



Carrera: “Carrera de posgrado de especialización en Clínica Médica”

Institución educativa: Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario

Título: “Resistencia antimicrobiana en bacteriemias a bacilos gram negativos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Rosario, Santa Fe”.

Alumno: Juan Ignacio Rodriguez Lia.

Tutores: Liliana Negro, Mariana Lagrutta.

Colaboradores: Florencia Pastore, Jorgelina Pérez.

Centro formador: Hospital Provincial del Centenario.

Índice:

1. Resumen.....	3
2. Marco teórico.....	4
3. Objetivos.....	6
4. Material y métodos.....	7
5. Definición de variables.	8
6. Consideraciones éticas.....	12
7. Resultados.....	13
8. Discusión.....	26
9. Limitaciones.....	29
10. Conclusiones.....	30
11. Bibliografía.....	31

1. Resumen:

Introducción:

Las bacteriemias por bacilos gramnegativos son una entidad frecuente en pacientes hospitalizados como en aquellos provenientes de la comunidad, siendo causa importante de morbimortalidad teniendo como consecuencia de mayor gravedad a la sepsis y shock séptico teniendo particular relevancia el mal uso de antibiótico y a la presencia de microorganismos resistentes.

Objetivos: caracterizar a los pacientes con bacteriemias a bacilos Gram negativos, los microorganismos involucrados y su sensibilidad, los factores de riesgo y los posibles predictores evolutivos.

Material y métodos:

Estudio analítico y descriptivo de tipo observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 14 años con diagnóstico de bacteriemia a bacilos gram negativos a través de hemocultivos positivos, que requirieron hospitalización en sala general y/o cuidados críticos del hospital provincial del Centenario de Rosario, Santa Fe, Argentina realizando seguimiento de los pacientes desde la toma de hemocultivos hasta la finalización del tratamiento antibiótico.

Resultados:

Este estudio analizó 100 casos de bacteriemias causadas por bacilos Gram negativos. La mayoría de los pacientes eran hombres de mediana edad, hospitalizados por síndromes febriles, cuadros neurológicos o respiratorios.

Los microorganismos más frecuentes fueron las enterobacterias y entre ellas *Klebsiella pneumoniae* (24%) y *Escherichia coli* (22%). Un porcentaje significativo de los aislamientos (77%) presentaron al menos un mecanismo de resistencia, siendo las enzimas carbapenemasas (KPC, MBL) las más frecuentes.

La ventilación mecánica constituyó un factor de riesgo significativo para las bacteriemias a bacilos gram negativos con resistencia a al menos una familia de antibióticos.

Los carbapenémicos fueron los antibióticos empíricos más utilizados. Respecto a los tratamientos empíricos, un porcentaje considerable fue inadecuado, lo que fue significativamente más frecuente en los casos con mecanismos de resistencia.

La mortalidad global fue del 23%. Ésta se asoció en forma significativa con puntuaciones altas en la escala qSOFA, presencia de resistencia a al menos una familia de antibióticos y tratamiento antibiótico empírico inadecuado.

2. Marco teórico:

La infección del torrente sanguíneo debida a bacilos gramnegativos es un problema importante tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes que viven en la comunidad siendo una causa importante de morbimortalidad y estancia hospitalaria prolongada (1, 2). Estos organismos son la causa de aproximadamente un cuarto a la mitad de todas las infecciones del torrente sanguíneo, ocurriendo con frecuencia en los ancianos (3), presentando como principal consecuencia a la sepsis con shock teniendo una tasa de mortalidad del 12 al 38 por ciento dependiendo, en parte, de si el paciente recibe una terapia antibiótica oportuna y adecuada (4), disminuyendo notablemente la probabilidad de shock y así la mortalidad (5). El 45 por ciento de las infecciones del torrente sanguíneo de inicio en la comunidad se deben a bacilos gramnegativos (6) de estas, el foco más frecuente es el urinario siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Especies de Enterobacter* (7). Las bacteriemias asociadas a los cuidados de la salud presentan como focos más frecuentes los dispositivos intravasculares, urinario y respiratorio siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Especies de Enterobacter* y *P. mirabilis* (8). Con respecto a las de adquisición intrahospitalaria de la bacteriemia, los focos infecciosos más frecuentes suelen ser asociado a catéteres vasculares y foco respiratorio frecuentemente asociado a ventilación mecánica, por lo que los gérmenes más frecuentes son *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, especies de *Proteus* y otras bacterias gramnegativas (7), siendo diferentes en la unidad de terapia intensiva encontrándose a *P. aeruginosa*, *Especies de Enterobacter*, como el germen gram negativo más frecuente, siguiendo *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Serratia marcescens* (9).

En la actualidad, las bacteriemias a bacilos gramnegativos de origen comunitario son más frecuentes en pacientes añosos y comórbidos, ya que estas poblaciones presentan mayor frecuencia de infecciones primarias del tracto urinario, el abdomen y el tracto respiratorio (10). En el pasado las bacteriemias a bacilos gram negativos fueron la principal causa de bacteriemias intrahospitalaria, pero con el paso de los años y el advenimiento de mayor utilización de dispositivos intravasculares invasivos se ha generado un cambio en la epidemiología mundial pasando a segundo lugar las bacteriemias por bacilos gram negativos y cobrando mayor jerarquía las infecciones del torrente sanguíneo por microorganismos gram positivos. A pesar de dicha modificación epidemiológica es un problema de especial interés el creciente desarrollo de gérmenes resistentes a múltiples antibióticos, por lo que se presume que las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos resultan en una mayor mortalidad, hospitalización más prolongada y mayores costos que las infecciones causadas por bacterias susceptibles a los mismos, encontrándose relación directa no con la patogenia de la misma si no con la mayor probabilidad de demoras en el tratamiento antibiótico adecuado debido esquemas empíricos erróneos (11).

Estas bacterias con gran implicancia en la infectología mundial pero especialmente de cada centro en particular, presentan diferentes mecanismos ya sea intrínsecos (el microorganismo posee resistencia innata al agente antimicrobiano) o adquiridos los cuales confieren resistencia a distintos grupos de antimicrobianos (12). La resistencia a múltiples fármacos ha ido aumentando en los últimos años limitando sustancialmente el uso de antibióticos para tratar algunas infecciones (11). La prevalencia de resistencia a diversos

antimicrobianos entre los distintos bacilos gram negativos puede variar mucho en diferentes áreas geográficas e incluso en diferentes instituciones en la misma área. Por lo tanto, datos locales específicos sobre la epidemiología de cada centro son importantes en la elección de antimicrobianos para el tratamiento empírico de infecciones (13).

Para ello en la bibliografía mundial se citan factores predisponentes a desarrollar infecciones por gérmenes que han adquirido resistencia a determinados fármacos (14). Existen factores en relación a las comorbilidades del paciente que predisponen a la adquisición de éstas como la edad, siendo la población anciana la que presenta mayor probabilidad de presencia de múltiples comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial, neoplasias, inmunodeficiencias, uropatías obstructivas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica, etc); factores vinculados a la atención médica como la exposición a antibióticos previos, cirugías recientes utilización de ARM entre otros (15). Todos los factores previamente mencionados han demostrado relación directa con el aumento de infecciones del torrente sanguíneo por gérmenes resistentes a diversos antibióticos, teniendo fundamental implicancia las internaciones previas, instrumentaciones y la utilización previa de antimicrobianos (16, 17) debido a la selección de cepas resistentes ya sea a una sola familia de antibióticos o varias de ellas, como sucede con las betalactamasas de espectro extendido o carbapenemasas (18).

Las recomendaciones de sociedades científicas tanto nacionales como internacionales remarcan la importancia del conocimiento de la epidemiología de cada centro para poder adecuar los esquemas antimicrobianos, por lo cual es determinante realizar estudios locales siendo también que los pocos realizados sobre bacteriemias a bacilos gram negativos son estudiadas en poblaciones puntuales y no en la población general (19).

El interés sobre este tema en el presente trabajo es conocer la epidemiología local sobre las bacteriemias a bacilos gram negativos, evaluar cómo influyen estos factores predisponentes de resistencia en éstas, ya que esto podría tener implicancias en la mejor elección del tratamiento empírico inicial, con la posibilidad de mejorar el manejo y reducir la mortalidad asociada a tratamiento empíricos erróneos y la resistencia antimicrobiana que esto implica.

