



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
**IMPACTO ECONÓMICO DE LAS BACTERIEMIAS POR MICROORGANISMOS
GRAM NEGATIVOS NO PRODUCTORES DE B-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO COMPARADO CON MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE
B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO MORONES PRIETO"**

HAZEL ALI PATLÁN MELÉNDEZ

DIRECTOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO
DR. MARTÍN MAGAÑA AQUINO

FEBRERO 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS
**IMPACTO ECONÓMICO DE LAS BACTERIEMIAS POR MICROORGANISMOS
GRAM NEGATIVOS NO PRODUCTORES DE B-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO COMPARADO CON MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE
B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL CENTRAL
“DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

PRESENTA
HAZEL ALI PATLÁN MELÉNDEZ

Firmas

DIRECTOR DR. MARTÍN MAGAÑA AQUINO mmaganaa@hotmail.com	
CO – DIRECTOR DR. MARTÍN MAGAÑA AQUINO mmaganaa@hotmail.com	

Sinodales	
DR. JAVIER ARAUJO MELÉNDEZ javieraraujomelendez@gmail.com	
DR. ARTURO ORTÍZ ÁLVAREZ ortizalvarez_arturo@hotmail.com	
DR. CARLOS OLAN USCANGA olanuscangacarlos@gmail.com	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	

RESUMEN

Objetivos: Determinar el gasto hospitalario de las bacteriemias por bacilos gram negativos no productores de B-lactamasas de espectro extendido (grupo 1) versus los productores de B-lactamasas de espectro extendido (grupo 2). Evaluar sobrevida. Ajustar costos según comorbilidad. Determinar la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* en ambos grupos. Conocer la proporción de los pacientes con adecuada terapia empírica antibiótica.

Sujetos y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con bacteriemia por gram negativos del período de 1 de julio 2018 al 30 de junio de 2019. Se excluyeron pacientes con endocarditis, bacteriemias polimicrobianas o que fueron trasladados a otro hospital. Se realizó estadística descriptiva de cada variable y posteriormente análisis bivariable usando con *t de student* o *prueba de Wilcoxon* las variables continuas y con *X* cuadrada las categóricas. Se realizó un análisis de regresión lineal para evaluar el impacto de la comorbilidad en el costo.

Resultados: Hubo 123 bacteriemias, se excluyeron 38. La edad promedio fue de 49 años, 37 casos (43.53%) fueron del grupo 2. El costo promedio de una bacteriemia del grupo 1 fue de de \$110,400.00 y del dos fue de \$161,201.00. No hubo diferencia significativa en la mortalidad (24.32%-31.25%) ($p= 0.4819$, IC 95%-0.121-0.259). En el análisis de regresión, la comorbilidad no generó diferencias significativas en el costo. Hubo infección por *Clostridioides difficile* en un paciente del grupo 2 y 4 pacientes en el grupo 1 ($p=0.274$, IC95%-0.1503-0.0377). Al analizar la terapia antibiótica inicial, el grupo 1 tuvo tratamiento inicial adecuado en 81.2% comparado con 62.2% del otro grupo. Los pacientes inmunosuprimidos tuvieron mortalidad del 47.6%, con menos días de sobrevida y gasto hospitalario.

Conclusiones: El costo de bacteriemia por bacilos gram negativos productores de B-lactamasas de espectro extendido es mayor 1.46 veces. Sin diferencias en mortalidad, ni en la incidencia de *Clostridioides difficile* en ambos grupos. La condición de inmunosupresión confiere menor gasto por episodio de bacteriemia, pero mayor riesgo de mortalidad. La terapia empírica inicial en el grupo no productor de B-lactamasas fue más adecuada sin impactar en la mortalidad.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

DEDICATORIAS

A mis padres por siempre.

A mi esposa (Nallely Berenice Tomas) y dos hijos (Alí y Hazel) que son mi motor.

A mis hermanos (Joyce, Golden, Lorey y Cielote) que son la condición que siempre hace quererme superar.



RECONOCIMIENTOS

Al Hospital Central (HC) como formador de grandes residentes en especial de Medicina Interna.

Al Dr. Martin Magaña al que nos ha permitido una residencia de competencia y eso nos ha permitido explotar nuestras capacidades.

A todo el personal del HC en especial al servicio de enfermería y de laboratorio por su inalcanzable labor de servir.

A todos nuestros maestros pero con reconocimiento especial para los siguientes: Dr. Carlos Abud Mendoza, Dr. Gilberto Hurtado, Dr. Gerardo Saucedo, Dr. Arturo Ortiz porque siempre estarán con ávidos de enseñar, siendo modelos a seguir en su actualización continua y en disciplina.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Magaña que sin su colaboración como director de tesis, y asesor metodológico no se podría haber llevado este trabajo. A mis alumnos Miguel Lee y Georgina López los cuales me ayudaron en recolección de datos, gráficos, cartel y que a su vez me demostraron que puedo aprender mucho de ellos. A todo el personal del Hospital Central que siempre me dio consejos o sonrisas en los momentos de cansancio físico y mental.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
RECONOCIMIENTOS.....	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	7
HIPÓTESIS.	8
OBJETIVOS.	8
SUJETOS Y MÉTODOS.	9
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	11
ÉTICA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.	17
LIMITACIONES, FORTALEZAS Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	20
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.	22
ANEXOS.	27
Anexo 1. Cuadro de variables	27

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Datos demográficos y comorbilidades.....	14
Tabla 2. Modelo lineal para evaluar los costos totales ajustados a la comorbilidad y tipo de bacteriemia.	16
Tabla 3. Terapia Adecuada Inicial.....	16

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Figura 1. Costos de bacteriemia por bacterias productoras de BLEE comparadas con no productoras de BLEE.....</i>	<i>15</i>
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y DEFINICIONES

- BGN:** bacilos gram negativos
- BLEE;** B-lactamasas de espectro extendido
- Cx:** cirugía
- C3G:** Cefalosporinas de tercera generación
- DM:** Diabetes mellitus
- DR:** Drogo-resistentes
- DS:** Desviación estándar
- E. coli:*** *Escherichia coli*
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- ICD:** Infección *Clostridioides difficile*
- K. pneumoniae:*** *Klebsiella pneumoniae*
- MDR:** Multidrogo-resistente
- MI:** Medicina Interna
- NPT:** Nutrición Parenteral total
- PS:** Pan-susceptible
- RAM:** Resistencia antimicrobiana
- SaMR:** *S. aureus* metililino resistente
- TPT:** Trasplantes
- UASLP:** Universidad Autónoma de San Luis Potosí
- UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- (-):** negativo
- (+):** positivo

LISTA DE DEFINICIONES

Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE): enzimas producidas por los bacilos Gram negativos, fundamentalmente enterobacterias especialmente frecuentes en *K. pneumoniae* y *E. coli*, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam.

