

Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. 1981 a 1992

José Sifuentes-Osornio,* Martha Cecilia Guerrero-Almeida, L. Alfredo Ponce de León-Garduño, María de Lourdes Guerrero-Almeida.

Recepción versión modificada 19 de mayo del 2000; aceptación 30 de agosto del 2000

Resumen

Objetivo: Describir la tendencia de las bacteremias y los factores de riesgo (FR) de muerte en adultos atendidos en un hospital de tercer nivel entre de 1981 a 1992. **Material y métodos:** Incluimos aleatoriamente el 20% de las bacteremias por año. **Resultados:** Se tomaron 47,618 hemocultivos de 19,530 pacientes, de ellos 3,428 (17.6%) con bacteremia (285 / año). Incluimos 600 pacientes (50 / año), 307 hombres; edad promedio 46 ± 19.8 años; 88% mono microbiana y 61.3% de origen nosocomial (BN). Encontramos diabetes mellitus en 103 casos, cirrosis hepática en 98, y SIDA en 33. Los microorganismos aislados fueron: *E. coli* (177), *K pneumoniae* (53), *Enterobacter* (50), *Salmonella* (45) y *P. aeruginosa* (35), *estafilococos coagulasa negativa* (ECN) (116), *S. aureus* (56), *enterococo* (22) y *Candida* (20). Hubo disminución de ECN ($p < 0.01$), y aumento de *Candida*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *enterococo* ($p < 0.01$), mortalidad cruda por BN de 70.8%, y comunitaria fue de 29.2%, con mortalidad atribuible a BN de 41.6%. Se definieron los siguientes FR: enfermedad valvular cardíaca ($p < 0.001$), estancia en la UTI ($p < 0.001$), sepsis ($p < 0.001$) y neumonía ($p < 0.001$). **Discusión:** La bacteremia es una de las infecciones asociadas con mayor mortalidad que no se ha modificado con la terapia oportuna. *Enterococo* y *candida* emergen como patógenos relevantes.

Palabras clave: bacteremia, infección nosocomial, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *enterococo*, *candida*.

Summary

Objective: To describe the trends and risk factors of death for bacteremia in adult from a tertiary-care center from 1981 to 1992. **Material and methods:** We randomly included 20% of bacteremic episodes per year. **Results:** 47,618 blood-cultures from 19,530 patients, 3428 patients (17.6%) had bacteremia (285/y). From 600 episodes (50/y), 307 were from men, 368 were hospital-acquired (HA), and 88% were monomicrobial. Diabetes mellitus was seen in 103 cases, cirrhosis of the liver in 98, and AIDS in 33, among others. The main microorganisms were: *Escherichia coli* (177), *Klebsiella pneumoniae* (53), *Enterobacter* (50), *Salmonella* (45) and *Pseudomonas aeruginosa* (35); coagulase-negative staphylococci (CNS) (116), *Staphylococcus aureus* (56), and enterococci (22), and *Candida* (20). CNS decreased during the study ($p < 0.01$), but *Candida* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* and enterococci increased ($p < 0.01$). The crude mortality of the HA bacteremia was 70.8%, and 29.2% in the case of community-acquired, the mortality attributable to HA bacteremia was 41.6%. The main risk factors were: cardiac valvular disease ($p < 0.001$), stay at the intensive-care unit ($p < 0.001$), sepsis ($p < 0.001$), and pneumonia ($p < 0.001$). **Discussion:** Bacteremia had a significant impact on mortality during the study period that has not change despite opportune therapy, Enterococci and candida have emerged as significant pathogens.

Key words: bacteremia, nosocomial infection, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, enterococci, candida

* Laboratorio de Microbiología Clínica, Departamento de Infectología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Sifuentes-Osornio Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, México, D.F. 14000. México. Teléfono: (5)573-1200, Ext. 2173. Fax: (5)513-3945 e-mail: JSO@quetzal.innsz.mx.

Introducción

La bacteremia es una de las complicaciones más temidas de las infecciones bacterianas porque supone la ruptura de las barreras naturales de defensa (como piel, mucosas, fagocitosis, actividad del complemento, entre otras), con un riesgo elevado de muerte.^{1,2} Por ello, las bacteremias representan un problema de salud importante a pesar de los nuevos antibióticos. La diseminación hematógena de los agentes infecciosos se facilita por la pérdida o debilitamiento de los mecanismos de defensa del huésped en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la cirrosis hepática, la diabetes, y las enfermedades reumáticas crónicas, entre otras enfermedades debilitantes.^{3,4} Los pacientes con enfermedades subyacentes graves (rápidamente o finalmente fatales, según la clasificación de McCabe)⁵ tienen un riesgo de muerte 4 a 5 veces mayor que los pacientes con enfermedades no fatales.

Se ha observado una mayor mortalidad en la bacteremia por gramnegativos que en la bacteremia por grampositivos. De hecho, los microorganismos como *Serratia*, *Pseudomonas* y *Proteus* se asocian a una mortalidad hasta de 70%.^{6,7} Varios investigadores^{8,9} han informado acerca del valor pronóstico del tratamiento antibiótico temprano, del espectro antimicrobiano y de la duración apropiada del tratamiento.^{10,11} Sin embargo, a pesar de la formulación de políticas de tratamiento explícitas, la proporción de pacientes que reciben antibióticos inadecuadamente alcanza cifras tan preocupantes como el 60%.¹²

En México, Heredia reportó la evolución pobre de 102 niños atendidos en el Hospital Infantil de México.¹³ Posteriormente, en 1989, describimos un brote de bacteremias y meningitis por *S. marcescens* en una unidad de terapia intensiva (UTI) neonatal de la Ciudad de México;¹⁴ los factores de riesgo fueron el uso de catéteres intravenosos y el uso de soluciones preparadas en las salas de hospitalización, con una tasa de mortalidad del 70%. Posteriormente, describimos un brote de bacteremias de la UTI del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en 1985,¹⁵ no detectamos factores de riesgo específicos; sin embargo, el brote se abatió cuando se reforzaron las medidas genéricas de higiene. Recientemente, Ponce de León informó

una tasa elevada y creciente de bacteremia primaria en el mismo Instituto de 1986 a 1989,¹⁶ con un incremento significativo en hongos y bacilos gramnegativos. Por estos antecedentes, el propósito de este estudio es describir la tendencia de las bacteremias y el análisis de los factores de riesgo de muerte de pacientes adultos que presentaron bacteremia y fueron atendidos en el INCMNSZ.

Material y métodos

Sede. Este estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel de 200 camas, con 3000 ingresos por año en promedio. Se obtuvieron los resultados de todos los hemocultivos positivos del Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ.