3. OBJETIVOS:

Generales:

Describir las características de las bacteriemias a bacilos gram negativos en el Hospital Provincial del Centenario en pacientes adultos internados durante el período de 01/01/2022 – 31/12/2022 y evaluar posibles predictores evolutivos.

Específicos:

- Describir las variables demográficas de la población seleccionada, antecedentes personales y/o comorbilidades.
- Identificar cuáles son los microorganismos más frecuentes causantes de bacteriemias a bacilos gram negativos en la población estudiada.
- Describir los antibiogramas de los aislamientos obtenidos.
- Identificar el origen de las bacteriemias (comunidad - asociadas cuidados de la salud - intrahospitalarias).
- Identificar el foco infeccioso de origen de las mismas.
- Describir los tratamientos empíricos administrados y evaluar si fueron correctos en relación a la susceptibilidad del aislamiento con relación al mismo.
- Evaluar la mortalidad de las bacteriemias a bacilos gram negativos en nuestra institución.
- Evaluar si la mortalidad en esta población está asociada a la presencia de microorganismos multirresistentes.
- Evaluar y analizar la presencia de predictores de resistencia antimicrobiana en bacteriemias a bacilos gram negativos.

4. Material y métodos:

Diseño del estudio:

Estudio analítico y descriptivo de tipo observacional retrospectivo.

Población:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 14 años con diagnóstico de bacteriemia a bacilos gram negativos a través de hemocultivos positivos, que requirieron hospitalización en sala general y/o cuidados críticos del hospital provincial del Centenario de Rosario, Santa Fe, Argentina; entre las fechas 01/01/2022 – 31/12/22. Se realiza seguimiento de los pacientes desde la toma de hemocultivos hasta la finalización del tratamiento antibiótico. En caso de presentar varios episodios de bacteriemias se incluyen como episodios independientes.

Se excluyeron pacientes con historias clínicas extraviadas o datos clínicos insuficientes.

Recolección de datos:

Los pacientes fueron incorporados consecutivamente según la información inicial obtenida de la base de datos del servicio de bacteriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, de la base de datos de epicrisis del Servicio de Clínica Médica, Unidad de Cuidados Intermedios y Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial del Centenario y del registro de estadística del hospital. Luego se realizó la revisión completa de historias clínicas suministradas por el archivo central del hospital, con los registros bacteriológicos y analíticos correspondientes.

5. VARIABLES Y DEFINICIONES:

Definición de caso:

Bacteriemia a bacilos gram negativos: aislamiento de algún bacilo gram negativo patógeno en al menos un hemocultivo.

Variables y definiciones:

- Datos filiatorios: edad expresada en años. Género según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Día de internación al momento de diagnóstico de la bacteriemia: número de días de internación al momento de diagnóstico de la bacteriemia por los hemocultivos positivos.
- Antecedentes médicos previos: presencia de antecedentes médicos diagnosticados previo al diagnóstico de bacteriemia según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Etilista: hábito tóxico, dato recabado desde la historia clínica.
- Tabaquista: hábito tóxico, dato recabado desde la historia clínica.
- Antecedentes quirúrgicos previos: presencia de antecedentes de intervenciones quirúrgicas previas según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Factores de inmunosupresión: presencia de enfermedades (HIV/SIDA, neoplasias, patologías medulares, inmunodepresión congénita) o utilización de medicamentos dentro de los 7 días previos al ingreso (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, quimioterapia, micofenolato, biológicos, corticoides por 14 días a dosis igual o mayor a 5 mg de prednisona, entre otros), que puedan generar disminución de la respuesta inmunológica y predisposición a infecciones bacterianas. Datos recabados según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Motivo de ingreso hospitalario: motivo por el cual paciente es internado en nuestro hospital. Dato recabado según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- qSOFA: score que permite la rápida identificación de pacientes con posible sepsis, con la presencia de 2 o más de las siguientes variables (20):
 - Frecuencia respiratoria ≥ 22 /min
 - Deterioro del sensorio.
 - Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.

El score SOFA es más sensible para determinar la presencia de sepsis, pero debido a la faltante de datos de laboratorio (PAFI) en la gran mayoría de nuestros pacientes se optó por utilizar el qSOFA. Calculado al momento de diagnóstico de la bacteriemia.

- Internación previa: aquella internación que ocurrió dentro de los 90 días previos al día de ingreso hospitalario. Dato recabado según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Antibioticoterapia previa: se tomaron en cuenta todos aquellos antibióticos que se realizaron dentro de los 90 días previos y hasta 3 días después del ingreso.

Dato recabado según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.

- Aislamientos previos: presencia de desarrollo bacteriano en cultivos (hemocultivos, retrocultivos, cultivo de punta o reservorios de catéteres, o de cualquier fluido o tejido orgánico) en los últimos 90 días previos al día 0. Dato recabado tanto de historia clínica como de la base de datos del servicio de Bacteriología.
- Antibiograma: sensibilidad o resistencia de un microorganismo determinado ante diferentes antibióticos.
- Resistencia antimicrobiana: resistencia a determinada/s familia/s de antibiótico/s, estableciendo un mecanismo de resistencia en específico.
- Gérmenes multirresistentes: aquellos que han adquirido resistencia a al menos un agente en tres o más familias de antimicrobianos utilizados en gérmenes gram negativos.
- Utilización de antibióticos de amplio espectro: uso de cualquiera de los siguientes: carbapenémicos, quinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y piperacilina/tazobactam, polimixinas, tigeciclina, monobactámicos, ceftazidima/avibactam.
- Hisopado anal de vigilancia: desarrollo de cepas resistentes a múltiples antimicrobianos (betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas) en hisopados de control.
- Foco de origen de la bacteriemia: sistema u órgano donde inició la infección que da origen a la bacteriemia (urinario, respiratorio, intraabdominal, líquido ascítico, sistema nervioso, piel y partes blandas, hueso, gineco-obstétrico, materiales de osteosíntesis, catéteres vasculares). Dato recabado según la historia clínica y la presencia del mismo aislamiento en otro cultivo (urocultivo, aspirado traqueal, óseo, etc.).
- Bacteriemia proveniente de comunidad: presencia de hemocultivos positivos en paciente sin antecedentes de internación ni vinculación alguna a sistema de salud, presentando síntomas o signos de infección previos al ingreso hospitalario.
- Bacteriemia asociada a los cuidados de la salud: presencia de hemocultivos positivos en pacientes con vinculación al sistema de salud sin internación actual. hemodiálisis, sondados, catéteres permanentes, punciones periódicas, pacientes institucionalizados, etc.
- Bacteriemias intrahospitalarias: presencia de hemocultivos en pacientes internados con motivo de ingreso no infeccioso o en caso de ser infeccioso de diferente etiología al microorganismo aislado actualmente.
- Bacterias multirresistentes: se definen como microorganismos, que son resistentes a 1 o más clases de agentes antimicrobianos, habiendo múltiples mecanismos de resistencias (1).
- Utilización de catéteres venoso central: deben estar presentes durante al menos 48 horas antes de los hemocultivos positivos para ser considerado. Se tomaron en cuenta la cantidad de días que permaneció colocado.
- Score de Charlson (21): es un sistema de evaluación de comorbilidades de los pacientes que le otorga un puntaje a diferentes variables analizadas:
 - 1 punto: infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad respiratoria crónica,

patologías del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, hepatopatía crónica leve, diabetes (DBT).