Inmunosupresión: condición que anula o disminuye la respuesta inmunológica del organismo, que es dada por: uso de más de 10 mg de prednisona por día por al menos 30 días, por presencia de neoplasia que requirió de quimioterapia, uso de medicamentos inmunosupresores, enfermedad autoinmune bajo tratamiento o infección por VIH con cuenta de CD4 menor de 350 mm³.

Diabetes Mellitus: Enfermedad crónica del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa sérica. Definido en la historia clínica del expediente o documentada con hemoglobina glucosilada mayor de 6.5% o glucemia en ayuno >126 mg.

Enfermedad Renal Crónica: Disminución de la tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73m² por más de 3 meses. Esta debiendo estar documentada en el expediente clínico o calculado por niveles de creatinina sérica con la fórmula de Cockcroft Gault. (ver Anexo 5).

Multidrogo-resistencia: En gram negativos es definida como la presencia de resistencia a más de 3 grupos de antibióticos.

Terapia Empírica Adecuada (TEA): se define como recibir la primera dosis de antibiótico apropiado en las primeras 24 horas acorde con la susceptibilidad in vitro del germen causante de la infección.

Costos por farmacoresistencia: es la diferencia en promedios de costos de una infección por un microorganismo con resistencia a los antibióticos comparada con infección producida por microorganismos sin farmacoresistencia.



ANTECEDENTES.

Los antibióticos han surgido para combatir enfermedades que ponen en riesgo la vida de los pacientes, sin embargo generan riesgos cuando son usados de manera innecesaria con beneficios ausentes y ocasionando adaptaciones o mutaciones en el material genético de las bacterias generando nuevas cepas que serán resistentes a los antibióticos actuales. Éstas cepas habitualmente se propagan a pacientes que no han usado antibióticos lo cual se convierte en un problema de salud pública. Se han detectado alta tasa de prescripción de antibióticos de amplio espectro de manera injustificada en un 30-80% de las veces, de esta manera generando presión selectiva y resistencia antimicrobiana. Se ha implementado programas de administración antimicrobiana con el objetivo de disminuir el uso de carbapenémicos, penicilinas anti-pseudomonas, cefalosporinas de tercera generación o flouoroquinolonas teniendo impacto disminuyendo los costos de adquisición de antimicrobianos, disminución de mortalidad por infecciones hospitalarias, así como menor incidencia de microorganismos fármaco-resistentes. Sin embargo, estos programas de administración antibiótica aún no se implementan en muchos hospitales porque carecen de capacidad para desarrollarlos de manera efectiva. (1)

La pérdida de eficacia de los medicamentos debido a la resistencia antimicrobiana está aumentando tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados. Si continúa esta tendencia de los microorganismos MDR, el mundo se enfrentará a una realidad en la que muchas enfermedades infecciosas no tienen "cura ni vacuna" y el daño económico directo e indirecto será de gran impacto (2,3).

La resistencia antimicrobiana está relacionada con el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. La administración vigilada de antibióticos está enfocada en disminuir la farmacoresistencia, los efectos adversos asociados con los antibióticos y los costos asociados. Este programa consta de microbiólogos, infectólogos y/o farmacéuticos, con el fin de ofrecer una prescripción antibiótica adecuada para cada paciente y para la susceptibilidad de cada patógeno (4).



En Estados Unidos se reportan 162,000 muertes por año por causas relacionadas directamente por microorganismos drogo-resistentes y más de 20 mil millones de gastos adicionales (5).

La Organización Mundial de Salud ha clasificado las bacterias resistentes según el grado de prioridad para guiar la investigación. Se describen tres niveles prioritarios: crítico, alto y medio (6,7). En el grupo prioritario crítico se describen dos grupos los cuales son las bacterias que poseen resistencia a cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámicos (comúnmente conocidas como BLEE) de las cuales existe preocupación de su emergencia desde 1983(8) y el otro mecanismo de resistencia que ha originado preocupación son las bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos (9).

Estos mecanismos de resistencia antimicrobiana han complicado los tratamientos empíricos de las infecciones por bacilos gram negativos especialmente las pertenecientes a la familia de las *Enterobacteriaceae* (10). Por ejemplo hay varios estudios que reportan tratamientos empíricos ineficaces en un tercio de los casos los cuales generan una mortalidad mayor al doble con respecto a los que tienen tratamiento inicial adecuado (10,11).

La bacteriemia es una de las manifestaciones más graves de las infecciones con alta mortalidad y consumo de recursos materiales (12). Las bacterias gram negativas frecuentemente aisladas son *E. coli* y *Klebsiella sp.* (13). Las bacteriemias se pueden clasificar según se identifique el origen de la infección; por un lado están la bacteriemia primaria o desconocida cuando no es posible identificar el foco del origen, y por otro lado las bacteriemias secundarias cuando se identifica clínicamente una infección a distancia, o cuando se aísla el mismo microorganismo en algún sitio por ejemplo en expectoración, orina, piel, etc Según el origen de las bacteriemias se han comparado gastos reportando un costo mayor en las bacteriemias asociadas a catéter (12).

Las enterobacterias así como otros gram negativos son capaces de generar infecciones intestinales y extraintestinales, acceden y sobreviven en el espacio intravascular debido a sus factores de virulencia. El sitio extraintestinal más común como origen de bacteriemias por bacterias gramnegativos es el tracto urinario



(14). Estos factores de virulencia son codificados en los cromosomas de las bacterias localizados en secciones específicas de su genoma o como parte de plásmidos. Algunos ejemplos de factores de virulencia son: los sistemas de adquisición de hierro, moléculas de adhesión, toxinas, y mecanismos que evaden mecanismos inmunitarios del huésped. Algunos factores de virulencia específicos se han asociado con bacteriemias y se relacionan directamente con la gravedad y la extensión de la infección (15). Se afirma que el adquirir mecanismos de resistencia a los antibióticos les confiere cierta desventaja debido al costo metabólico que implica o por la función comprometida de alguna proteína que ha mutado, ocasionando pérdida de ciertas funciones normales que puede afectar los factores de virulencia. (16)

La incidencia de las bacteriemias ha ido en aumento en países desarrollados de Europa. Algunas bases de datos estimaron un aumento anual del 6.4% en el período de 2002-2008 e incremento de la incidencia de 0.58/1,000 días-paciente a 0.90/1,000 días-paciente al final del período observado (7.2% por año; IC 95%: 6.9-7.5%) (17). La incidencia de bacteriemia asociada a catéter en pacientes inmunosuprimidos con neoplasias hematológicas se estima en 10.6 por 1,000 días-catéter, con 25 días más de estancia hospitalaria comparado con los pacientes sin bacteriemia (18).