Diseño del estudio. Estudio transversal, retrolectivo y observacional. En forma aleatoria, incluimos en el estudio aproximadamente el 20% de los pacientes con hemocultivos positivos. Se incluyeron pacientes con manifestaciones clínicas de infección, con hemocultivos positivos para organismos que en su momento se consideraron como patógenos, y cuyo expediente clínico estuviera disponible y completo. Se excluyeron los casos con bacteremia dudosa por organismos no patógenos así como aquellos casos sin el expediente clínico, y fueron reemplazados por el caso siguiente en una tabla de números aleatorios. Esta situación ocurrió en <5% de los episodios. Para fines de análisis, el tiempo de estudio se dividió en tres periodos 1981 a 1984, 1985 a 1988, y 1989 a 1992.

Información clínica. Se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, fechas de ingreso y egreso, tiempo de estancia hospitalaria, motivo de hospitalización, enfermedad de base, presencia de otras infecciones intercurrentes, y de otros diagnósticos agregados, microorganismo(s) causante(s) de la bacteremia, evolución, causa de muerte, tipo de bacteremia (nosocomial o comunitaria), tratamiento previo y posterior al aislado clínico, y la sensibilidad antimicrobiana de los aislados clínicos.

Definiciones operacionales. *Bacteremia comunitaria:* cuando el hemocultivo fue positivo en las primeras 72 horas de hospitalización, o cuando fue positivo después de este lapso en aquellas infecciones que por su evolución natural desarrollan bacteremia tardíamente. *Bacteremia nosocomial:* cuando el episodio ocurrió después de las prime-

ras 72 horas de hospitalización y se hubiera descartado una infección en evolución; cuando el paciente había estado hospitalizado durante las dos semanas previas al evento, o bien si el paciente provenía de otro hospital o si había requerido procedimientos invasivos al momento de su internamiento. *Bacteremia primaria*: todo episodio en un paciente sin evidencia clara de una infección inmediata previa.

Significado del aislado clínico: El organismo causal de la bacteremia fue aquel aislado en uno o más frascos de hemocultivo en presencia de manifestaciones clínicas, como en el caso de los gérmenes gramnegativos o *Staphylococcus aureus*; o bien cuando dos hemocultivos tomados de sitios diferentes fueron positivos para estafilococos coagulasa negativa (ECN), *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. o *Streptococcus viridans*;¹⁷ y el paciente cursaba con fiebre, el caso fue evaluado por más de un investigador. *Infecciones concurrentes*: Se consideró como infección asociada a la bacteremia, aquella que se manifestaba de manera simultánea.

Criterios de gravedad: Se emplearon los parámetros propuestos por McCabe y Jackson,⁵ para clasificar a los pacientes de acuerdo al padecimiento subyacente; a) muy graves, aquellos pacientes con probabilidad de muerte en menos de seis meses, b) graves, aquellos con probabilidad de muerte dentro de los siguientes 4 ó 5 años y, c) delicados, aquellos con padecimientos con probabilidad de muerte en un período mayor a 5 años. Los pacientes con SIDA formaron una categoría independiente.

Criterios de letalidad: Se consideró que la muerte estaba relacionada con la infección, si el episodio de bacteremia trajo como consecuencia la insuficiencia o mayor compromiso de los órganos y sistemas del paciente, o no pudo ser resuelta con el tratamiento establecido. La muerte no relacionada se definió como aquella ocurrida después de un episodio de sepsis que fue resuelto con el esquema de antibióticos utilizado, y/o cuando fue debida a causas distintas a la infección.

Adecuación del tratamiento: Cuando se consideró justificado el tratamiento antes del aislamiento, si las manifestaciones clínicas del paciente obligaban a administrar la terapia, y posterior al mismo, si el aislado se consideraba clínicamente significativo. El tratamiento se consideró apropiado,

si cuando menos uno de los antibióticos administrados dentro de las primeras 24 horas previas al hemocultivo mostraba buena actividad antimicrobiana contra el aislado y si se administraba en dosis adecuada, por una ruta aceptable y por tiempo suficiente. Se calificaron además, los cambios apropiados al esquema inicial sobre la base de la susceptibilidad antimicrobiana del microorganismo en cuestión tanto en dosis como en espectro.

Hemocultivos. De 1981 a 1991 se tomaban dos a tres muestras de 10 ml de sangre de cada paciente, en intervalo de 30 a 60 minutos y se sembraban en frascos con 90 ml de caldo soya tripticasa (Ruiz Castañeda modificado, preparado en el laboratorio clínico). Se incubaban a 35 C por 15 días; se hacían resiembras en ciego en agar sangre de carnero, agar McConkey y agar chocolate, a las 24, 48, y 168 horas. En caso de sospecha de hongos, se sembraba en agar Saboureaud. En enero de 1992, se introdujo el instrumento BACTEC-730 (Becton Dickinson, Cockesville, MD, EE.UU.). A partir de entonces, se empleó un volumen de 5 mL de sangre por frasco de hemocultivo. Los frascos se agitaban durante 24 horas, y se conservaban 7 días. Cuando un frasco era positivo, se inoculaban alícuotas en los medios de cultivo señalados. La identificación de los aislados clínicos se hizo por métodos convencionales y la susceptibilidad antimicrobiana con API UNISCEPT (Analytab Products, Plainview, NY, EE.UU.). Análisis estadístico. Todos los posibles factores de riesgo fueron analizados utilizando medidas de tendencia central y proporciones según correspondía. Se utilizó la prueba de X para analizar las tendencias de los diferentes patógenos en el período de estudio. Se calcularon las tasas de mortalidad cruda y asociada con cada microorganismo durante todo el estudio. La asociación entre los diferentes factores de riesgo y la muerte en pacientes con bacteremia se realizó con tablas de contingencia, análisis estratificado y, finalmente, con un modelo de regresión logística univariada y multivariada.

Resultados

Datos demográficos y epidemiológicos. Durante el período de estudio, se tomaron 47,618 hemocultivos a 19,530 pacientes (2.48 frascos por paciente). Del

total de frascos procesados, 6409 (13.4%) resultaron positivos, pertenecientes a 3428 (17.6%) pacientes con evidencia clínica de bacteremia. El número promedio de bacteremias con significado clínico por año fue de 285 episodios (rango 165 a 394), seleccionamos 50 episodios (17.54%) por año, para un total de 600 casos en el período de estudio.