- 2 puntos: diabetes con afectación de órgano blanco, hemiplejía, insuficiencia renal crónica (IRC) moderada o grave, neoplasias, leucemias, linfomas.
- 3 puntos: hepatopatía crónica moderada.
- 6 puntos: metástasis sólidas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- El puntaje total se obtiene con la suma de puntos correspondiente a cada comorbilidad que presenta el paciente. 0-1 puntos: ausencia de comorbilidades; 2 puntos: comorbilidad baja; ≥ 3 puntos: comorbilidad alta.
- Nutrición parenteral total: administración intravenosa de nutrición fuera del tracto gastrointestinal. Debe estar presentes durante al menos 48 horas antes de los hemocultivos positivos para ser considerado.
- Antecedente de diálisis: tratamiento de sustitución de la función renal realizada por medio del sistema vascular (hemodiálisis) o cavidad peritoneal (diálisis peritoneal). Debe estar presentes durante al menos 48 horas antes de los hemocultivos positivos para ser considerado o presentarse desde el día 1 a 3 desde el ingreso. Se considerará inicio agudo el Comienzo de la terapia durante la internación.
- Cirugías: se tomaron en cuenta intervenciones quirúrgicas tanto laparoscópicas como laparotomías, con apertura de cavidad abdominal, tórax y cráneo, realizadas durante la internación previo al inicio del cuadro o hasta 90 días antes. Según lo registrado en historia clínica.
- Antecedente de asistencia mecánica respiratoria: vinculación a ventilación mecánica según registro en historia clínica.
- Tiempo de vinculación a asistencia mecánica ventilatoria: período temporal durante el cual el paciente se encontró vinculado a ARM. Según lo registrado en historia clínica.
- Exposición previa a antibacterianos: en los 90 días previos al día 0, por más de 48 hs. Según lo registrado en historia clínica.
- Sonda vesical: presencia o no del mismo durante la internación o antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Traqueostomía: presencia o no del mismo durante la internación o antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Sonda nasogástrica: presencia o no del mismo durante la internación, antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Tubo de drenaje pleural: presencia o no del mismo durante la internación, antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Tubo drenaje abdominal: presencia o no del mismo durante la internación, antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Catéter de Swan-Ganz: presencia o no del mismo durante la internación, antes del día 0 según registro en historia clínica.
- Días de internación al momento de toma del hemocultivo: el número de día de internación en el cual se realiza la extracción del hemocultivo.
- Motivo de toma de hemocultivos: causa clínica por la cual se decide realizar la toma de los hemocultivos que posteriormente presentan desarrollo del germen patógeno, según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Síndrome febril: fiebre asociada o no a síntomas específicos sin poder determinar una infección clara de un órgano o sistema.

- Síndrome febril leve o moderado: todo aquel síndrome febril con o sin síntomas específicos que no se clasifique dentro de los cuadros de sepsis o shock séptico.
- Sepsis: una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, equivalente a un cambio en la puntuación qSOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica.
- Shock séptico: sepsis asociada a hipotensión, requerimiento sostenido de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg.
- Cantidad de hemocultivos: cantidad de hemocultivos tomados por el motivo clínico que justifica la bacteriemia. Según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Número de hemocultivos: cantidad de hemocultivos positivos al germen productor de la bacteriemia. Según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Cultivo acompañante: cultivo diferente a hemocultivos que ha sido positivo al mismo germen que produce la bacteriemia.
- Tratamiento antibiótico empírico realizado: Si un paciente recibió al menos un agente antimicrobiano con el diagnóstico de la bacteriemia o con la sospecha de cuadro infeccioso subyacente. Según lo registrado en la historia clínica por el equipo médico tratante.
- Terapia antimicrobiana empírica adecuada: Si un paciente recibió al menos un agente antimicrobiano al que los microorganismos causantes eran susceptibles dentro de las 24 horas posteriores a la recolección del hemocultivo con un agente antimicrobiano apto para bacteriemia, la terapia antimicrobiana inicial se consideró apropiada.
- Terapia antimicrobiana empírica inadecuada: Si un paciente recibió un agente antimicrobiano al que los microorganismos causantes eran resistente dentro de las 24 horas posteriores a la recolección del hemocultivo con un agente antimicrobiano apto para bacteriemia, la terapia antimicrobiana inicial se considera inapropiada.
- Cambio de tratamiento empírico: requerimiento de cambio del tratamiento empírico inicial para el motivo por el cual se tomaron los cultivos con aislamiento de la bacteriemia, pudiendo ser por microorganismo resistente, tratamiento supra-óptimo o por efectos adversos.
- Estado luego del tratamiento antimicrobiano: estado del paciente hasta el momento de finalizado el tratamiento pudiendo ser vivo o fallecido.

Análisis estadístico:

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desvío estándar o mediana y rangos intercuartiles (percentilo 25%-75%) según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente). Se reportaron además los valores mínimos y máximos.

Análisis inferencial: Las variables cuantitativas se compararon a través de la prueba T de Student o a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney), según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulte aplicable
El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

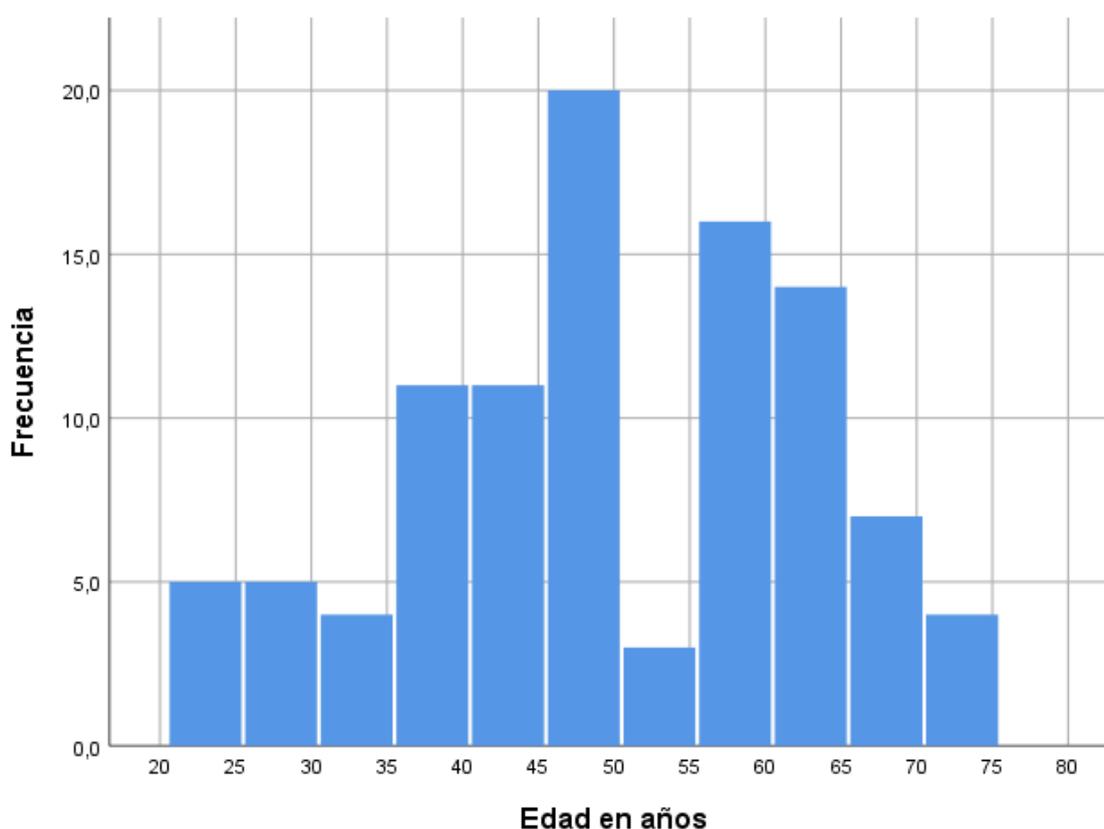
Consideraciones éticas

La confidencialidad de los datos de los pacientes será salvaguardada en todo momento. En ningún caso tendrán acceso a los datos personal no autorizado para tal fin, y no serán revelados ninguna información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes.

RESULTADOS:

Se incluyeron 100 episodios de bacteriemias a bacilos gram negativos, en los cuales la mediana de edad fue de 49 años (RIC 40,3-60,8) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Histograma de distribución de la edad en años de los pacientes incluidos con bacteriemia por bacilos gram-negativos.



El 53% (n=53) fue del sexo masculino. Los tres motivos de internación más frecuentes fueron el síndrome febril (35%), síntomas de enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas (19%) y los síntomas respiratorios (11%), el resto de la distribución de los motivos de ingreso hospitalario se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de motivos de ingreso hospitalario en pacientes con bacteriemia a bacilos gram-negativos.