A pesar de que se han desarrollado nuevos antibióticos y se implementan nuevas y mejores condiciones de soporte, la mortalidad y el gasto económico que se genera siguen siendo altos (19). La mortalidad de la bacteriemia es del 12% en los episodios de bacteriemia adquirida en la comunidad, del 35% en las nosocomiales y del 45% en las Unidades de Cuidados Intensivos (12, 20, 21,22).

En la práctica hospitalaria se desarrollan múltiples infecciones hospitalarias las cuales generan un costo adicional aproximado de 83,000 dólares por cada 1,000 días-paciente. (23)

El impacto que tienen las bacteriemias por gérmenes gram negativos comparados con controles que no presentan episodio de bacteriemia han demostrado aumento en la mortalidad (3,3 IC del 95%, 2,9-28,5), mayor tiempo en UCI y más días de ventilación mecánica asistida (24). En todos los casos el costo es muy superior a

los pacientes control sin bacteriemia (25, 26,27). Se ha estimado que un episodio de bacteriemia genera un aumento en los días de estancia hospitalaria de 10 días adicionales y ocasiona mayores costos económicos (28,29). En los estudios norteamericanos reportan una sobre estadía de 7 a 21 días con un costo en el rango de 3,061 a 40,000 dólares por cada bacteriemia (30).

En la literatura europea se ha reportado cifras de gasto hospitalario muy variadas. Los costos de las bacteriemias que se han reportado van desde 2,421 hasta 64,439 euros. Otro estudio reporta costo por evento de 14,735 euros refiriendo un costo 2.3 veces más alto que los pacientes que no cursan con bacteriemia. Los costos no son comparables debido a que son diferentes entornos y se usan diferentes métodos de cálculo. De cualquier manera, el costo derivado de cualquiera de estas bacteriemias es importante. (31,32,33)

En los países de altos ingresos, donde la carga de las enfermedades infecciosas es moderada, se aprecia disminución de la eficacia decreciente de los antibióticos de primera línea y se requiere el uso de antibióticos de segunda y tercera línea los cuales habitualmente son más caros. Para el tratamiento de bacteriemias por microorganismos gram negativos drogo-resistentes se han usado estrategias que requieren el uso combinado de varios antimicrobianos que razonablemente implica mayor costo en antibióticos comparado con bacteriemias por microorganismos susceptibles. (34) Se reporta un aumento de la incidencia de gérmenes gram negativos DR como causantes de bacteriemias. Tratar un episodio de bacteriemia por gérmenes DR se ha convertido en un desafío debido a implica un aumento en la mortalidad, mayor estancia hospitalaria, uso de antibióticos que tienen mayor número de efectos adversos y menor perfil de seguridad, que pueden traducir complicaciones como lesión renal aguda, eventos cardiovasculares mayores o la infección por *Clostridioides difficile*. (9)

Los estudios que valoran el costo adicional que generan las bacterias DR muestran incremento de casi al doble de gasto hospitalario. En las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilino susceptible el costo promedio es de 7,954 euros comparado con 13,648 en casos de infecciones por una cepa meticilino resistente (35).

Además han investigado el impacto de la mortalidad y costos asociados por bacteriemias por gérmenes MDR como *Acinetobacter sp.* comparado contra otros bacilos gramnegativos de los cuales resulto diferencia significativa en la mortalidad, pero sin diferencias significativas en costos en ambos grupos US\$35,277 vs US\$26,333 ($p=0.282$), ni en costos por antibióticos US\$1,052 vs US\$836 ($p=0.249$) (36).

En una revisión sistemática en la cual se incluyeron 24 estudios retrospectivos, 8 se enfocan de manera específica al costo atribuido a la farmacoresistencia para cualquier infección por enterobacterias de la misma especie productoras de BLEEs comparados con no productoras de BLEEs con un costo excedente desde 1,584 hasta 30,093 dólares; en las infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores MDR se reportó un excedente de 4,400 dólares (37).

Existe un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico realizado en hospitales europeos que incluyeron pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (C3G) así como *S. aureus* meticilino resistente (SaMR). Se demostró que las infecciones por bacterias resistentes a C3G tienen mayor impacto económico comparado con los SaMR, destacando que las estimaciones solo fueron realizadas en base a los 3-7 días de exceso de estancia hospitalaria, sin basarse en costos reales. (38)

La infección por *Clostridioides difficile* se ha asociado con cualquier antibiótico, algunos con mayor riesgo que otros, por ejemplo: clindamicina, cefalosporinas y quinolonas. Los pacientes con bacteriemias por enterobacterias tienen predisposición a desarrollar ICD que puede condicionar un aumento al costo de su internamiento (16).

Por otra parte se ha evaluado en varios estudios el impacto en la mortalidad de una terapia empírica adecuada de los antibióticos en bacteriemias por bacilos gramnegativos; y el retraso de la terapia empírica adecuada aumenta la mortalidad en 54 % ($P = 0.06$) (39).

Existe estudios en pacientes con bacteriemias e inmunosupresión diseñados para evaluar el impacto en la mortalidad. Se demostró mayor mortalidad atribuida a la inmunosupresión sin diferencia en los días de estancia hospitalaria (días:



36.0±28.1 vs. 33.8±16.8, $P=> 0.05$) (40). En otro estudio la mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos con bacteriemia por *Acinetobacter sp.* es mayor en 20% comparada con los pacientes sin inmunosupresión. (36)

Por todo lo anterior se debe de valorar el costo adicional que generan las bacteriemias por gérmenes MDR. Estos microorganismos se han convertido en amenaza mundial para la salud (9). Los costos atribuidos a la resistencia a los antibióticos son exageradamente altos, los cuales justifican realizar estudios e intervenciones para controlar o disminuir en hospitales la tasa de infecciones por bacterias MDR (37).