De los pacientes estudiados, 293 fueron mujeres (48.8%) y 307 hombres (51.2%); el promedio de edad fue de 46 ± 19.76 años, y no hubo diferencia significativa cuando se estratificó la edad y el sexo de los pacientes por año de estudio, ver cuadro I. Del total de los casos de bacteremia, 232 (38.67%) fueron comunitarias, y 368 (61.33%) nosocomiales, sin tendencia alguna durante el estudio. En 528 episodios (88%) se aisló un microorganismo, en 61(10%) se aislaron dos y en los 11 restantes (2%) tres. En el primer periodo se detectaron 211 bacteremias, 16 (7.6%) de las cuales fueron mixtas; en el segundo 193 y 16 (8.3%), respectivamente, y en el tercero 196 y 22 (11.2%), respectivamente. La proporción de episodios de bacteremia nosocomial fue 53% en el primer periodo, 46% en el segundo y 53% en el tercero. En el cuadro I, se enumeran las enfermedades subyacentes de los

pacientes estudiados sin apreciarse cambios durante el periodo de estudio, con excepción de la aparición de SIDA a partir de 1985, 15 casos en el segundo periodo, y 18 en el tercero.

Tendencia de los microorganismos aislados. En el cuadro II se muestra la frecuencia de los patógenos, donde se aprecia predominio de *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacterspp.*, entre los bacilos gramnegativos, y de ECN, enterococo y *S. aureus* entre los organismos grampositivos. La distribución de los patógenos en las bacteremias mixtas fue semejante. Cuando se analizó la tendencia del número de episodios de cada microorganismo, se observó disminución de ECN, y aumento de *Candida spp.* y enterococo ($p < 0.01$). Entre los bacilos gramnegativos, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y *Salmonella spp.* mostraron tendencia a la disminución durante el período del estudio. *P. aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* mostraron tendencia al aumento, sin valor estadístico significativo. Se observó predominio de *Salmonella spp.* y *S. pneumoniae* entre las bacteremias comunitarias y de otros bacilos gramnegativos y ECN entre las nosocomiales, (cuadro III).

Cuadro I. Datos demográficos y enfermedades subyacentes de 600 pacientes con bacteremia seleccionados al azar INCMNSZ

Característica	81-84	85-88	89-92	Global
Masculino n (%)	108(51.2)	97(50.3)	102(52)	307(51.2)
Femenino n (%)	103(48.8)	96(49.7)	94(48)	293(48.8)
Edad (Promedio $\pm$ SD)	47.2 ± 19.28	46.87 ± 20.83	43.79 ± 19.19	45.95 ± 19.76
Días estancia (Promedio $\pm$ SD)	31.51 ± 31.14	32.66 ± 41.04	34.58 ± 43.99	32.9 ± 38.72
Enfermedad motivo de ingreso				
Páncreas y vía biliar	11(5.4)	20(10.4)	17(8.7)	48(8.1)
Renal y tracto genitourinario	18(8.9)	10(5.2)	8(4.0)	36(6.0)
Cirrosis y tracto gastrointestinal	45(22.3)	20(10.4)	33(16.8)	98(16.5)
Diabetes mellitus	42(20.8)	36(18.7)	25(12.7)	103(17.4)
Neoplasias hemáticas	14(6.9)	23(11.9)	22(11.2)	59(10.0)
Cardiovascular	8(3.9)	9(4.7)	2(1.0)	19(3.2)
Neoplasias Sólidas	15(7.4)	26(13.5)	29(14.8)	70(11.9)
Padecimientos Infecciosos*	12(5.9)	18(9.3) [15]	23(11.7)[18]	53(8.9)[33]
Reumáticas	15(7.4)	12(6.2)	22(11.2)	49(8.3)
Hemáticas no neoplásicas	9(4.4)	8(4.1)	9(4.6)	26(4.4)
Endocrinas (No DM)	3(1.5)	4(2.0)	3(1.5)	10(1.6)
Otras**	10(4.9)	7(3.6)	3(1.5)	20(3.35)

*Infecciosas: osteomielitis, celulitis, neumonía, fiebre tifoidea, fiebre de estudio y/o de origen desconocido, sepsis intra-abdominal, peritonitis bacteriana espontánea, tuberculosis, abscesos, meningitis, choque séptico, peritonitis por catéter de Tenckhoff, fascitis y gangrena de Fournier, brucelosis, paludismo, bacteremias y (SIDA)

**Otras: eclampsia, quiste de ovario roto, politraumatizado, intoxicación digitalica, etc.

Cuadro II. Frecuencia los microorganismos aislados en bacteremias por período

Microorganismo	81-84		85-88		89-92		Global	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
<i>Escherichia coli</i>	61	26	63	29	53	23	177	26
Estafilococo Coag. Neg.	55	23	37	17	24	10.5*	116	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	7.6	18	8.5	20	8.8	56	8
<i>Klebsiella</i> spp	15	6	19	9	19	8.3	53	7.8
<i>Enterobacter</i> spp	24	10	11	5	15	6.6	50	7.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	4.2	9	4	16	7	35	5.1
<i>Salmonella</i> spp	21(9)*****	8.8	16(6)	7 8(4)	3.4	45	6.6	
<i>Serratia</i> spp	10	5	9	4	3	1.3	22	3.2
<i>Enterococcus</i> spp	2	0.8	10	4.5	10	4.3*	22	3.2
Otras enterobacterias**	5	11	4	21				
Otros bacilos gramnegativos ***	5		3		15		23	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2		2		8		12	
Estreptococos b-hemolíticos	3		2		5		10	
Otros grampositivos ****	8		3		3		14	
<i>Candida</i> spp	—	—	5	2	15	6.5*	20	3
Otros*****	1		1		1			

* χ^2 de tendencia; $p < 0.01$ para todas las comparaciones.

