor de riesgo (RM de 4.2 / IC .89 – 20.5).

Como era de esperarse, la gran mayoría de cirugías en los sujetos en estudio (95%) y la mayor parte de los internamientos previos (36.3%) tenía relación con el episodio de interés, es decir se trató de enfermos a los cuales se les hospitalizó para recibir tratamiento antibiótico por un episodio previo de colangitis o para la realización de algún procedimiento quirúrgico o endoscópico para liberar la obstrucción de la misma.

Como ya es reconocido, también en esta tesis el antecedente de haber estado hospitalizado en el año previo a un episodio de colangitis, aumento el riesgo de infecciones por organismos resistentes. Contrario a lo que se esperaba, el haber estado hospitalizado fuere de ese lapso no parece aumentar el riesgo.

De acuerdo con los datos recolectados, el antecedente de haber recibido antibióticos parenterales en el año previo confiere un mayor riesgo de sufrir infecciones por organismos MRSA, lo anterior supera por mucho el periodo de tiempo referido en la guía de Tokio, la cual solo considera a aquellos enfermos en tratamiento antibiótico al momento de su ingreso por cualquier causa. Nuevamente, contrario a lo que se esperaba, el haber recibido antibióticos por la vía oral antes del internamiento no parece incrementar el riesgo.

El grupo de personas inmunosuprimidos por el empleo de otros fármacos diferentes a quimioterapia o prednisona, resultó demasiado pequeño como para poder realizar un análisis.

En nuestra población no se encontraron pacientes que vivieran en sitios donde se brindaran cuidados de tipo médico o se administración tratamientos por vía intravenosa, esto era de esperar debido a que la proporción de adultos mayores fue pequeña.

Tampoco se encontraron pacientes con el antecedente de presentar neumonías de repetición por broncoaspiración, lo cual podría explicarse por la baja proporción de pacientes con secuelas de enfermedades neurológicas atendidos en el instituto.

No se encontraron pacientes en terapia sustitutiva renal en este estudio, lo cual se puede intentar explicar debido a que el INNSZ no cuenta con el servicio de diálisis crónica y la proporción de pacientes con alguna patología renal ha ido creciendo recientemente.

En esta tesis el antecedente de haber sido sometido a cirugía abdominal en el año previo a presentar un episodio de colangitis tiene relación con el incremento en el riesgo de presentar infecciones por bacterias resistentes, sin embargo la baja proporción de otros tipos de cirugía no hace posible establecer más asociaciones. Probablemente en estudios multicéntricos donde se realicen otros tipos de cirugía con mayor frecuencia pudiera encontrarse esta misma asociación.

Acorde con lo descrito en estudios recientes, en este trabajo el antecedente de haber tenido una infección previamente por bacterias resistentes confiere mayor riesgo de presentar otra por los mismos organismos. No se puede dejar de mencionar que este factor resultó en una de las asociaciones más fuertes y se mantuvo significativo en el análisis multivariado, por lo cual más estudios al respecto se vuelven necesarios para poder incluirlo como criterio de clasificación en guías futuras.

En general la proporción de casos ocasionados por especies de candida resultó pequeño (0.5%), por lo tanto no se pueden obtener conclusiones significativas.

La frecuencia con la cual se utilizó Piperacilina/Tazobactam se puede explicar debido a su disponibilidad en el INNSZ, la cual está basada en la susceptibilidad local de ***P. aeruginosa***.

Aunque no fue el objetivo de ésta tesis, en la revisión de los episodios destacó que el factor principal para escoger la cantidad de antibióticos que se van a emplear de manera inicial resultó ser la condición hemodinámica del enfermo a su ingreso. En aquellos pacientes sin alteraciones en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el estado de alerta, se prefirió el uso de uno o dos fármacos, mientras que en aquellos con alteraciones en cualquiera de estos factores se utilizó en general 3 fármacos.

Debido a la gran cantidad de casos por E. coli BLEE en el conjunto de casos (73%), el inicio de tratamiento con Piperacilina/Tazobactam (20%) o Cefalosporinas (27%) puede ser considerado inadecuado y hace más significativo el hecho de que tan solo en el 7% de las ocasiones se inició tratamiento con algún carbapenémico.

Si se considera como colangitis de repetición a la presencia de dos o más episodios de colangitis en un mismo enfermo en los últimos 2 años, el 55.1% de los sujetos en estudio presentan esta condición, lo cual es un campo fértil para realizar estudios de investigación dirigidos ya que la información al respecto de este grupo en particular es pobre.