Se tiene registro en la base de datos del laboratorio de microbiología de todas las bacteriemias detectadas en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, donde se reporta en promedio 54 episodios de bacteriemias por gérmenes gram negativos cada trimestre de los cuales 33 (62%) son BLEE y 21 son no BLEE.



JUSTIFICACIÓN.

La estimación de los costos totales de la resistencia a antibióticos (RA), permite definir intervenciones para priorizar la prescripción prudente de antibióticos, mejorar la salud de los pacientes y reducir los costos. La información de costos promedio de un episodio de bacteriemia en el Mundo es escasa, por lo que es necesaria una estimación, tomando en cuenta que los costos pueden modificarse por tratamientos más eficaces o por mayor acceso a antimicrobianos.(7)

Además, que con el advenimiento de gérmenes drogoresistentes y pocos antibióticos disponibles contra estos microorganismos, se requiere definir políticas de control de antibióticos para cuidar la utilidad de este tipo de fármacos.

El tratamiento de gérmenes farmacoresistentes puede requerir el uso de combinaciones de antibióticos, con mayor probabilidad de efectos secundarios, interacciones y costo hospitalario alto.

Tradicionalmente, los costos se cuantifican en: estancia hospitalaria, el costo de los antibióticos, los métodos de diagnóstico y los estudios de laboratorio o gabinete para la vigilancia de la prescripción. Sin embargo, hay otros costos muy importantes, pocas veces evaluados, llamados costos indirectos por algunos autores, como la pérdida de días laborales o escolares del paciente o su acompañante hospitalario. El conocer el costo real de los episodios de bacteriemia es de gran utilidad para estimar el beneficio de programas de intervención y prevención.

HIPÓTESIS.

“El costo de la atención hospitalaria de un paciente con bacteriemia por bacilos gram negativos productores de BLEE es dos o más veces mayor que el costo de la atención de los pacientes con bacteriemia por gram negativos no productores de BLEE”

OBJETIVOS.

Objetivo general

“Determinar cuánto es el gasto hospitalario relacionado con un episodio de bacteriemia por microorganismos gram negativos no productores de BLEE comparado con gram negativos productores de BLEE en los pacientes mayores de 18 años de edad atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Objetivos específicos

- Determinar cuánto es el gasto hospitalario de un episodio de bacteriemia por gram negativas.
- Determinar los gastos hospitalarios de un paciente con bacteriemia por gram negativos no productores de BLEE en pacientes adultos mayores de 18 años.
- Determinar los gastos hospitalarios de un paciente con bacteriemia por gram negativos de los productores de BLEE en pacientes adultos mayores de 18 años.

Objetivos secundarios

- Evaluar el impacto en la sobrevida en ambos grupos.
- Ajustar los costos de la atención del paciente con su comorbilidad.
- Determinar la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* en ambos grupos.
- Conocer la proporción de pacientes con terapia antibiótica empírica inadecuada y su impacto en la mortalidad.



SUJETOS Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo de casos y controles

METODOLOGÍA

Lugar de realización:

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Universo del estudio:

Pacientes mayores de 18 años con episodio de bacteriemia por bacilos gram negativos hospitalizados en el período de 1 de julio 2018 al 30 de junio 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que tuvieron bacteriemia por bacilos gram negativos,
- Bacteriemia primaria o secundaria,
- Mayores de 18 años
- Sexo indistinto,
- Expediente clínico disponible en el archivo.
- Información de los costos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cursan con hemocultivos positivos por gérmenes potencialmente colonizantes.
- Pacientes con endocarditis.
- Pacientes con bacteriemias polimicrobianas.
- Pacientes con bacteriemia que son trasladados a otra unidad hospitalaria.

Variables del estudio

Las variables del estudio, así como su naturaleza, esquema de codificación y unidades de medida se reportan en el **anexo 1**.



PLAN DE TRABAJO

- 1.- Posterior a la aprobación del protocolo, se recabó la información del registro de cultivos de sangre positivos para bacilos gram negativos del período 1 de julio 2018 a 30 de junio de 2019 enviados al Laboratorio de Microbiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se consignó información del número de expediente, fecha de toma de muestra, susceptibilidad a antimicrobianos, edad.
- 2.- Se solicitaron los expedientes de los casos de bacteriemias, se excluyeron las bacteriemias con endocarditis, hemocultivos con gérmenes que hayan sido considerados como colonizantes por el médico tratante o que no contaran con la información de su atención durante el internamiento.
- 3.- Del expediente clínico se obtuvo la información de datos demográficos, las comorbilidades, medicamentos prescritos (dosis, frecuencia, días). Se fijó las fechas de inicio de antibióticos hasta su suspensión o hasta la defunción del paciente.
- 4.- Una vez fijadas las fechas de inicio y término de cada episodio de bacteriemia se obtuvo la información de los costos estandarizados (proporcionados por el departamento financiero de compras del HC), así como los tabuladores sobre el costo unitario por nivel de atención médica actualizados al 2018 del diario oficial de la federación mexicana (41).
- 5.- Se cuantifico cada estudio de laboratorio y gabinete realizado de cada paciente utilizando los sistemas informáticos del Hospital Central.
- 6.- Con el antibiograma y el antibiótico empleado de manera inicial se determinó si el tratamiento inicial fue adecuado o inadecuado.
- 7.- Con la información recabada en hojas de cálculo se estimó el costo de la atención por cada episodio de bacteriemia y se procedió a realizar el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Tipo de muestreo. No aplica ya que se incluyeron todos los casos que cumplían los criterios de selección.

Cálculo del tamaño de muestra

Para efectuar el análisis mediante un modelo lineal para evaluar el costo total ajustado a la comorbilidad y el tipo de bacteriemia, de acuerdo a Peduzzi, et al (42), se estimó el número de repeticiones suficientes para realizar el análisis con la fórmula:

$$n = Sgl \times EPV / (pn)$$

Donde n es igual al número mínimo de repeticiones, Sgl es igual a la suma de los grados de libertad de las variables explicativas a incluir en el modelo final y pn es la probabilidad menor del evento. De acuerdo a la estimación de Peduzzi, por cada grado de libertad de las variables a incluir en el modelo final, se requieren de 10 a 20 repeticiones.

En el Hospital Central la incidencia de bacteriemias por gérmenes gram negativos productores de BLEE es del 62 % y las variables a incluir en el modelo de regresión es de 5 grados de libertad (**Ver anexo 1**), se obtiene el desglose de la fórmula de la siguiente manera:

$$5 \text{ GL} \times 10 \text{ ó } 20 / (0.38)$$

$$50 / 0.38 = 131$$

$$100 / 0.38 = 262$$

Se requiere de un mínimo de 131 y un recomendado de 262 episodios de bacteriemias por gram negativos.