** Incluye: *Citrobacter* spp, *Shigella* spp, *Morganella* spp, *Proteus* spp, *Providencias*;

*** *Aeromonas* spp., *Stenotrophomonas* spp, *Acinetobacter* spp;

**** *Micrococcus* spp, y *Streptococcus viridans*;

***** Números entre paréntesis son los casos de *S. typhi*;

***** *Clostridium*, *Bacteroides* y *Cryptococcus*.

Cuadro III. Distribución de microorganismos causales de bacteremia monomicrobiana de acuerdo con su origen

Nombre	Comunitaria		Nosocomial		Totales	X2	Valor de P
	N	%	n	%			
<i>Salmonella</i> spp.	24	96.0	1	4.0	25	36.15	0.000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	100.0	0	0.0	10	16.13	0.000
<i>Enterococcus</i> spp.	4	11.43	31	88.57	35	11.62	0.000
<i>Enterobacter</i> spp.	4	11.43	31	88.57	35	11.62	0.000
Estafilococo coagulasa negativo	26	24.30	81	75.7	107	11.33	0.000
<i>Serratia</i> spp.	0	0.0	15	100.0	15	9.70	0.002
<i>Escherichia coli</i>	77	46.67	88	53.33	165	6.14	0.010
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	18.75	26	81.25	32	5.65	0.010
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0.0	7	100.0	7	4.46	0.030
<i>Klebsiella</i> spp.	12	26.09	34	73.90	46	3.32	0.068
<i>Candida</i> spp.	3	21.43	11	78.57	14	1.79	0.180
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	27.27	8	72.73	11	0.61	0.430
<i>Proteus</i> spp.	1	25.0	3	75.0	4	0.31	0.570
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	36.54	33	63.46	52	0.10	0.740

Cuadro IV. Distribución de pacientes muertos por período de estudio y clasificación de la gravedad de su padecimiento de base

Clasificación de los pacientes	Primer período		Segundo período		Tercer período	
Muy grave	21	35.6	23	42	22	41.5
Grave	33	55.9	18	32.7	22	41.5
Delicado	5	8.4	7	12.7	6	9.4
SIDA	0	0	7	12.7	4	7.5
Total	59		55		54	

* χ^2 de tendencia; $p > 0.05$.

Factores de riesgo asociados a mortalidad. No se observó diferencia entre el número de pacientes que requirieron cirugía durante el estudio, 89 (42.2%) en el primer periodo, 90 (46%) en el segundo y 85 (43%) en el tercero. La mortalidad no se asoció con el género del paciente [RM 1.22(0.85-1.74)] ó con su edad [RM 1.00(0.99-1.01)]. La mortalidad cruda fue del 28% (168 pacientes), sin diferencias en el tiempo, (Cuadro IV). La tasa de mortalidad cruda en los casos de bacteremia monomicrobiana fue de 26.7% (141 pacientes), en los casos con dos organismos 34.4% (21 pacientes), y en aquellos con tres organismos, 54.5% (6 casos). La mortalidad cruda de las bacteremias nosocomiales fue de 70.8% [RM 1.76 (1.20- 2.59)], y de las bacteremias comunitarias de 29.2%, lo cual indica una mortalidad atribuible a la bacteremia nosocomial del 41.6%. De 97 pacientes con bacteremia primaria nosocomial 38 (39.2%) murieron, en contraste con 12 de 53 (22%) casos de bacteremia primaria comunitaria. En el primer periodo murieron 59 (29.5%) pacientes en total, en el segundo 55 (27.5%), y en el tercero 54 (27%), (Cuadro IV). No se observó diferencia significativa en la tasa de

mortalidad entre los grupos de pacientes con enfermedades muy graves y graves, aunque la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con enfermedades delicadas fue menor durante todo el estudio.

Los factores de riesgo de muerte asociados a la bacteremia, al momento del ingreso al hospital fueron las enfermedades cardiovasculares, la cirrosis hepática, y las enfermedades graves del tracto gastrointestinal (Cuadro V). Entre los pacientes que fallecieron, las siguientes infecciones concurrentes fueron las más comunes: sepsis (mortalidad de 74.4%), neumonía (38.7%), sepsis abdominal (20.8%), peritonitis (7.2%), meningitis (4.2%) y diarrea (2.4%). La neumonía nosocomial y la estancia en la UTI se asociaron con riesgo elevado de muerte [RM 3.9(2.44-6.22), RM 4.3(2.45-7.62), respectivamente].

Los procedimientos invasivos y otras condiciones habituales en el hospital tuvieron valor estadísticamente significativo como factores de riesgo de muerte (Cuadro VI). Las condiciones de mayor riesgo fueron el catéter tipo Swan-Ganz RM, la estancia en la UTI, la traqueotomía, y la coexistencia de neumonía. Los pacientes con bacteremia primaria nosocomial tuvie-

Cuadro V. Enfermedad subyacente e infecciones acompañantes al ingreso del paciente como factores de riesgo de muerte asociados a bacteremia mono microbiana

Tipo de patología y condición asociada	Vivos		Muertos		Razón de Momios*	IC** 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
Cardiovascular	5	1.18	11	6.59	5.880769	2.01-17-.19	0.001
Enfermedad valvular	8	1.86	8	4.76	2.637500	0.97-7.19	0.057
Cirrosis hepática	8	1.86	16	9.52	5.552632	2.32-13.23	0.000
Tracto gastrointestinal	17	4.03	17	10.18	2.700000	1.34-5.42	0.005
Neoplasias hemáticas	42	9.95	24	14.37	1.518482	0.88-2.59	0.127
Enfermedades reumáticas	33	7.82	15	8.98	1.163278	0.61-2.20	0.642
Otras hemáticas	16	3.79	6	3.59	0.945652	0.36-2.45	0.909
Infecciosas	46	10.90	15	8.98	0.806636	0.43-1.48	0.492
Páncreas y vía biliar	32	7.58	7	4.19	0.533203	0.23-1.23	0.141
Diabetes mellitus	83	19.67	19	11.38	0.524340	0.30-0.89	0.018
Neoplasias sólidas	55	13.03	12	7.19	0.516598	0.26-0.99	0.047
Tracto genitourinario	32	7.58	2	1.20	0.1477273	0.03-0.62	0.009
Diarrea	1	0.23	4	2.38	10.463410	1.16-94.30	0.036
Sepsis	105	24.42	125	74.40	8.997785	5.96-13.56	0.000
Meningitis	3	0.70	7	4.17	6.188406	1.58-24.22	0.009
Neumonía	56	13.02	65	38.69	4.214632	2.77-6.40	0.000
Sepsis abdominal	42	9.77	35	20.83	2.431078	1.48-3.96	0.000
Peritonitis	14	3.26	12	7.14	2.285714	1.03-5.04	0.041
Bacteriana espontánea	3	0.70	4	2.38	3.471545	0.76-15.67	0.106
Úlceras de decúbito	5	1.16	4	2.38	2.073171	0.54-7.81	0.282
infección pélvica	5	1.16	2	1.19	1.024096	0.19-5.33	0.977
Infección de catéter	19	4.42	5	2.98	0.663545	0.24-1.80	0.422
Infección urinaria	145	33.72	40	23.81	0.614224	0.40-0.92	0.019

*Análisis de regresión logística univariada

** Intervalo de confianza al 95%.

Cuadro VI. Procedimientos invasivos y otros factores de riesgo de muerte asociados a bacteremia monomicrobiana