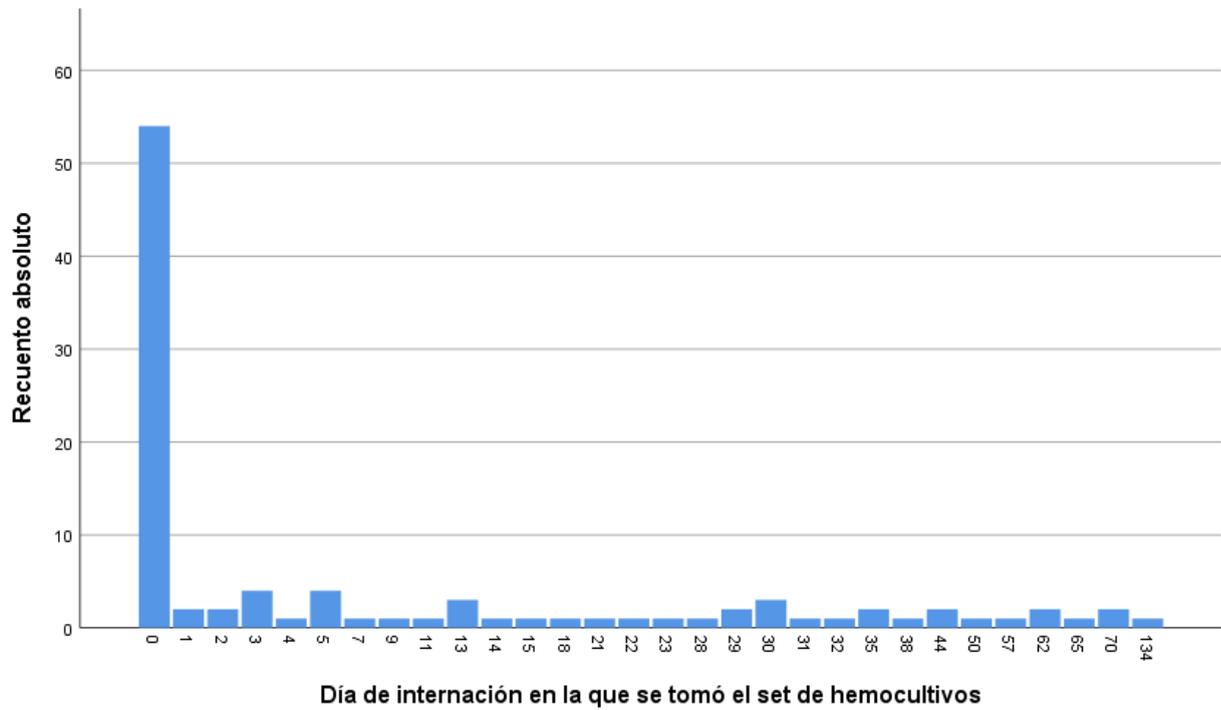
Motivo de ingreso hospitalario	Frecuencia relativa
Fiebre sin foco	35%

Cuadro leve/moderado	26%
Sepsis	3%
Shock séptico	6%
Enfermedad neurológica/neuroquirúrgica	19%
Enfermedad respiratoria	11%
Sintomatología abdominal/gastrointestinal	10%
Cirugía	5%
Sintomatología urinaria	4%
Enfermedad renal	4%
Endocarditis	3%
Enfermedad oncológica	3%
Infección fúngica	3%
Mediastinitis	1%
Enfermedad psiquiátrica	1%
Quimioterapia	1%

La mediana de puntuación en la escala de qSOFA fue de 1 punto y en relación al puntaje del score de Charlson la mediana fue de 2 puntos (comorbilidad baja).

El 54% de los hemocultivos fueron tomados al momento de la internación [mediana de 0 días (RIC 0-74)]. Ver histograma en el gráfico 2.

Gráfico 2. Histograma de distribución de frecuencias de días de internación al momento de la toma del set de hemocultivos positivos.



Los dos microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (22% y 24%, respectivamente). La distribución de frecuencias de los microorganismos aislados, así como las principales resistencias observadas se muestran en la Tabla 2.

Microorganismo aislado	%	Al menos un mecanismo de resistencia % (n)	Principales mecanismos de resistencia enzimáticos			% (n) de resistencia a los principales antimicrobianos de interés								tratamiento empírico adecuado
			BLEE (n)	KPC (n)	MBL (n)	AMP	AMP +IBL	C3G	PTZ	CBP	QUI	TMS	AMG	
<i>Enterobacterales</i>	77%	74,0% (57)	7	13	6	77,9% (60)	67,5% (52)	42,9% (33)	35,1% (27)	23,4% (18)	49,4% (38)	44,2% (34)	24,7% (19)	84,4% (65)
<i>Escherichia coli</i>	24%	58,3% (n=14)	3	0	0	54,2% (13)	37,5% (9)	16,6% (4)	12,5% (3)	0% (0)	33,3% (8)	45,8% (11)	8,3% (2)	95,8% (23)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22%	95,5% (21)	4	7*	4*	90,9% (20)	81,8% (18)	72,7% (16)	59,1% (13)	40,9% (9)	77,3% (17)	59,1% (13)	45,5% (10)	81,8% (18)
<i>Enterobacter spp.</i>	9%	77,8% (7)	0	4	0	88,9% (8)	90,9% (9)	66,6% (6)	44,4% (4)	44,4% (4)	55,5% (5)	44,4% (4)	0% (0)	66,6% (6)
<i>Serratia marcescens</i>	8%	75,0% (6)	0	1	0	100% (8)	75,0% (6)	25,0% (2)	37,5% (3)	12,5% (1)	25,0% (2)	12,5% (1)	0% (0)	100% (8)
<i>Proteus spp.</i>	5%	60,0% (3)	0	0	0	80,0% (4)	60,0% (3)	20,0% (1)	20,0% (1)	0% (0)	40,0% (2)	60,0% (3)	20,0% (1)	100% (5)
<i>Providencia stuartii</i>	3%	66,6% (2)	0	0	2	100% (3)	100% (3)	66,6% (2)	33,3% (1)	66,6% (2)	66,6% (2)	0% (0)	66,6% (2)	0% (0)
<i>Salmonella spp.</i>	2%	50,0% (1)	0	0	0	50,0% (1)	50,0% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	50,0% (1)	100% (2)
<i>Morganella morganii</i>	2%	100% (2)	0	0	0	100% (2)	100% (2)	50,0% (1)	50,0% (1)	50,0% (1)	100% (2)	50,0% (1)	50,0% (1)	50,0% (1)
<i>Shigella flexneri</i>	1%	0% (0)	0	0	0	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	100% (1)

Microorganismo aislado	%	Al menos un mecanismo de resistencia % (n)	Principales mecanismos de resistencia enzimáticos			% (n) de resistencia a los principales antimicrobianos de interés								tratamiento empírico adecuado
			BLEE (n)	KPC (n)	MBL (n)	AMP	AMP +IBL	C3G	PTZ	CBP	QUI	TMS	AMG	
Otro	1%	100% (1)	0	1	0	100% (1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)
BGN no fermentadores	23%	87,0% (20)	-	-	-	-	-	-	-	13,0% (3)	-	-	-	82,6% (19)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13%	84,6% (11)	-	-	-	-	-	-	15,4% (2)	0% (0)	0% (0)	61,5% (8)	0% (0)	92,3% (12)
<i>Acinetobacter spp</i>	5%	100% (5)	-	-	-	-	80,0% (4)	-	80,0% (4)	60,0% (3)	60,0% (3)	60,0% (3)	40,0% (2)	60,0% (3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3%	100% (3)	-	-	-	-	-	-	100% (3)	0% (0)	33,3% (1)	0% (0)	33,3% (1)	66,6% (2)
<i>Burkholderia spp.</i>	2%	50,0% (1)	-	-	-	-	-	-	50,0% (1)	0% (0)	50,0% (1)	0% (0)	50,0% (1)	100% (2)

Tabla 2. Distribución de frecuencias de los principales microorganismos, mecanismos de resistencia, susceptibilidad a antimicrobianos y frecuencia de tratamiento antibiótico empírico adecuado por categoría.

Nota: No se muestra la resistencia a penicilina por la alta resistencia basal presentada en enterobacterias. La resistencia a tigeciclina y fosfomicina no se informa porque no se encuentran recomendadas en bacteriemia y la resistencia a colistin no se encontró informada en numerosas muestras como medida de PROA.

*3 microorganismos doble productores (KPC+MBL); BGN: bacilos gram-negativos; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; KPC: serino enzima tipo *Klebsiella* productora de carbapenemasas; MBL: metalobetalactamasa; AMP: aminopenicilinas; IBL: inhibidores de betalactamasas; C3G: cefalosporinas de 3ra generación; PTZ: piperacilina-tazobactam; CBP: carbapenemes; QUI: quinolonas; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; AMG: aminoglucósidos.