Método de aleatorización

No requiere.



Prueba piloto

No requiere.

Recolección de datos

Se diseñó formato de captura y hojas de cálculo en Drive.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Command R los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Se realizó estadística descriptiva de cada variable, con medidas de tendencia central y de dispersión e las variables continuas.

Se hizo análisis bivariable según el tipo de BGN (BLEEs vs no BLEEs), las variables continuas se analizaron según su normalidad y homogeneidad de varianza con *t de student* o *prueba de Wilcoxon*. Las variables categóricas con χ^2 cuadrada. Se hizo un análisis de regresión lineal para evaluar el impacto de la comorbilidad en el costo.



ÉTICA.

Investigación documental de eventos ya ocurridos, de no intervención, por lo cual no se vulnera los derechos de los pacientes. Toda la información obtenida se obtuvo con números de expedientes y se tuvo cuidado especial de no consignar nombres ni datos que rompan el anonimato o principio de privacidad de los pacientes.

Este trabajo se aprobó por el Comité Académico de la especialidad de Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y posteriormente se sometió y se aprobó por los comités de investigación y de ética (**ver Anexo 2**) del Hospital Central para cumplir con el requisito de la Ley General de Salud en materia de Investigación Título 1ero. Capítulo I, artículo 17 (43) y a las normas de conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013(44). El estudio no viola los principios éticos establecidos. Adicionalmente para apegarse a las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud de seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos el 5 de enero del 2010. El número de aprobación asignado fue el **97-19**.

Se redactó y entregó una carta de compromiso de confidencialidad de datos, **Anexo 3**.

RESULTADOS.

Tabla 1. Tabla de datos demográficos y comorbilidades			
	BLEE (+) 37 (%)	BLEE (-) 48 (%)	Valor de p
Edad (<i>media</i>)	(49.04)	(50.27027)	p= 0.334
Diabetes	20 (54.05)	19 (39.58)	p= 0.184
Inmunosupresión	8 (21.62)	13 (27.08)	p= 0.562
ERC	6 (16.21)	7 (14.58)	p= 0.835
Origen bacteriemia (secundario)	31 (83.78)	44 (91.67)	p= 0.263
PITT Score ≥ 2	21 (56.81)	27 (56.25)	p= 0.962
Bacteriemia nosocomial	16 (43.24)	16 (33.33)	p= 0.349
Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	1 (2.7)	4 (8.33)	p= 0.274
Terapia ATB adecuada	23 (62.2)	39 (81.25)	p= 0.049
Días hospitalización (<i>mediana</i>)	358 (7)	376 (5)	p= 0.037
Días UTI (<i>mediana</i>)	56 (0)	36 (0)	p=0.412
Mortalidad	9 (24.32)	15 (31.25)	P=0.481

ERC = Enfermedad Renal Crónica

Hubo 123 casos de bacteriemia por BGN en el periodo observado, de los cuales se excluyeron 38 por criterios previamente definidos. La edad promedio de los 85 pacientes incluidos fue de 49 años (límites: 18-84), Hubo 37 casos (43.53%) por germen productor de BLEE y 48 (56.47%) no BLEE. En la **tabla 1** se compara las variables de ambos grupos. El promedio de estancia hospitalaria fue de 9.7 días para el grupo de bacteriemias por BGN BLEE (+) comparado con 7.8 días del grupo de bacteriemias por BGN BLEE (-). De los microorganismos causantes de

bacteriemia predomino E. coli en 37 casos (43.52%) como se puede ver en el Anexo 4.

El gasto total hospitalario promedio de cada episodio de bacteriemia fue de \$132,514. El costo promedio de una bacteriemia por BGN BLEE (+) fue de \$161,201.1 (límites: \$34,388-\$661,263.0) mientras que el costo promedio de las bacteriemias por BGN BLEE (-) fue \$110,400.9 (límites: \$23, 680-\$632,603) (**ver fig.1)**

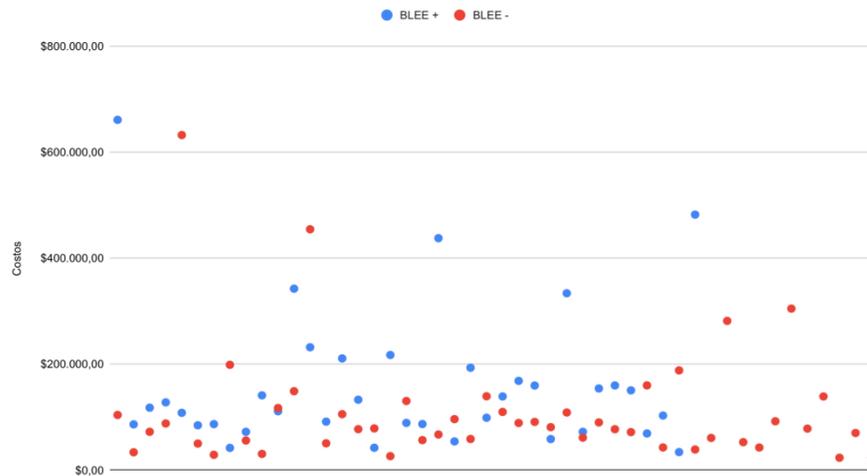


Fig. 1. Costos de bacteriemia por bacterias productoras de BLEE comparadas con no productoras de BLEE.

Al analizar la comorbilidad, hubo mayor costo promedio en los pacientes con bacteriemia por BGN sin inmunosupresión en comparación con los inmunosuprimidos (\$148,970.77 vs \$82,359.81) lo cual se explica por la mayor mortalidad temprana en el segundo grupo (21.8% vs 47.6%) ya que al realizar el modelo lineal ajustado por la estancia hospitalaria, no hubo diferencia significativa.

Se realizó un análisis de los costos totales ajustados a la comorbilidad en el cual se incluyeron las variables: DM, ERC, inmunosupresión, índice de gravedad de Pitt, incluyendo la presencia de BLEEs. En el modelo inicial, los costos fueron diferentes según la inmunosupresión y escala de gravedad de Pitt. (**Tabla 2**).