Por otro lado, el hecho de haber sufrido un episodio previo de colangitis resultó predisponer para infecciones por organismos resistentes ($p = 0.017$).

Como hallazgo inesperado, al analizar esta tesis se encontró que tener colangitis a consecuencia de obstrucción de la vía biliar por litiasis, resulta ser un factor protector en contra de la infección por organismos resistentes (RM 0.39 / IC 0.18 – 0.85).

Finalmente, debo mencionar que los factores encontrados significativos tienen relación entre sí, es decir se sabe que la coedocolitiasis es la patología benigna más frecuente de la vía biliar y por lo tanto tiene una mayor probabilidad de ocurrir en enfermos de bajo riesgo, sin embargo los pacientes de este estudio frecuentemente eran sometidos a cirugía de la vía biliar o colocación de dispositivos de drenaje en el año previo a su internamiento, eran hospitalizados en el mismo lapso por un episodio previo de colangitis o con frecuencia habían recibido antibióticos por episodios leves.

Lo anterior sugiere la búsqueda de factores pronósticos que deben alertar al equipo médico de la probabilidad de recurrencia de futuros episodios infecciosos, aunque la vía biliar haya sido liberada correctamente durante el evento agudo.

9) Conclusiones:

Desde la descripción de las primeras infecciones ocasionadas por bacterias resistentes, el panorama epidemiológico ha cambiado y cada vez con mayor frecuencia acuden a solicitar atención médica enfermos en los cuales es difícil escoger un régimen de antibióticos ideal.

La disposición de una mayor cantidad de inmunosupresores, esquemas de quimioterapia con múltiples fármacos, la adopción de algún procedimiento

quirúrgico como parte del tratamiento de muchas enfermedades y la posibilidad de recibir diversos cuidados de tipo médico en la vivienda, ha creado un grupo nuevo de enfermos en el cual se identifica cada vez con mayor frecuencia infecciones por microorganismos resistentes.

La existencia de múltiples antibióticos para administración oral, algunos de muy amplio espectro, y el retorno de muchos enfermos afectados por bacterias resistentes a sus hogares, ha propiciado el incremento en la prevalencia de microorganismos resistentes a antibióticos en pacientes que actualmente serían considerados de bajo riesgo.

Lo anterior realza aún más la necesidad de actualizar constantemente los criterios de clasificación de este grupo de infecciones en un intento de iniciar tempranamente un tratamiento antibiótico adecuado e impactar en la mortalidad de la colangitis infecciosa sin exponer a los pacientes a efectos adversos asociados a antibióticos o a incrementar su riesgo de continuar presentando infecciones por estos organismos.

En esta tesis ser hospitalizado en el año previo al episodio de colangitis resultó significativamente más frecuente en el grupo de casos comparado con los controles, lo cual concuerda con lo reconocido en las guías de Tokio e IDSA/SSI.

El antecedente de cirugía en los doce meses previo al evento de interés también resultó significativamente más frecuente en el grupo de casos, sin embargo únicamente en aquellos pacientes sometidos a cirugía abdominal, lo cual podría deberse a la poca diversidad de procedimientos quirúrgicos en este grupo de pacientes.

Estos dos factores fueron los únicos que cumplen puntualmente con la definición original.

Por otro lado la presencia de un dispositivo invasivo también resultó ser significativamente más frecuente en el grupo de casos, pero contrario a lo descrito, solo 3 de los 61 casos tenía un dispositivo reconocido en las guías mencionadas, el resto se trataba de dispositivos percutáneos de drenaje o endoprótesis biliares las cuales aún no están reconocidos como de riesgo.

El antecedente de haber recibido antibióticos parenterales también resultó significativamente más frecuente en el grupo de casos, sin embargo, ningún paciente estaba en tratamiento intravenoso al momento de su ingreso, bastaba con haber recibido los fármacos en los doce meses previos contrario

al lapso reconocido por organismos internaciones y finalmente los casos que recibieron fármacos intramusculares también tuvieron un riesgo incrementado.

La obesidad no resultó un factor significativamente diferente entre casos y controles contrario a lo planteado por esta tesis.

Como hallazgos el hecho de presentar un episodio previo de colangitis predispone a presentar otro más por bacterias resistentes y el presentar colangitis como consecuencia de litiasis de la vía biliar disminuye el riesgo de aislar a estas bacterias como agentes causales.

El resto de los factores de interés no resultaron significativos.

10) Limitaciones de esta tesis:

Al tratarse de un estudio en la cual se limitó por conveniencia el tipo de bacterias a estudiar, no se puede decir que se trata un estudio aplicable a toda la población atendida en el INNSZ, sin embargo cabe mencionar que en general las infecciones de la vía biliar por enterobacterias y enterococos son las más frecuentes en nuestro instituto.