En el 76% de los casos se tomaron 2 frascos de hemocultivos, mientras que en el 10% sólo 1 y en el 14% más de 2. En el 81% de los casos en microorganismo de interés pudo ser aislado en al menos 2 frascos de hemocultivos.

En el 50% de los casos el microorganismo de interés pudo ser aislado en un cultivo de otro material que fue tomado de forma concomitante. El cultivo positivo acompañante más frecuentemente fue el urocultivo (24%), seguido por el retrocultivo/cultivo de punta de catéter (10%).

Los motivos de toma de hemocultivos más frecuentes fueron el síndrome febril (68%) tanto en cuadros leves o moderados (41%) como en cuadros graves (sepsis 13% y shock séptico 14%) seguido posteriormente por la sospecha de infección del tracto urinario (17%). El resto de la distribución de frecuencia de la razón de la toma de los hemocultivos en cada uno de los casos se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de frecuencias del motivo de la toma de los hemocultivos.

Motivo de toma de hemocultivos	Frecuencia relativa
Síndrome febril sin foco	68%
Cuadro leve/moderado	41%
Sepsis	13%
Shock séptico	14%
Sospecha de infección urinaria	17%
Sospecha de infección respiratoria	4%
Sospecha de infección abdominal	4%
Encefalopatía	2%
Infección de piel y partes blandas	1%
Neutropenia febril postquimioterapia	1%
Sospecha de infección ginecológica	1%
Control de bacteriemia por <i>S. aureus</i>	1%

El 58% de los episodios fue adquirido intrahospitalario y el 9% asociado a los cuidados de la salud siendo el resto de origen comunitario.

En cuanto al total de los aislamientos en hemocultivos, el 77% mostraron al menos un mecanismo de resistencia siendo de éstos, el 21% de los microorganismos resistentes a carbapenémicos, y la producción de serino-carbapenemasas tipo *KPC* el mecanismo más aislado (Tabla 2).

Las principales asociaciones entre los episodios de bacteriemias con aislamientos que presentaban al menos un mecanismo de resistencia comparado con aquellos en los que se obtuvieron aislamientos sensibles se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Asociación entre las principales variables de interés en virtud de la presencia o no de resistencia en los microorganismos aislados.

Variable	Categoría	Total [% (n)] n=100	Resistente** n=77	Sensible n=23	p-valor
Edad (años) [mediana (RIC)]	-	49 (40.25 – 60.75)	49 (41 – 62)	45 (32 58)	0,156
Sexo [% (n)]	Masculino	53% (53)	81.1% (43)	18.9% (10)	0,297
	Femenino	47% (47)	72,3% (n=34)	27,7% (13)	
qSOFA [% (n)]	Riesgo bajo-moderado	57% (57)	77,2% (44)	22,8% (13)	0,277
	Riesgo alto	43% (43)	76,7% (33)	23,3% (10)	
Charlson score [% (n)]	<3 puntos	57% (57)	75.4% (43)	24.6% (14)	0,543
	3 o más	43% (43)	79,1% (n=34)	20,9% (9)	
Días de internación al momento del hemocultivo [mediana (RIC)]	-	0 (0 – 17.25)	0 (0 – 25.5)	0 (0 – 5)	0,155
Sondaje previo a la internación [% (n)]	No	80,0% (80)	75,0% (60)	25,0% (20)	0,734
	Sí	20,0% (20)	85,0% (17)	15,0% (n=3)	
Nefrostomía previa a la internación [% (n)]	No	100% (100)	77,0% (77)	23,0% (23)	1
	Sí	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Catéter vascular permanente/semipermanente [% (n)]	No	95,0% (95)	76,8% (73)	23,2% (22)	1
	Sí	5,00% (5)	80,0% (4)	20,0% (1)	
Punciones periódicas [% (n)]	No	90,0% (90)	74,4% (67)	25,6% (23)	0,345
	Sí	10,0% (10)	100% (10)	0% (0)	
Quimioterapia [% (n)]	No	93,0% (93)	75,3% (70)	24,7% (23)	0,134
	Sí	7,00% (7)	100% (7)	0% (0)	
Hemodiálisis [% (n)]	No	93,0% (93)	76,3% (71)	23,7% (22)	0,57
	Sí	7,00% (7)	85,7% (6)	14,3% (1)	
Cirugías últimos 90 días [% (n)]	No	82,0% (82)	73,2% (60)	26,8% (22)	0,052
	Sí	18,0% (18)	94,4% (17)	5,60% (1)	
Internación en sala general últimos 90 días [% (n)]	No	61,0% (61)	70,5% (43)	29,5% (18)	0,053

	Sí	39,0% (39)	87,2% (34)	12,8% (5)	
Terapia Intensiva en los últimos 90 días [% (n)]	No	76,0% (76)	73,7% (56)	26,3% (20)	0,161
	Sí	24,0% (24)	87,5% (21)	12,5% (3)	
Hisopado anal con colonización previa [% (n)]	No	92,7% (63)	74,6% (47)	25,4% (16)	1
	Sí	7,35% (5)	80,0% (4)	20,0% (1)	
Uso de betalactámicos en los últimos 90 días [% (n)]	No	60,0% (60)	71,7% (43)	28,3% (17)	0,624
	Sí	40,0% (40)	85,0% (34)	15,0% (6)	
Uso de quinolonas en los últimos 90 días [% (n)]	No	94,0% (94)	76,6% (72)	23,4% (22)	1
	Sí	6,00% (6)	83,3% (5)	16,7% (1)	
Uso de aminoglucósidos en los últimos 90 días [% (n)]	No	95,0% (95)	75,8% (72)	24,2% (23)	0,587
	Sí	5% (5)	100% (5)	0% (0)	
Uso de macrólidos en los últimos 90 días [% (n)]	No	96,0% (96)	77,1% (74)	22,9% (22)	1
	Sí	4,00% (4)	75,0% (3)	25,0% (1)	
Uso de colistin en los últimos 90 días [% (n)]	No	83,0% (83)	74,7% (62)	25,3% (21)	0,227
	Sí	17,0% (17)	88,2% (15)	11,8% (2)	
Uso de fosfomicina en los últimos 90 días [% (n)]	No	81,0% (81)	74,1% (60)	25,9% (21)	0,151
	Sí	19,0% (19)	89,5% (17)	10,5% (2)	
Uso de trimetoprima-sulfa metoxazol en los últimos 90 días [% (n)]	No	93,0% (93)	78,5% (73)	21,5% (20)	0,195

	Sí	7,00% (7)	57,1% (4)	42,9% (3)	
Estancia en Terapia Intensiva [% (n)]	No	52,0% (52)	71,2% (37)	28,8% (15)	0,148
	Sí	48,0% (48)	83,3% (40)	16,7% (8)	
Días de Terapia Intensiva al momento de la toma de hemocultivo [mediana (RIC)]	-	1 (0 – 18.75)	3 (0 – 18.5)	0 (0 – 7)	0,094
Estancia en Cuidados Intermedios [% (n)]	No	92,0% (92)	76,1% (70)	23,9% (22)	0,462
	Sí	8,00% (8)	87,5% (7)	12,5% (1)	
Estancia en Unidad Coronaria [% (n)]	No	96,0% (96)	77,1% (74)	22,9% (22)	1
	Sí	4,00% (4)	75,0% (3)	25,0% (1)	
Antecedente de vinculación a ARM* [% (n)]	No	74,0% (74)	71,6% (53)	28,4% (21)	0,03
	Sí	26,0% (26)	92,3% (24)	7,70% (2)	
Uso de catéter venoso central [% (n)]	No	53,0% (53)	73,6% (39)	26,4% (14)	0,294
	Sí	47,0% (47)	80,9% (38)	19,1% (9)	
Uso de catéter de hemodiálisis [% (n)]	No	85,0% (85)	74,1% (63)	25,9% (22)	0,103
	Sí	15,0% (15)	93,3% (14)	6,66% (1)	
Presencia de traqueostomía [% (n)]	No	88,0% (88)	75,0% (66)	25,0% (22)	0,198
	Sí	12,0% (12)	91,7% (11)	8,30% (1)	
Presencia de gastrostomía [% (n)]	No	93,0% (93)	76,3% (71)	23,7% (22)	0,57
	Sí	7,00% (7)	85,7% (6)	14,3% (1)	
Presencia de sonda vesical [% (n)]	No	42,0% (42)	71,4% (30)	28,6% (12)	0,26
	Sí	58,0% (58)	81,0% (47)	19,0% (11)	
Presencia de sonda nasogástrica [% (n)]	No	70,0% (70)	74,3% (52)	25,7% (18)	0,325
	Sí	30,0% (30)	83,3% (25)	16,7% (5)	