Procedimientos y otros factores de Riesgo	Vivos		Muertos		Razón de momios*	IC** 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
Traqueotomía	6	1.40	10	5.95	4.472574	1.59-12.50	0.004
Endoscopia de tubo digestivo alto	96	22.38	51	30.36	1.512019	1.01-2.25	0.043
Sonda nasogástrica	12	2.80	10	5.95	2.199367	0.93-5.19	0.072
Catéter de Swan-Ganz	1	0.23	8	4.76	21.450000	2.66-172.85	0.004
Colocación de catéter en quirófano	6	1.40	7	4.17	3.072464	1.01-9.28	0.047
Catéter para nutrición parenteral	41	9.53	33	19.64	2.319241	1.40-3.81	0.000
Catéter de presión venosa central	292	67.91	133	79.17	1.795890	1.17-2.74	0.000
Cateterismo vesical a permanencia	88	20.47	76	45.24	3.210474	2.18-4.71	0.000
Cateterismo vesical más IVU	34	7.91	23	13.69	1.847465	1.05-3.24	0.032
Estancia en terapia intensiva	69	16.05	79	47.02	4.644000	3.12-6.91	0.000
Bacteremia nosocomial	249	57.91	119	70.83	1.765347	1.20-2.59	0.004
Bacteremia primaria nosocomial	59	13.72	38	22.62	1.838070	1.16-2.89	0.009
Bact. Primaria nosocomial + catéter	49	11.40	33	19.64	1.900680	1.17-3.08	0.009
Con neumonía nosocomial	40	9.30	48	28.57	3.900000	2.44-6.22	0.000
Con neumonía nosocomial y Estancia en terapia intensiva	23	5.35	33	19.64	4.325604	2.45-7.62	0.000

* Análisis de regresión logística univariada.

** Intervalo de confianza al 95%. Sonda vesical. Infección urinaria nosocomial en presencia de sonda de vesical. Bacteremia primaria nosocomial en presencia de catéter de presión venosa central.

Cuadro VII. Riesgo de muerte asociado a microorganismos aislados en las bacteremias monobacterianas

Nombre	Vivos		Muertos		Razón de Momios*	IC** 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
<i>Serratia spp.</i>	6	1.40	9	5.36	4.000000	1.41-11.41	0.010
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	4.19	14	8.33	2.080808	1.01-4.28	0.047*
<i>Candida spp.</i>	7	1.63	7	4.17	2.627329	0.90-7.60	0.075
<i>Escherichia coli</i>	112	26.05	52	30.95	1.272783	0.86-1.88	0.227
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	8.14	17	10.12	1.270577	0.69-2.33	0.441
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	1.63	3	1.79	1.098701	0.28-4.29	0.892
<i>Enterobacter spp.</i>	25	5.81	10	5.95	1.025316	0.48-2.18	0.948
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	1.16	2	1.19	1.024096	0.19-5.33	0.977
<i>Proteus spp.</i>	3	0.70	1	0.60	0.852295	0.08-8.25	0.890
<i>Salmonella spp.</i>	19	4.42	6	3.57	0.801169	0.31-2.04	0.642
<i>Enterococcus spp.</i>	13	3.02	4	2.38	0.782364	0.25-2.43	0.672
<i>Estafilococo Coag. Neg.</i>	83	19.30	24	14.29	0.696787	0.42-1.14	0.152
<i>Klebsiellas pp.</i>	36	8.37	10	5.95	0.692686	0.33-1.42	0.321
<i>Acinetobacter spp.</i>	8	1.86	2	1.19	0.635542	0.13-3.02	0.569

* Análisis de regresión logística univariada.

** Intervalo de confianza al 95%.

ron mayor riesgo de muerte, y cuando además tenían un catéter de presión venosa central aumentaba significativamente el riesgo (Cuadro VI).

En el cuadro VII se observa la frecuencia de muerte en relación con los microorganismos aislados; *Serratia spp.*, *P. aeruginosa* y *Candida spp.* fueron los patógenos con mayor mortalidad. Nueve de los 48 (18.7%) *S. aureus* aislados fueron resistentes a meticilina, y solamente uno de los pacientes falleció. En la figura 1, se observa que el 25% de los episodios de muerte ocurrieron durante los tres

primeros días después del aislamiento del microorganismo causante de la bacteremia, 50% durante los primeros 10 días, 75% durante los primeros 16 días, y el 95% para el día 50, sin relación con el tipo u origen de la bacteremia. Después del análisis multivariado, los factores de riesgo de muerte más importantes (Cuadro VIII) fueron: la enfermedad valvular cardíaca, la cirrosis hepática, la estancia en la UTI, la aparición de sepsis o de neumonía.

No se observó asociación entre la mortalidad (Cuadro IX) y el uso, espectro, duración y dosis de

Cuadro VIII. Factores de riesgo y protección que influyeron en la mortalidad atribuible a la bacteremia definidos por análisis multivariado

Evento	Razón de momios	IC 95%	P
Días de estancia hospitalaria	0.975	0.965-0.985	0.000
Enfermedad valvular cardíaca	43.906	6.715-287.049	0.000
Cirrosis hepática	6.6634	3.422-12.862	0.000
Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	5.533	3.093-9.862	0.000
Infección de vías urinarias	0.449	0.262-0.77	0.004
Endocarditis	0.009	0.0005-0.171	0.002
Sepsis	9.61	5.692-16.224	0.000
Neumonía	2.814	1.583-5.001	0.000
Otros	0.968	0.947-0.989	0.003

Cuadro IX. Tratamiento antimicrobiano analizado como factor de riesgo de muerte en los episodios de bacteremia

Parámetro (n)	Vivos		Muertos		Razón de momios*	IC** 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
Uso inadecuado del antibiótico previo al aislamiento (600)	44	10.23	18	10.71	1.052727	0.58-1.88	0.862
Espectro inadecuado previo al aislamiento (394)	73	25.70	29	26.61	1.047774	0.63-1.72	0.855
Dosis inadecuada previa al aislamiento (333)	11	4.62	2	2.13	0.448616	0.09-2.06	0.303
Uso inadecuado del antibiótico posterior al aislamiento (582)	81	19.42	31	18.90	0.966861	0.61-1.53	0.886
Espectro inadecuado posterior al aislamiento (483)	134	38.40	53	39.85	1.062966	0.70-1.59	0.770
Duración del tratamiento (339)	39	12.19	3	15.79	1.350962	0.37-4.84	0.645
Dosis posterior al aislamiento (422)	32	10.26	9	8.18	0.779703	0.35-1.69	0.528

(n) número de casos evaluados.