No se investigaron desenlaces clínicamente relevantes como muerte o la probabilidad de presentar otro episodio de colangitis por el mismo organismo los cuales resultan tan importantes como la posibilidad de identificar tempranamente enfermos con riesgo de infecciones por bacterias resistentes.

Debido a problemas en el registro de los diagnósticos al momento del egreso hospitalario, existe la posibilidad de estar subestimando la frecuencia real con la cual los enfermos con patología infecciosa de la vía biliar solicitan atención en el INNSZ. Además, el sub registro representa un problema para poder realizar estudios representativos de la población atendida en el instituto.

Las conclusiones no parecen aplicables a instituciones donde no se realice cirugía abdominal o de la vía biliar y se atiendan enfermos donde las neumonías de repetición por broncoaspiración sean frecuentes.

11) Referencias:

-
- ¹ TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis, Kimura et. al, J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013, 8- 23.
 - ² <http://www.cdc.gov/drugresistance/national-strategy/>.
 - ³ <http://www.uptodate.com>
 - ⁴ Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, Maglorakos et. al, Bacteriology, 2011, 268-281.
 - ⁵ <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Examples/mrsa/Pages/history.aspx>, Octubre del 2014.
 - ⁶ <http://mrsa-research-center.bsd.uchicago.edu/timeline.html>
 - ⁷ Risk factors associated with nosocomial methicilin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA infection including previous use of antimicrobials, Graffunder et. al, JAC, 2002, 999-1005,
 - ⁸ Extended-Spectrum B-lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Therat, Bradford Patricia A, Clin. Microbiol Rev, 2001, 933-951.
 - ⁹ Guidelines for Selection of Anti-Infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections, Solomkin et. al, CID, 2003, 997-1005.
 - ¹⁰ Essentials for Selecting antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections, Blot et. al, Drugs, 2012, 17-32.
 - ¹¹ Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and Infectious Diseases of America, Solokim et. al, CID, 2010, 133- 164.
 - ¹² Invasive Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States, Klevens et. al, JAMA, 2007, 1763- 1771.
 - ¹³ Occurrence of extender –spectrum beta-lactamases in Dutch hospitals, Stobberingh et. al, 1999, Infection, 348-354.
 - ¹⁴ Long-term investigation of the clonal dissemination of *Klebsiella Pneumonia* isolates produciong extender-spectrum B-lactamases in a Universtiy Hospital, Branger et. al, 1998, J. Med Microbiol, 210-209.
 - ¹⁵ A review if ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 202 to 2011, Morrissey et. al, Pharmaceuticals, 2013, 1335-1346.
 - ¹⁶ Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America 2008-2010), Gales et. al, Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 354-360.
 - ¹⁷ American Thoracic Society Documents, Guidelines for the Management of Adults with Hospital –acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia, Am J Respir Crit Care Med, 2005, 388 – 416.
 - ¹⁸ American Thoracic Society Documents, Guidelines for the Management of Adults with Hospital –acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia, Am J Respir Crit Care Med, 2005, 388 – 416.

-
- ¹⁹ Prediction of Infection Due to Antibiotic-Resistant Bacteria by Select Risk Factors for Health Care-Associated Pneumonia, Shorr et. al, Arch Intern Med, 2008, 2205-2210.
- ²⁰ Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community, Pitout et. al, 2005, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 52-59.
- ²¹ Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review, Tischendorf et. al, Am J Infect Contr, 2016, 5 pp.
- ²² Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus Are Risk Factors for *Staphylococcus aureus* Infection in Patients with Healthcare-Associated or Hospital-Acquired Pneumonia, Huang-Pin et. al, Pulmonary Medicine, 2016, 6pp.
- ²³ Surviving sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012, Dellinger et. al, CCM, 2013, 580-620.
- ²⁴ A study of antimicrobial misuse in a university hospital, Maki et. al, AJMS, 1978, 271-282.
- ²⁵ Antibiotic Resistance-Squeezing the Balloon?, Burke John P, JAMA, 1998, 1270-1271.
- ²⁶ Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions, Granowitz et. al, Crit Care, 2008, 421-442.
- ²⁷ Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*, Rahal et. al, JAMA, 1998, 1233-1237.
- ²⁸ Microbiología de la colangitis aguda en un centro hospitalario de tercer nivel en México, Castro José F, Tesis para obtener el grado de especialista en Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, 2011.
- ²⁹ TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute colangitis, Kiriya et. al, J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013, 24- 34.