Procedimiento quirúrgico durante la internación [% (n)]	No	73,0% (73)	75,3% (55)	24,7% (18)	0,517
	Sí	27% (27)	81,5% (22)	18,5% (5)	
Presencia de catéter doble J [% (n)]	No	97,0% (97)	76,3% (74)	23,7% (23)	1
	Sí	3,00% (3)	100% (3)	0% (0)	
Presencia de catéter de drenaje [% (n)]	No	94,0% (94)	77,7% (73)	22,3% (21)	0,619
	Sí	6,00% (6)	66,7% (4)	33,3% (2)	
Tratamiento empírico inadecuado * [% (n)]	No	84,0% (84)	72,6% (61)	27,4% (23)	0,027
	Sí	16% (16)	93,8% (15)	6,3% (1)	
Muerte * [% (n)]	No	77,0% (77)	71,4% (55)	28,6% (22)	0,015
	Sí	23% (23)	95,7% (22)	4,30% (1)	

*: asociación estadísticamente significativa. Resistente: microorganismo con resistencia a al menos una familia de antibióticos.

** resistente: al menos 1 mecanismo de resistencia.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de vinculación a asistencia mecánica ventilatoria previa con la presencia de al menos un mecanismo de resistencia al momento del desarrollo de la bacteriemia 92% versus 72% respectivamente ($p = 0.03$). Además, se revela una tendencia no significativa de adquirir una infección sanguínea por bacterias gram negativas con al menos un mecanismo de resistencia en quienes presentaban el antecedente de cirugías en los últimos 90 días (94.4% versus 73.2%) respectivamente ($p = 0.053$), o internación en los últimos 90 días (87,2% versus 70,5%) respectivamente ($p = 0.052$)

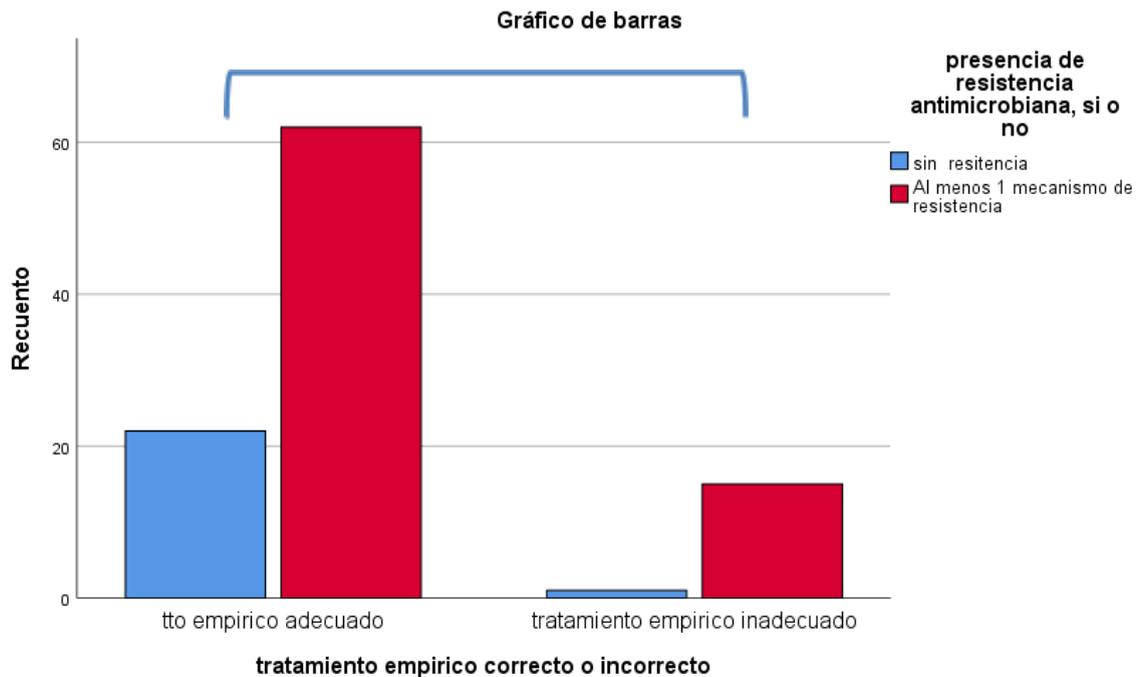
Además, se pudo observar que hasta un 40% de los pacientes habían utilizado antibióticos en los 90 días previos a la adquisición de la bacteriemia siendo los betalactámicos los más utilizados. De éstos, se encontró que en el grupo que había realizado cursos de antibióticos previamente presentaba alta posibilidad de que el episodio de bacteriemia sea a un microorganismo con al menos un mecanismo de resistencia. Si bien no encontramos diferencia estadísticamente significativa, observamos un gran porcentaje de bacteriemias con al menos un mecanismo de resistencia en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con betalactámicos el 85% (34/40) al igual que el 88% (15/17) de quienes utilizaron colistin, el 89.5% (17/19) de quienes se les administró fosfomicina y el 100% (5/5) de quienes realizaron aminoglucósidos.

La familia de antibióticos utilizada más frecuentemente como tratamiento empírico fueron los carbapenémicos (28%), seguido por el colistin (23%), la fosfomicina (21%), las cefalosporinas de tercera generación (19%) y la piperacilina-tazobactam (15%). (Tabla 4).

El 84% recibió tratamiento empírico adecuado al aislamiento microbiológico obtenido y su perfil de susceptibilidad (Tabla 2) y se evidenció una tasa de fracaso significativamente

mayor en la elección del empírico inicial en los episodios de bacteriemias con al menos un mecanismo de resistencia (93,8% versus 72,6% en aquellos que recibieron tratamiento empírico adecuado, $p = 0,027$) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Gráfico de barras comparativo de la frecuencia de tratamientos empíricos inadecuados en virtud de la presencia en hemocultivos del aislamiento de un microorganismo con al menos un mecanismo de resistencia detectado



Al realizar el seguimiento de los pacientes que presentaron episodios de bacteriemia se pudo observar que el 23% ($n=23$) de éstos fallecieron durante el mismo (Gráfico 3) y al evaluar las diferentes variables se encontró una mayor mortalidad en aquellos episodios de bacteriemias en quienes presentaban un puntaje elevado en la escala de qSOFA (mortalidad 41,9% versus 10,6% en aquellos con qSOFA bajo ($p = 0,001$) o el aislamiento presentaba al menos un mecanismo de resistencia microbiana (mortalidad 28,6% versus 4,3% en aquellos sin mecanismos de resistencia ($p = 0,015$)). Finalmente observamos que fallecieron el 43,3% de los pacientes con tratamiento empírico inadecuado, versus 19% de aquellos con tratamiento empírico adecuado ($p = 0,014$).

La comparación de las principales variables de interés en virtud de la evolución se muestra en la Tabla 5.

Gráfico 3. Gráfico de barras comparativo de la frecuencia de mortalidad en virtud de la presencia en hemocultivos del aislamiento de un microorganismo con al menos un mecanismo de resistencia detectado.