* Análisis de regresión logística univariada

** Intervalo de confianza al 95%

los antibióticos utilizados, antes o después del aislamiento del microorganismo. Al analizar los parámetros de tratamiento observamos que en aquellas bacteremias de tipo nosocomial, el uso del antibiótico, el espectro del mismo y la dosis del fármaco utilizado, previo al diagnóstico etiológico, presentaron una tendencia hacia la mejoría a través del estudio (datos no presentados). En lo que respecta al tratamiento posterior al aislamiento, solo el espectro y la dosis utilizada presentaron tendencias hacia la mejor aplicación (datos no presentados). En las bacteremias comunitarias, observamos que la dosis utilizada presentó una tendencia a la mejoría a través del tiempo del estudio (datos no presentados). En cuanto al tratamiento después del diagnóstico etiológico, solo la

dosis utilizada presentó una franca tendencia a la mejoría con una diferencia estadística significativa (datos no presentados).

Discusión

Los hallazgos más relevantes de este estudio son los siguientes: Primero, un incremento notable del número de bacteremias por microorganismos denominados terciarios como enterococo, *S. maltophilia* y *Candida* spp. y de otros microorganismos, clásicamente, de predominio nosocomial como *P. aeruginosa*. Segundo, la tasa de mortalidad asociada a la bacteremia no ha sido modificada de manera substancial durante el lapso del

estudio a pesar de contar con mejores elementos para el diagnóstico y mejores antibióticos para el tratamiento, así como del conocimiento casi enciclopédico del entorno nosocomial. El método diagnóstico de la infección hematógena es el hemocultivo cuyo resultado ayuda a dirigir acertadamente el tratamiento.^{18,19,20} En este estudio, se tomaron 2.5 hemocultivos en promedio a cada paciente, número suficiente para definir el diagnóstico de una infección hematógena.^{21,22,23} Asimismo, el 13.4% de los frascos de hemocultivo resultó positivo, lo que correspondió al 18% de los pacientes a quienes se les practicaron, es así que el diagnóstico de bacteremia fue corroborado en uno de cada seis pacientes con fiebre, lo cual sugiere una buena sospecha diagnóstica.^{21,22,23}

En la década de los sesenta se describieron las primeras series de bacteremias demostrando su gran letalidad, hasta del 40%.^{5,24} Desde entonces, se considera la bacteremia como una verdadera emergencia médica. Desde hace más de 30 años, en México, se han descrito varias series de pacientes con bacteremia. Heredia¹³ informó de 112 niños con sepsis por estafilococo con mortalidad del 82%. Larracilla confirmó la ventaja de los hemocultivos en el diagnóstico de la sepsis.¹⁵ Vargas-Origel informó acerca de la inespecificidad del estudio de la citología hemática en neonatos con sepsis documentada microbiológicamente.²⁵ Pezzarossi reportó bacteremia en el 25% de los pacientes con catéter subclavio para hemodiálisis, con predominio de ECN.²⁶ Zaidi¹⁶ informó de un brote de meningitis y bacteremia por *S. marcescens* con una tasa de mortalidad del 69%. Volkow¹⁷ describió un brote de bacteremias por *S. marcescens* en pacientes de una UTI, después del terremoto de 1985, probablemente como consecuencia de la relajación de las medidas de control de infecciones.

En estudios previos se ha observado que las bacteremias por gramnegativos ocupaban un lugar preponderante, con un claro predominio de *E. coli*. Sin embargo, recientemente, se ha observado un incremento de los cocos grampositivos,^{27,28} particularmente entre las bacteremias nosocomiales,^{29,30} y en especial *S. aureus* resistente a meticilina, tanto en hospitales extranjeros,^{31,32} como mexicanos.^{33,34} Llama la atención que, durante el período de estudio, no se observó modificación de la frecuencia de *S. aureus* y la mortalidad cruda fue del 29.5%. En la literatura médica se ha descrito

que la mortalidad asociada a este microorganismo varia entre el 24% y el 49%, ello guarda relación estrecha con el sitio de infección involucrado.^{7,8} En este estudio, observamos una tasa de mortalidad más elevada entre los casos con infección intravascular que en los pacientes con infecciones de otros sitios anatómicos.

Se ha observado que el ECN permanece como un patógeno importante entre los pacientes de hospitales norteamericanos^{35,36} y con franca disminución entre los pacientes de hospitales europeos.³⁷ Los resultados de este estudio parecen ser semejantes a la tendencia europea; esta disminución pudiera ser consecuencia del programa estricto de vigilancia y de control de infecciones nosocomiales desde 1984, así como del control razonable del uso de antibióticos de espectro amplio desde 1986. El enterococo apareció como causa importante de bacteremia en esta institución desde 1984, posteriormente se ha observado una franca tendencia al incremento, debido quizás al uso "excesivo" de cefalosporinas,³⁸ y quinolonas, como ha ocurrido en otras instituciones,³⁹ aun cuando seguramente influye también un mejor conocimiento del rol patogénico de este microorganismo.^{40,41}

Entre los bacilos gramnegativos, *Enterobacter* *Serratia* presentaron una tendencia a la disminución durante el lapso de estudio; no obstante, se observó un riesgo elevado de muerte entre los casos con bacteremia por *Serratia* spp. (RM 4, 1C95% 1.41-11.41). Dado que la mayoría de las bacteremias por estos patógenos son de tipo nosocomial se ha observado una mortalidad elevada, hasta del 60% en el caso de *Serratia*; además este microorganismo habitualmente muestra un perfil de multiresistencia.^{30,38} En el caso de *Salmonella* spp., la tendencia fue hacia la disminución hasta 1989, seguido de un ligero incremento entre 1990 y 1992, en relación con las infecciones en pacientes con SIDA. En este estudio, ningún paciente con bacteremia por *S. typhi* falleció, no obstante que la enfermedad de base suele ser el factor de riesgo de muerte importante.^{4,5,42,43} *P. aeruginosa* mostró una mortalidad elevada asociada, como ha sido reportado extensamente en la literatura médica;^{32,44} uno de los factores de riesgo importantes en este tipo de bacteremias parece ser la procedencia pulmonar como reportamos recientemente.⁴⁵ Las bacteremias por este microorganismo fueron predominantemente nosoco-

miales (82%) y polimicrobianas en un buen número de casos. Este mismo patrón fue observado entre los casos de bacteremia por *S. maltophilia*.⁴⁶

Candida spp., es otro ejemplo claro de organismos cuya frecuencia ha aumentado de manera importante en muchos hospitales de tercer nivel^{47,48} durante la última década, sobre todo en aquellos pacientes con padecimientos de alto riesgo.⁴⁹ En este estudio, observamos tendencia al aumento en la frecuencia, un hallazgo semejante ha sido informado recientemente por otros investigadores mexicanos.⁵⁰