Comorbilidad	Valor de p
Diabetes mellitus	0.470
Enfermedad renal crónica	0.559
Inmunosupresión	0.027
Escala de gravedad de Pitt	0.046
Presencia de BLEEs	0.057
R cuadrada	0.0904

Tabla 2. Modelo lineal para evaluar los costos totales ajustados a la comorbilidad y tipo de bacteriemia.

Al hacer el ajuste eliminando una a una las variables menos significativas en el modelo, eliminando primero la enfermedad renal crónica y posteriormente diabetes mellitus, no hubo cambios en los resultados. Las diferencias en costos, ajustadas por las variables incluidas en este modelo, sólo se explican en el 9.04%.

La mortalidad global fue del 28.24%. En el grupo de bacteriemia por BGN BLEE (+) fue de 24.32% y en el grupo de BGN BLEEs (-) del 31.25% ($p= 0.4819$, IC95% -0.121-0.259). Cinco pacientes desarrollaron ICD, 1 del grupo BLEE (+) y 4 del grupo BLEE (-) ($p= 0.274$, IC95%-0.1503-0.0377). Al analizar la terapia antibiótica inicial, el grupo no BLEE tuvo tratamiento inicial adecuado en 81.2% vs 62.2% del grupo BLEE (+) (**Tabla 3**).

BLEE	No	Si
NEG	18.8	81.2
POS	37.8	62.2

(95% IC: -0.38222- 0.00046 p = 0.04954)

Tabla 3. Terapia Adecuada Inicial

DISCUSIÓN.

El costo atribuible a la resistencia por los BLEEs es considerablemente alto, se eleva en 1.46 veces en los pacientes que cursan con bacteriemia por BGN BLEE (+) comparado con el grupo que no tiene este mecanismo de resistencia a los antibióticos. Lo reportado en la literatura es un costo elevado en hasta 2,5 veces mayor en las infecciones por gérmenes productores de BLEEs que las infecciones por bacterias no farmacorresistentes (37). El costo atribuido a la resistencia de antibióticos (producción de BLEEs) es de \$50,800.2.

En un estudio retrospectivo publicado recientemente (18) de pacientes con neoplasias de origen hematológico que cursaron con bacteriemia nosocomial asociada a catéter estimaron un costo por caso de €8,810, que traducidos a moneda nacional \$ 192,498, que se podría equiparar a el precio obtenido en nuestra población (\$132,514) cuya diferencia puede ser porque en nuestro análisis incluimos el precio ofrecido a las Instituciones de Gobierno el cual siempre es menor que el precio mercado del medicamento.

Al analizar los costos en la población inmunosuprimida, en nuestro estudio el costo promedio fue de \$82,359, el cual es muy inferior a los costos informados en Europa en esta población. Esa gran diferencia de costos se explica por qué la mortalidad en los estudios Europeos es apenas de 4%, mientras que la moratalidad en los inmunosuprimidos de nuestro estudio es del 28.4%.

Algunos estudios han encontrado que el costo es directamente proporcional a los días de estancia hospitalaria. Nosotros encontramos una diferencia de casi 2 días de exceso de estancia hospitalaria en los BLEEs (+) al compararlo con el grupo BLEE (-)(37), pero adicional a la sobre estancia hospitalaria, en el grupo de BLEEs(+) hubo más días de estancia en UTI y mayor consumo de antibióticos de costo elevados.

Las bacteremias por BLEEs (+) fueron nosocomial en 43.24% de los casos comparado con el 33.33% del grupo de las bacteriemias por BGN BLEE (-) aunque esta diferencia no demostró ser estadísticamente significativa condicionada probablemente por el número de pacientes.

El control de la bacteriemia requiere de una respuesta inmune orquestada de elementos de inmunidad celular como de la inmunidad humoral, inespecífica al inicio. Es bien conocida la mayor mortalidad en inmunosuprimidos con bacteriemia y en nuestra población no fue la excepción ya que la mortalidad observada fue de 7 veces más a la reportada en la literatura por los estudios europeos.

El costo atribuido a la resistencia a los antibióticos no se puede atribuir a las comorbilidades en estos casos analizados ya que no hubo diferencias importantes en el análisis de regresión múltiple cuando se ajustó el costo por comorbilidad.
(37)

En la literatura se reporta mortalidad atribuida a bacteriemia de 12%-25%, en este estudio estimamos mortalidad global de 28.24% siendo discretamente más elevada que la reportada en la literatura. Sin embargo es de nuestra atención que la mortalidad es discretamente mayor en el grupo de las bacteriemias por BGN BLEE (-) en casi 7%, esto en teoría se podría explicar debido a que las bacterias al adquirir ciertos mecanismos de resistencia para su supervivencia pierden la expresión de algunos factores de virulencia los que condicionan a la severidad de la enfermedad y a la extensión de la misma (14).

No hay estudios previos que evalúan el costo de los episodios de bacteriemia y su asociación con infección por *Clostridioides difficile*, se consideró que los pacientes al tener historial de múltiples antibióticos en ambos grupos podría tener diferencia en la incidencia de ICD y con ello impactar en costos, sin embargo no hubo diferencia en la incidencia en ambos grupos en cuanto a la ICD.

Si bien nuestro estudio no está diseñado para demostrar si la terapia antibiótica empírica disminuye la mortalidad como se ha demostrado en otros estudios, (39, 10,11) si se demuestra diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que reciben terapia antibiótica empírica adecuada en el grupo de los no productores de



BLEEs comparado con los productores de BLEEs, sin mostrar impacto significativo en cuanto a la mortalidad en ambos grupos.

Nuestros resultados invitan a continuar el estudio de forma prospectiva para conocer el impacto económico verdadero que ocasionan las bacterias resistentes productoras de BLEE incluyendo otros costos no incluidos en este estudio, como días laborales o escolares perdidos por el paciente y/o su acompañante, la co-medicación diferente a los antibióticos y curaciones.

La drogorresistencia impacta en el costo de atención hospitalaria, pero más importante aún, en la mortalidad, lo cual obliga a implementar políticas de control de antibióticos y de intervenciones diagnósticas y terapéuticas oportunas. (45, 46,47).



LIMITACIONES, FORTALEZAS Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La fortaleza más importante de este estudio radica en que es la primera aproximación que se tiene del costo de una enfermedad grave, potencialmente mortal, en nuestro medio.

Se evalúa el costo atribuido a la resistencia bacteriana la cual es 46% más cara que la bacteriemia por gérmenes no productores de BLEEs.

De las limitaciones más importantes a resaltar es de que no se logró el número completo de eventos deseables para hacer el análisis de regresión mediante un modelo lineal.