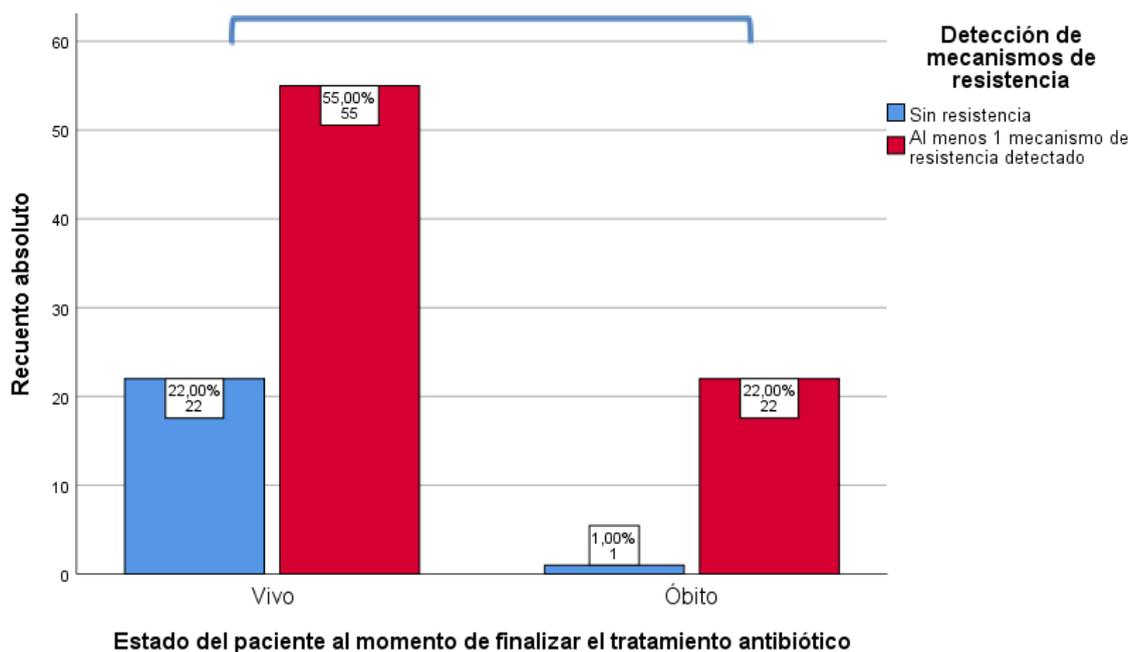


Tabla 5. Comparación de las principales variables de interés según el estado al alta hospitalaria (egreso/óbito).

Variable	Categoría	Total	Óbito	Vivo	p-valor
Edad (años) [mediana (RIC)]	-	49 (39 – 63)	53 (41 – 63)	48 (39 – 60)	0,183
Sexo [% (n)]	Masculino	53,0% (53)	18,9% (10)	81,1% (43)	0,297
	Femenino	47,0% (47)	27,7% (13)	72,3% (34)	
qSOFA (riesgo alto) [% (n)]	Riesgo bajo-moderado	57,0% (57)	10,6% (5)	89,4% (52)	0,001
	Riesgo alto	43,0% (43)	41,9% (18)	58,1% (25)	
Charlson score (3 puntos o más) [% (n)]	<3 puntos	57,0% (57)	24,6% (14)	75,4% (43)	0,886
	3 o más	43,0% (43)	20,9% (9)	79,1% (34)	
Tratamiento antibiótico empírico inadecuado [% (n)]	No	84,0% (84)	19,0% (16)	81,0% (68)	0,014
	Sí	16,0% (16)	43,8% (7)	56,3% (9)	
Lugar de adquisición de la bacteriemia (intrahospitalaria) [% (n)]	Comunitaria	33,0% (33)	18,2% (6)	81,8% (27)	0,703
	Asociado a los cuidados de la salud	9,00% (9)	22,2% (2)	77,8% (7)	

	Intrahospitalaria	58,0% (58)	25,9% (15)	74,1% (43)	
Días de internación al momento de la toma del hemocultivo [mediana (RIC)]	-	0 (0 – 36)	0 (0 -29)	7 (0 – 36)	0,678
Presencia de al menos un mecanismo de resistencia en el microorganismo [% (n)]	No	23,0% (23)	4,30% (1)	95,7% (22)	0,015
	Sí	77,0% (77)	28,6% (22)	71,4% (55)	

8. Discusión:

Este estudio nos permitió observar la distribución de las variables demográficas en los pacientes con episodios de bacteriemias a bacilos gram negativos hallando que la mediana de edad fue de 49 años, lo que fue menor en relación a la bibliografía previa.

En un estudio de 929 episodios de bacteriemias realizado entre 1999 y 2000 por Diekema y col. encontraron que la edad promedio era de 59 años en los episodios de la comunidad frente a 60 en los intrahospitalarios (3), pero los antecedentes que presentaron los pacientes al momento de su ingreso hospitalario eran diversos y similares a los reportados previamente (4).

En cuanto al origen de las bacteriemias, un estudio similar realizado en Grecia entre 1992 y 1994 por Gikas y col. (5) mostró la mayor frecuencia episodios provenientes de la comunidad en contraste con estudios posteriores (3) que muestran lo contrario.

En cuanto a nuestro estudio, encontramos que fueron más frecuentes los eventos de bacteriemias que se ocasionaron dentro del ámbito hospitalario (58%), lo que refleja que es un evento frecuente como complicación de los diferentes motivos de internación y la prolongada estadía hospitalaria de éstos.

Esta hipótesis la podemos ver reflejada en la amplia frecuencia de distribución de los días de internación de detección del episodio (día 0 al día 134 de internación).

Previamente se reportó que el motivo de ingreso de los pacientes que presentaron eventos de bacteriemias a bacilos gram negativos, fueron la fiebre, infecciones por catéteres e insuficiencia respiratoria. (3), (7), (9), (10).

En nuestro trabajo la principal causa fue el síndrome febril, seguido por las enfermedades neurológicas no infecciosas que complican con bacteriemias.

La diferencia de motivo de ingreso en relación a series previas, puede deberse a la heterogeneidad de nuestra población en contraste con los trabajos anteriores que presentaban muestras más homogéneas.

En cuanto a la causa que motivó la toma de hemocultivos la principal fue el síndrome febril sin otro síntoma (68%) fundamentalmente en cuadros no graves (51% de éstos) y en menor medida cuadros graves como sepsis o shock séptico siendo estos el 13 y 14 % respectivamente, seguidos por síntomas atribuibles a infección urinaria; lo cual es mayor que en series previas (3).

El principal cultivo asociado al hemocultivo positivo fue el urocultivo en un 24% seguido del cultivo de punta de catéter o retrocultivo del mismo, lo cual es similar a lo descrito por Gikas y col. (5) pero difiere con el estudio de Diekema y col. (3) y el realizado por Friedman (7) en los cuales la principal muestra asociada es el cultivo positivo del catéter seguido por muestra de orina y luego por muestras gastrointestinales. La diferencia con los previamente

mencionados, es que en dichos estudios se evaluaron también gérmenes gram positivos lo cual puede estar asociado con mayor tasa de infecciones a catéteres.

En nuestro estudio en un alto porcentaje de pacientes (19%) no pudo ser identificado el foco inicial de la bacteriemia, siendo similar que estudios previos (3).

La negatividad de los cultivos ocurrida en nuestro estudio puede asociarse a múltiples causas como que en un 40% habían realizado esquemas antibióticos dentro de los 90 días previos, siendo algunos muy cercanos al momento de desarrollo del episodio de bacteriemia de interés.

La prevalencia de resistencia antimicrobiana a más de una familia, en los diversos análisis realizados hasta el momento, se encuentra según las series previas en un 28% como fue visto en el estudio realizado por Cardozo y colaboradores (23).

En contraste a esto, nuestro estudio muestra que un 77% de los aislamientos presentaban al menos un mecanismo de resistencia antibióticos, lo que se encuentra por encima de la media observada anteriormente.

De éste 77%, el más frecuente fue la resistencia a carbapenémicos en un 21% de los aislamientos, (n=21) mediado fundamentalmente por mecanismos enzimáticos tipo serino-carbapenemasas KPC.

En relación a la utilización previa de antibióticos en esta serie, los betalactámicos fueron los más utilizados en un 85 % (n=85).

Éste último dato presenta relevancia ya que la utilización de antibióticos está descrita en todos los estudios previos (6, 7, 8) como un factor no menor para la adquisición de gérmenes multirresistentes siendo los betalactámicos los más relevantes.

Si bien el 85% de los antibacterianos utilizados previamente fueron betalactámicos, y el 16% de éstos fueron erróneos como tratamiento empírico, no encontramos una asociación estadísticamente significativa de esto (p=0.62).

En contraste con el factor previamente analizado, cuya asociación no reveló significancia estadística, la presente investigación pone de manifiesto una correlación robusta y de marcada relevancia clínica entre la exposición previa a la asistencia mecánica ventilatoria y el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo por microorganismos con al menos resistencia a una familia de antibióticos. Los datos obtenidos revelan que un porcentaje sustancial, específicamente el 92.3% (n=24), de los pacientes que habían requerido ARM (n=26) presentaron bacteriemia causada por patógenos resistentes a más de una familia de antibióticos.