La mortalidad cruda no cambió durante el estudio, sin embargo al analizar la sobrevida global, observamos que aproximadamente el 50% de los casos de muerte ocurrió durante los primeros 10 días de hospitalización (Figura 1). Ello sugiere que la bacteremia fue lo suficientemente grave para provocar la muerte en estos pacientes, independientemente de cualquier otro factor de riesgo. Uno de los factores determinantes en la sobrevida es terapia empírica de antibióticos durante los primeros 5 días después del diagnóstico,^{38,43} En este estudio observamos mayor mortalidad en los casos con bacteremia polimicrobiana en comparación con los de bacteremia monomicrobiana^{2,51,52} y en la bacteremia nosocomial, cuya mortalidad atribuible fue del 41.6%, condición grave destacada recientemente por Wenzel en el IV Congreso Decenal sobre Infecciones Nosocomiales realizado en Atlanta.⁵³

Gráfica 1. Sobrevida en pacientes con bacteremia

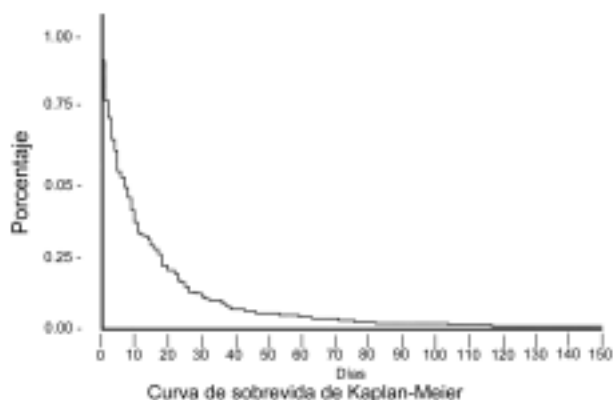


Figura 1. Se describe el comportamiento de los pacientes con bacteremia que murieron durante su hospitalización. La mitad de las muertes ocurrió durante los primeros 10 días y el 75% durante las primeras dos semanas.

Los pacientes con enfermedad subyacente grave (rápidamente o finalmente fatales, según la clasificación de McCabe) tienen riesgo de muerte 4 a 5 veces mayor que los pacientes con enfermedades no fatales.^{54,55} De los procedimientos quirúrgicos, únicamente la traqueotomía mostró asociación con muerte, probablemente como factor de riesgo adicional dado que muchos de estos pacientes cursaban con intubación, ventilación asistida y neumonía. Se observó una tasa de mortalidad más elevada en los pacientes con bacteremia nosocomial que en aquellos con bacteremia comunitaria, ello probablemente sea secundario a que los pacientes hospitalizados se encuentran más graves o bien son infectados por microorganismos más resistentes a antibióticos, lo cual dificulta enormemente el tratamiento, en especial en aquellas bacteremias adquiridas en las UTI.^{56,57,58,59} Asimismo, es importante remarcar que la infección de vías urinarias y la endocarditis presentaron valores de protección después del análisis multivariado, lo cual sugiere una sospecha diagnóstica elevada y seguramente inicio de tratamiento en forma temprana.

Nuestros resultados sugieren una tendencia a la mejoría en cuanto a la indicación, el espectro y la dosificación de los antibióticos utilizados en los pacientes con bacteremia nosocomial. En contraste, en los pacientes con bacteremia comunitaria se observó esta tendencia únicamente en la dosificación del antibiótico. Varios investigadores han reportado que el uso inadecuado de antibióticos en el tratamiento de la bacteremia nosocomial alcanza proporciones tan elevadas como el 22 al 64%.^{12,44,60} Sin embargo, cabe señalar que no existen definiciones uniformes en cuanto al uso inapropiado de antibióticos y por ello la comparación suele ser difícil e injusta.

En conclusión, la bacteremia ha jugado un papel importante en la probabilidad de muerte entre los pacientes durante la primera semana del evento, como ha sido descrito por otros autores, sin que pudiera modificarse substancialmente la tasa de muerte sólo con medidas terapéuticas; ello podría mejorarse con medidas eficaces de vigilancia y control de infecciones, para disminuir las infecciones susceptibles de prevención. Por ello se debe reforzar la sospecha diagnóstica de gérmenes vinculados con mortalidad elevada, el empleo de

antibióticos potentes y de espectro amplio como terapia empírica en pacientes de riesgo y el reconocimiento del riesgo inherente a los procedimientos invasivos. Los esfuerzos de control de factores asociados a bacteremia tienen como finalidad disminuir la incidencia de complicaciones secundarias a sepsis por ejemplo: la insuficiencia renal, la hospitalización prolongada y la muerte.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. José Ruiloba Benítez por su invaluable revisión del manuscrito.