Otra limitante es que es un estudio retrospectivo en el cual puede haber errores en el registro de las variables analizadas.

El costo total de cada episodio de bacteriemia puede estar subestimado debido a que no se incluyó en el estudio los costos de otros medicamentos y material de curaciones empleados como: antihipertensivos, insulinas, heparinas, inhibidores de bomba de protones, gasas, guantes, cubrebocas entre otros; gastos que pueden ser muy importantes en los pacientes dado que su estancia hospitalaria y gravedad de la enfermedad pueden requerirlo.

Estos resultados pueden generar un programa de prescripción prudente de antibióticos en nuestro hospital, que puede tener impacto en los costos de la atención y la mortalidad de los pacientes.



CONCLUSIONES.

- 1.- El costo de un episodio de bacteriemia por BGN BLEE (+) es mayor 1.46 veces comparado con el costo de las bacteriemias por BGN BLEE (-).
- 2.- La mortalidad es 6.93 % mayor en el grupo de los pacientes con bacteriemia por BGN BLEEs (-) comparado con los BLEEs (+).
- 3.- La condición de inmunosupresión confiere menor gasto por episodio de bacteriemia (1.8 veces), pero mayor riesgo de mortalidad (2.18 veces).
- 4.- No hay diferencia significativa en la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* en ambos grupos.
- 5.- A pesar de que es más adecuada la terapia empírica inicial en el grupo de los BGN BLEE (-), no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Adhikari S, Piza M, et al. Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51:620-628.
2. World Bank. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. World Bank, Washington, DC; 2017 <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
Último acceso a la página: 16 de junio 2019.
3. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva; 2014 <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Último acceso a la página: 16 de junio 2019.
4. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European 452 hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43:328-34.
5. Burnham JP, Olsen MA, Kollef MH. Re-estimating annual deaths due to multidrug-resistant organism infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40:112-3.
6. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization, Geneva; 2017. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. Último acceso a la página: 6 de junio 2019.
7. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: WHO Press, 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Último acceso a la página: 6 de junio 2019.
8. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 26-32.
9. Stewardson AJ, Marimuthu K, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by *Enterobacteriaceae* in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19:601-610.

10. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, Desjarlais SM, Johnson JK, et al. Evaluation of the Film Array Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol* 2016; 54:687–98.
11. Ledeboer N, Lopansri B, Dhiman N, Cavagnolo R, Carroll K, Granato P, et al. Identification of Gram-Negative Bacteria and Genetic Resistance Determinants from Positive Blood Culture Broths by Use of the Verigene Gram-Negative Blood Culture Multiplex Microarray-Based Molecular Assay. *J Clin Microbiol*. 2015; 53:2460–72.
12. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, et al. Costs associated with nosocomial bacteraemias in a University Hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:137–42
13. Mora M, Fernández N, Navarro C, Díez J, Romero MP, Fernández FA, et al. (2015). Impact of virulence genes on sepsis severity and survival in *Escherichia coli* bacteremia. *Virulence* 6, 93–100
14. Daga AP, Koga VL, et al. *Escherichia coli* Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence Factors and Clinical Characteristics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Jun 6;9:191.
15. Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther PL, Branger C, Mentré F, et al. Host factors and portal of entry outweigh bacterial determinants to predict the severity of *Escherichia coli* bacteremia. *J. Clin. Microbiol* 2011;49:777–783.
16. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am*. 2018 Sep;102(5):805-818
17. De Kraker A, Jarlier V, Monen M, Heuer E, et al. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European antimicrobial resistance surveillance system. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 860–868.
18. Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, et al. Incidence, risk factors and health care costs of central line associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PLoS One*. 2020; 24; 15(1):e0227772.
19. Bates DW, Pruess KE, Lee TH. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. *Arch Intern Med* 1995;155:593e8
20. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791–97.

21. Friedman ND Kaye KS Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 791-797.
22. Borer A, Saidel-Odes L, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 972-976.
23. Len EK, Akkisetty R, et al. Increased Healthcare-Associated Infections in a Surgical Intensive Care Unit Related to Boarding Non-Surgical Patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(4):332-337
24. Laxminarayan R, Heymann DL. Challenges of drug resistance in the developing world. *BMJ.* 2012; 344: e1567
25. Terradas R, Grau S, Knobel H, et al. Bacteriemia comunitaria tratada o identificada de forma ambulatoria tras el alta de un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2007; 129:652-4.
26. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *Journal of Hospital Infection.* 2005; 59:33-40.
27. Thompson DS. Estimates of the rate of acquisition of bacteraemia and associated excess mortality in a general intensive care unit: a 10 year study. *J Hosp Infect.* 2008; 69:56-61.
28. Vergara T, Fica A. Cost evaluation of catheter-related bloodstream infections in adult patients in Chile. *Rev Chilena Infectol* 2015; 6: 634-638.
29. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital acquired, laboratory confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23:190-7.
30. Jarvis W R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7
31. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26:281-7.
32. Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, et al. Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital. *J Hosp Infect.* 2008; 68: 130-6.
33. Lucado J, Paez K, Andrews R, Steiner C. Adult Hospital Stays with Infections Due to Medical Care, 2007. Healthcare cost and utilization project. 2010.

34. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 943-950.
35. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill*; 2016: 21.
36. Gulen TA, Guner R, et al. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis*. 2015 Sep; 38:32-5.
37. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11(3):321-31
38. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2011; 77:93–105.
39. Yang CY, Lee CH, Hsieh CC, Hong MY, Chen MJ, Lee CC. Differential effects of inappropriate empirical antibiotic therapy in adults with community-onset gram-positive and gram-negative aerobe bacteremia. *J Infect Chemother*. 2019 Sep 28. pii: S1341-321X(19)30273-9
40. Yu Z, Zhang B, Xu Y, et al. Analysis of clinical characteristics of bloodstream infection in patients with immune function inhibition]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018 Nov;30(11):1087-1090
41. ACUERDO ACDO.AS3.HCT.291117/275.P.DF y sus Anexos, dictado por el H. Consejo Técnico en la sesión ordinaria celebrada el día 29 de noviembre de dos mil diecisiete, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2018. Última vez visitado Agosto 2019: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5509604&fecha=28/12/2017
42. Peduzzi P, et al. (1996). A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 2016;12: 1373-1379.
43. López MC, Pimentel C, et al. “Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México”. *Acta Pediatr Mex*, 2016;37(3); 175-182.