Este hallazgo, respaldado por un valor p de 0.03, nos permite aseverar con un alto grado de certeza que el antecedente de vinculación a asistencia mecánica ventilatoria constituye un factor de riesgo determinante y estadísticamente significativo para la adquisición de

infecciones por dichos microorganismos lo cual es comparable a la bibliografía previa (24-25). La magnitud de esta asociación, que supera con creces las tendencias observadas en otros factores analizados, subraya la necesidad imperante de implementar estrategias de prevención y control de infecciones rigurosas en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

La identificación temprana de este factor de riesgo, junto con la implementación de medidas de control de infecciones efectivas, se presenta como un pilar fundamental para mitigar el riesgo de complicaciones infecciosas graves y mejorar el pronóstico de esta población vulnerable.

Adicionalmente, se observó una tendencia sugestiva hacia la adquisición de infecciones por microorganismos con al menos resistencia a una familia de antibióticos en pacientes con antecedentes de internaciones previas (39%, n=39) y en aquellos sometidos a cirugías mayores en los 90 días previos (18%, n=18). Aunque estos hallazgos no alcanzaron significancia estadística en la presente muestra ($p=0.053$ y $p=0.052$, respectivamente), la proximidad de los valores p al umbral de significancia sugiere que, en una población de mayor tamaño y con una distribución más homogénea, estas asociaciones podrían revelarse como estadísticamente significativas. Esta observación plantea la hipótesis de que la manipulación y el estrés inherentes a los procedimientos quirúrgicos y la hospitalización podrían alterar la microbiota del paciente, predisponiendo a la colonización e infección por microorganismos con al menos resistencia a una familia de antibióticos.

En cuanto a la mortalidad, nuestro análisis la ubica en el 23%, lo que se encuentra dentro de los rangos observados con anterioridad (12- 38%). La gran variabilidad en la bibliografía sobre la misma puede estar dada por la presencia de poblaciones con mayores criterios de gravedad al ingreso en algunos estudios, lo que la sitúa cercana al 38% contra poblaciones homogéneas que no presentaban estas características, presentando una mortalidad del 12%.

En consonancia con esto, podemos destacar que dicha mortalidad se encontró relacionada directamente con la presencia de un puntaje del score Q-SOFA elevado (41.9%) ($p=0.001$), lo que representa que las poblaciones que ingresan más graves son aquellas que presentan mayor probabilidad de evolución desfavorable y muerte.

Un hallazgo de particular relevancia en nuestro estudio radica en la observación de que aquellos pacientes en quienes se identificaron microorganismos con al menos un mecanismo de resistencia exhibieron un incremento sustancial en la mortalidad. La magnitud de este incremento, reflejada en una tasa de mortalidad del 28.6% (n=22), alcanzó significancia estadística ($p = 0.015$), subrayando la gravedad del impacto de la resistencia antimicrobiana en el desenlace clínico de estos pacientes, lo cual fue similar en otros estudios (25). Este resultado no solo confirma la asociación entre la resistencia microbiana y

la mortalidad, sino que también pone de manifiesto la necesidad imperante de implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento que consideren la presencia de mecanismos de resistencia, con el fin de mitigar el riesgo de desenlaces fatales en esta población.

Además, la elección de un tratamiento empírico inadecuado (16% n=16) fue un determinante de gran impacto en el aumento de la mortalidad (43.8%) ($p=0.014$) frente a quienes recibían un tratamiento empírico adecuado (mortalidad del 19%) lo cual fue mayor que en otras series que varía entre el 14 al 40% (26 - 27), mostrando que las infecciones por gérmenes resistentes al régimen empírico inicial instaurado son un gran problema de salud actual que necesita de medidas terapéuticas rápidas y agresivas para disminuir así las consecuencias que éstas generan.

9. Limitaciones:

Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico con poca cantidad de pacientes para la amplia frecuencia que presentan las bacteriemias, por ese motivo debido al número de casos evaluados, las variables que se hayan encontrado relacionadas deberían confirmarse en estudios posteriores.

10. Conclusiones:

En nuestro estudio, luego de un extenso análisis, podemos concluir que la exposición previa a asistencia respiratoria mecánica emerge como un factor de riesgo preponderante para el desarrollo de infecciones causadas por patógenos resistentes a múltiples familias de antibióticos, un fenómeno que ensombrece significativamente el pronóstico de los pacientes. Asimismo, se observa una tendencia, aún no concluyente pero digna de consideración, que sugiere una posible asociación entre cirugías o internaciones previas y la susceptibilidad a tales infecciones. Esta observación, aunque requiere de una validación a través de estudios con muestras de mayor envergadura, plantea la hipótesis de que la manipulación y el estrés inherentes a los procedimientos quirúrgicos y la hospitalización podrían alterar la microbiota del paciente, predisponiéndolo a la colonización e infección por microorganismos multirresistentes.

La presencia confirmada de aislamientos de estos patógenos resistentes a múltiples familias de antibióticos, en conjunción con un score qSOFA elevado y la administración de tratamientos empíricos inadecuados, se correlaciona de manera significativa con un incremento sustancial en la mortalidad. En este contexto, la identificación temprana de estos factores de riesgo y la implementación de una terapia antimicrobiana precoz y ajustada a la susceptibilidad del patógeno adquieren una relevancia crucial. La detección oportuna de la resistencia antimicrobiana, la estratificación precisa del riesgo mediante el score qSOFA y la elección de un tratamiento empírico basado en los patrones de resistencia locales y las características del paciente son pilares fundamentales para optimizar el manejo de estos pacientes y mejorar su supervivencia

11. Bibliografía:

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
2. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, et al. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type β -lactamases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(9):887-93.
3. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(8):3655-60.
4. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(4):629-38.
5. Gikas A, Samonis G, Christidou A, Papadakis J, Kofferidis D, Tselentis Y, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. *Infection*. 1998;26(3):155-9.
6. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *The Journal of infection*. 2005;50(4):288-95.
7. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):791
8. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2002;21(12):849-55.
9. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2006;10(4):320-5.
10. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(6):480-7.
11. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infectious disease clinics of North America*. 2016;30(2):377-90.
12. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2004;8(1):25-79.
13. Poole K. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Current opinion in microbiology*. 2001;4(5):500-8.
14. Ting SW, Lee CH, Liu JW. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2018;51(5):621-8.
15. Zhang L, Zhen S, Shen Y, Zhang T, Wang J, Li J, et al. Bloodstream infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in hematological patients: assessment of risk factors for mortality and treatment options. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2023;22(1):41.

16. Schimpff SC. Gram-negative bacteremia. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 1993;1(1):5-18.
17. 1. Siegel JD Rhinehart E JMCL. <PIIS0196655307007407.pdf>. American Journal of Infection control. 2007;35(10):65-164.
18. O'Fallon E, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Acquisition of multidrug-resistant gram-negative bacteria: incidence and risk factors within a long-term care population. Infection control and hospital epidemiology. 2010;31(11):1148-53.
19. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013;31(6):402-9.
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.
22. DuPont HL, Spink WW. Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. Medicine (Baltimore). 1969 Jul;48(4):307-32. doi: 10.1097/00005792-196907000-00003. PMID: 4897133.
23. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. BMC Infect Dis. 2012 Dec 26;12:375. doi: 10.1186/1471-2334-12-375. PMID: 23267668; PMCID: PMC3566942.
24. Temperoni C, Caiazzo L, Barchiesi F. High Prevalence of Antibiotic Resistance among Opportunistic Pathogens Isolated from Patients with COVID-19 under Mechanical Ventilation: Results of a Single-Center Study. Antibiotics (Basel). 2021 Sep 6;10(9):1080. doi: 10.3390/antibiotics10091080. PMID: 34572662; PMCID: PMC8467890.
25. Golli AL, Cristea OM, Zlatian O, Glodeanu AD, Balasoiu AT, Ionescu M, Popa S. Prevalence of Multidrug-Resistant Pathogens Causing Bloodstream Infections in an Intensive Care Unit. Infect Drug Resist. 2022;15:5981-5992
26. Cortés, J. A., Garzón, D. C., Navarrete, J. A., & Contreras, K. M.. (2010). Impact of inappropriate antimicrobial therapy on patients with bacteremia in intensive care units and resistance patterns in Latin America. Revista argentina de microbiología, 42(3), 230-234. Recuperado en 21 de junio de 2025.
27. Antonio, R. M. (2017). Influencia del tratamiento antibiótico empírico inapropiado en la mortalidad de pacientes con bacteriemia. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=147568>