Referencias

1. **Kumate J, Gutiérrez O, Muñoz O, Santos-Preciado JI.** Manual de infectología clínica. 15a Ed. Sepsis. Capítulo 71. Méndez Editores, México, D.F. 1998:635-45.
2. **Young LS.** Sepsis syndrome En: Mandell GL, Bennett JE, y Dolin R, Ed. Mandell, Douglas y Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4ª Ed. Churchill Livingstone, Nueva York, EE.UU. 1995:690-705.
3. **Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA.** The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
4. **Roberts FJ, Geere IW, Coldman A.** A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:34-46.
5. **McCabe WR, Jackson GO.** Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962;110:847-855.
6. **Uzun Ö, Erdal Adalin H, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms. Evaluation of 448 episodes in Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
7. **Miller PJ, Wenzel RP.** Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. *J Infect Dis* 1987;156:471-7.
8. **Jamulitrat S, Melmavin U, Thongpiyapoom S.** Factors affecting mortality outcome and risk of developing nosocomial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:163-70.
9. **Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP.** Quality standard for the treatment of bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:189-92.
10. **Freud MA, Vosti KL.** The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1968;121:418-23.
11. **Ehni WF, Reller LB, Ellison III RT.** Bacteremia in granulocytopenic patients in a tertiary-care general hospital. *Rev Infect- Dis* 1991;13:613-9.
12. **Castle M, Wilfert CM, Cate TR, Osterhou R.** Antibiotic use at Duke University Medical Center. *JAMA* 1977;237:2819-22.
13. **Heredia A, Benavides L, López JG.** Septicemia por estafilococo. Estudio de 102 casos observados en el Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 1961;18:585-97.
14. **Zaidi M, Sifuentes J, Bobadilla M, Moncada D, Ponce de Leon S.** Epidemic of *Serratia marcescens* bacteremia and meningitis in a neonatal unit in Mexico City. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;10:14-20.
15. **Volkow-Fernández P, Ponce de León-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Calva-Mercado JJ, Ruiz-Palacios GM, Cerbón MA.** Brote epidémico de bacteremias primarias por *Serratia marcescens* en una unidad de terapia intensiva. *Salud Publica Méx.* 1993;35:440-7.
16. **Ponce de León S, Riveral I, Romero C, Ortiz R, Sánchez-Mejorada O.** Los factores de riesgo de las bacteremias primarias: estudio de casos y controles. *Gac Med Mex.* 1994;130:368-72.
17. **Woods OL, Washington JA 2d.** The clinician and the microbiology laboratory. En: Mandell GL, Bennett JE, y Dolin R, Ed. Mandell, Douglas y Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4ª Ed. Churchill Livingstone, Nueva York, EE.UU. 1995:169-198.
18. **Washington JA 2d.** Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975;50:91-8.
19. **Lorian V, Amaral L.** Predictive value of blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;293-94.
20. **Washington JA II.** An international multicenter study of blood culture practices. The International Collaborative Blood Culture Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:1115-28.
21. **Aronson MD, Bor DH.** Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987;106:246-53.
22. **Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH.** Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990;113:495-500.
23. **Mermel LA, Maki DG.** Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993;119:270-2.
24. **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;48:307-32.
25. **Vargas-Origel A, Mercado-Arellano A, Robalino-Patiño A, Jasso-Outierrez L.** Alteraciones leucocitarias en septicemia neonatal. *Gac Med Méx.* 1986;122:251-4.
26. **Pezzarossi HE, Ponce de Leon S, Calva JJ, Lazo de la Vega SA, Ruiz-Palacios GM.** High incidence of subclavian dialysis catheter-related bacteremias. *Infect Control* 1986;7:596-9.
27. **Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Oranena A, Gudiol F.** Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-6.
28. **Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F.** Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care

- Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
29. **Ponce de León S, Ponce de León S, Ruiz Palacios O, Gutiérrez R.** Infecciones nosocomiales: descripción del problema en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y en México. *Salud Publica Méx.* 1986;28:29-36.
30. **Mizushima Y, Hirata H, Kawasaki A, Oosaki R, Ohta T, Hoshino K, Kashii T, Takashima A, Kobayashi M.** Clinical analysis of cancer patients with bacteremia for the past ten years (1982-1991). *Anticancer Res* 1992;12:1301-5.
31. **Xin J, Xiang Y, Zhang J.** (Changes in patterns and resistances of bacteria from 731 patients with bacteremia in 11 years). *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1997;77:332-5.
32. **Mizushima Y, Li H, Yoshida I, Sassa K, Hamazaki T, Kobayashi M.** Nosocomial septicemias due to methicillin-resistant staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in a university hospital over a 12-year period—the same intractable infections. *Infection* 1996;24:238-41.
33. **Giraud MC, Calva JJ, Huazano F, Ponce de León S, Ruiz-Palacios O.** Patrón de susceptibilidad a 19 antibióticos de bacterias aisladas en hemocultivos en un hospital de referencia de la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1986;38:7-14.
34. **Alpuche-Aranda C, Avila-Figueroa C, Espinosa-de-los-Monteros L, Gómez-Barreto D, Santos-Preciado JI.** Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de Staphylococcus aureus en un hospital pediátrico: prevalencia de resistencia a meticilina. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 1989;46:700-4.
35. **Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP.** Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
36. **Pittet D, Wenzel R.** Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177-84.
37. **Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D.** Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:581-9.
38. **Sifuentes-Osornio J, Macias A, Amieva RI, Ramos A, Ruiz-Palacios GM.** Intravenous ciprofloxacin and ceftazidime in serious infections. A prospective, controlled clinical trial with third party blinding. *Am J Med* 1989;87(Suppl. 5A):202-5.
39. **McGowan JE Jr.** Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(suppl 3):5357-70.
40. **Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD.** Enterococcal bacteremia: To treat or not to treat, a Reappraisal. *Rev Infect Dis* 1991;13:600-5.
41. **Maki DG, Agger WA.** Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis and management. *Medicine* 1988;67:248-69.
42. **Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL, Casabar E, Smith MD, Lawrenz CA, Spitznagel E.** Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med* 1989;87:253-59.
43. **Bone RC.** Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:57-68.
44. **Bodey GP, Jadeja L, Elting L.** Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985;145:1621-9.
45. **Sifuentes-Osornio J, Gonzalez R, Ponce de León A, Guerrero ML.** Epidemiology and prognosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a tertiary-care center in Mexico City. *Rev Invest Clin* 1998;50(5):383-388.
46. **Morrison AI Jr, Hoffmann KK, Wenzel RP.** Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial Pseudomonas maltophilia in a university hospital. *J Clin Microbiol* 1986;24:52-5.
47. **Singer C, Kaplan MH, Armstrong D.** Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease: a study of 364 cases. *Am J Med* 1977;62:731-42.
48. **Harvey RL, Myers JP.** Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. *Arch Intern Med* 1987;147:2117-20.
49. **Bryce EA, Roberts FJ, Sekhon AS, Coldman AJ.** Yeast in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:233-37.
50. **Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobigrot-Kleinman D, Santos JI.** Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res* 1997;28:229-32.
51. **McGowan JE Jr.** Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(suppl 3):5357-70.
52. **Maki DG.** Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. *Am J Med* 1981;70:719-32.
53. <http://www.medscape.com/medscape/CNO/2000/NHAI/NHAI-03.html>.
54. **Freud MA, Vosti KL.** The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1968;121:418-23.
55. **Bryan CS, Reynolds KL, Metzger WT.** Bacteremia in diabetic patients: comparison of incidence and mortality with nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1985;8:244-9.
56. **Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolon AL, Vázquez O, Sanchez M, Calva JJ, Ponce-de-Leon-Rosales S.** Antibiotic resistance and risk factors for mortality in four intensive care units in Mexico. Submitted for publication.
57. **Rangel Frausto MS.** Análisis epidemiológico, microbiológico y molecular de la resistencia de los bacilos gramnegativos causantes de infecciones nosocomiales en un hospital de tercer nivel del sistema de salud mexicano. Maestría en Ciencias Médicas. Programa Universitario de Investigación en Salud, Escuela de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Mayo 1992.
58. **Maarke M, Ibelings S, Bruining HA.** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: acquisition and risk factors of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998;164:411-418.
59. **Cotterno LO, Wey S, Castelo A.** Risk factors for mortality in Staphylococcus aureus bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:32-37.
60. **Maki DG, Schuna AA.** A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978;275:271-82.