44. World Medical Association Declarativo of Helsinki. "Ethical principles for medical research involving human subjects." JAMA, 2013; 310(20): 2191-2194
45. Webster J, Osborne S, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2019;23;1:CD007798
46. Huang J, Ren J, et al. A New Scoring System to Predict Blood Stream Infections in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections: Experience from a Tertiary Referral Hospital in China. Surg Infect (Larchmt). 2018; 19(4):459-466.
47. Rodríguez C, et al. Evaluation of Sepsis Flow Chip for identification of Gram-negative bacilli and detection of antimicrobial resistance genes directly from positive blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018 Jul; 91(3):205-209.
48. Poggio ED, Wang X, Greene T, Lente F, Denis VW, May PM. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. Am J Kidney Dis 2005; 46(2):242-52.
49. Rhee JY, Kwonk T, Ki HK, Shin SY, Jing DS, Chung DR, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. Shock. 2009; 31:146.

ANEXOS.

Anexo 1. Cuadro de variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Costo de atención hospitalaria	Valor monetario de los consumos hospitalarios que son la sumatoria de todos los siguientes: costos de los antibióticos + costo de la hospitalización en sala de choque + costo de terapia intensiva + costo de quirófano + costo de días cama + costo de días ventilador e inhaloterapia + costo de laboratorio + costo de gabinete + costo de endoscopia + costo de banco de sangre + costo de anatomía patológica + costo de hemodiálisis + costo de radioterapia + costo de material de curación + costo de procedimientos + costo de catéter venoso central + costo de servicios interconsultantes.	0-∞	\$ (moneda nacional)	Continua
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Portadora de BLEE	Resistencia a cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámicos.	0 = si 1 = no	N/A	Dicótoma

Anexo 1. Cuadro de variables

Edad	Años cumplidos por el paciente	18>	Años	Continua
Diabetes	Enfermedad crónica del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa sérica. Definido en la historia clínica del expediente o documentada con hemoglobina glucosilada mayor de 6.5%	0 = si 1 = no	N/A	Dicótoma
ERC	Disminución de la tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min por más de 3 meses, documentado en el expediente clínico o calculada por niveles de creatinina sérica con la fórmula de Cockcroft-Gault (48).	0 = si 1 = no	N/A	Dicótoma
Inmunosuprimido	Medicamentos administrados con dosis mayores equivalentes a más de 5 mg de prednisona día por más de un mes, uso de quimioterapia o radioterapia por enfermedades neoplásicas, uso de medicamentos inmunosupresores, o enfermedad autoinmune bajo tratamiento.	0 = si 1 = no	N/A	Dicótoma

Anexo 1. Cuadro de variables

Origen de la bacteriemia	Bacteriemia primaria o desconocida cuando no es posible identificar el foco del origen. Bacteriemias secundarias cuando se identifica clínicamente una infección a distancia, o cuando se aísla el mismo microorganismo en algún sitio por ejemplo en expectoración, orina, piel, catéter, etc.	0=Primaria 1=Secundaria	NA	Dicotómica
Gravedad de bacteriemia	Bacteriemia con un puntaje de Pitt mayor de 2 (49)	0 = si 1 = no	Puntos	Dicotómica
Bacteremia Nosocomial	Bacteriemia detectada 3 días posteriores a el ingreso	0 = si 1 = no	NA	Dicotómica



Anexo 2. Carta de aprobación por los comités de Investigación y de Ética en Investigación.



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 25 de septiembre de 2019

Dr. Martín Magaña Aquino, Investigador principal
Dr. Hazel Ali Patlán Meléndez, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Impacto económico de las bacteriemias por microorganismos gram negativos no productores de B-lactamasas de espectro extendido comparado con microorganismos productores de B-lactamasas de espectro extendido en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **97-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente



Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Anexo 3. Carta compromiso de confidencialidad de datos.

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet

Director General del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Hacemos constar:

- Que se realizará el Proyecto de investigación titulado: Impacto económico de las bacteriemias por microorganismos susceptibles comparado con microorganismos resistentes en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" por medio de la revisión de expedientes clínicos, siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

- Los datos a obtener del expediente clínico son: Número de expediente, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCI, antibiótico empleado, días de antibiotico, días de ventilación mecánica, comorbilidades.

- Que nos compromete a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de expediente.

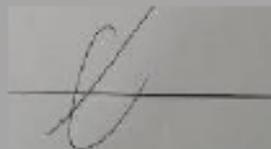
- Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración del Dr. Martín Magaña Aquino.

San Luis Potosí, S. L. P., a 22 de septiembre del 2019



Dr. Martín Magaña Aquino
Investigador principal



Dr. Hazel Alí Patlán Meléndez
Tesisista.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>
10 (11.76)
<i>Escherichia coli</i>
37 (43.52)
Otras
12
<i>Kleb. Oxy</i>
1 (1.17)
<i>Acinetobacter sp</i>
5 (5.88)
<i>Proteus mirabilis</i>
3 (3.52)
<i>Enterobacter cloacae complex</i>
3 (3.52)
<i>Serratia marcescens</i>
2 (2.35)
<i>Pseudomonas sp</i>
12 (14.11)
Anexo 4. Frecuencia de bacilos gram negativos
() Porcentaje

Anexo 5. Fórmula de Cockcroft-Gault

FÓRMULAS DERIVADAS DE LA CREATININA

COCKCROFT-GAULT

$$\text{Cl creatinina (mL/min)} = \frac{[140 - \text{Edad (años)}] \times \text{Peso (Kg)}}{[72 \times \text{Cr (mg/dL)}]}$$

X 0,85 mujeres

Anexo 6. Puntaje de Pitt

Tabla 1. Índice de gravedad de bacteriemia de Pitt. (Versión 1998).

Temperatura	
<35 °C	2 Puntos
35,1 - 36 °C	1 Punto
36,1 - 38,9 °C	0 Punto
39 -39,9 °C	1 Punto
> 40 °C	2 Puntos
Tensión arterial	
A. Caída de 30 mm Hg TAS o 20 mm Hg en la TAD	2 Puntos
B. Uso de drogas vasoactivas	2 Puntos
C. TAS < 90 mm Hg	2 Puntos
Ventilación mecánica artificial	2 Puntos
Repercusión cardiaca	4 Puntos
Estatus mental	
Alerta	0 Punto
Desorientado	1 Punto
Estupuroso	2 Puntos
Coma	4 Puntos

Puntaje igual o mayor de 2 puntos tiene mortalidad mayor de 20%