



**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA**  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

“PREVALENCIA DE FARMACORRESISTENCIA Y SENSIBILIDAD  
ANTIMICRÓBIANA EN PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE  
TERAPIA INTENSIVA EN UN HOSPITAL PRIVADO EN PUEBLA DURANTE  
2017 – 2019”

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requisitos para obtener el grado  
de licenciada en Médico Cirujano

**PRESENTA**

Vanessa Pamela Domínguez Barbosa.  
Estudiante de la Licenciatura Médico Cirujano.  
ID: 152194

**Director(es):**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Anthon Méndez', is written over a circular stamp.

Dr. Francisco Javier Anthon Méndez

**DIRECTOR EXPERTO**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Mares Morales', is written over a circular stamp.

Dr. Roberto Carlos Mares Morales

**DIRECTOR INTERNO**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Pérez Cortés', is written over a circular stamp.

Dr. Erwin Josuán Pérez Cortés

**CODIRECTOR**

Otoño 2021

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al concluir esta etapa, primero que nada, quiero agradecer a mi Familia por todo el apoyo brindado a lo largo de este trayecto, no solo Universitario, si no en cuanto a crecimiento personal. Gracias a mis Padres por esta gran oportunidad y por todo su apoyo durante estos 6 largos años de carrera.

Agradezco igualmente a mis Directores, no solo por la ayuda para la realización de este proyecto de Investigación, sino también por ser un pilar importante en mi desarrollo académico y profesional. Gracias por su guía, su tiempo y su esfuerzo para transmitir sus conocimientos.

Agradezco finalmente a mi Universidad, mi alma mater y al resto del profesorado, por las herramientas brindadas para mi formación y la culminación de mis estudios de manera exitosa.

## ABREVIATURAS.

<b>SIRS</b>	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
<b>CARS</b>	Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria
<b>MARS</b>	Síndrome de Respuesta Antagónica Mixta
<b>min</b>	Minuto
<b>TLR</b>	Receptor de tipo Toll
<b>SOFA</b>	Evaluación de fallo orgánico secuencial
<b>IRAS</b>	Infecciones respiratorias agudas infecciones
<b>EDAS</b>	enfermedades gastrointestinales/diarreicas agudas
<b>RAM</b>	Resistencia a los antimicrobianos
<b>PUCRA</b>	Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana
<b>PAMPs</b>	Patrones moleculares asociados a patógenos
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>CDC</b>	Center for Disease Control
<b>CONAMED</b>	Comisión Nacional de Arbitraje Médico
<b>OMS</b>	Organizacion Mundial de la Salud
<b>GLASS</b>	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System

## **DIRECTORES.**

### **Dr. Francisco Javier Anthon Méndez.**

*Director Experto.*

Formación.

- Licenciatura Médico Cirujano y Partero, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Especialidad en Anestesiología por la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Especialidad en Medicina Crítica por Universidad La Salle.

Profesor de tiempo parcial de la Universidad de las Américas Puebla.

### **Dr. Roberto Carlos Mares Morales.**

*Director Interno.*

Formación.

- Licenciatura Médico Cirujano y Partero, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Cirugía Plástica y Reconstructiva, Centro Médico Nacional "20 de noviembre"/Universidad Nacional Autónoma de México.

Profesor de tiempo completo de la Universidad de las Américas Puebla.

### **Dr. Erwin Josuan Pérez Cortés.**

*Codirector.*

Formación.

- Licenciatura Médico Cirujano y Partero, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Maestría en Ciencias Fisiológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Doctorado en Ciencias Fisiológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Profesor de tiempo completo de la Universidad de las Américas Puebla.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.</b>	<b>2</b>
<b>ABREVIATURAS.</b>	<b>3</b>
<b>DIRECTORES.</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.</b>	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>1.0 INTRODUCCIÓN.</b>	<b>9</b>
<b>2.0 OBJETIVOS.</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Objetivo General.</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.</b>	<b>11</b>
<b>3.0 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Generales.</b>	<b>12</b>
3.1.1 Fisiopatología de la sepsis.	13
3.1.2 Clasificación.	16
3.1.3 Biomarcadores.	17
3.1.4 Enfoque terapéutico.	18
3.1.5 Farmacorresistencia bacteriana.	20
<b>3.2 Específicos.</b>	<b>23</b>
<b>4.0 HIPÓTESIS.</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Hipótesis de Investigación.</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Nula.</b>	<b>28</b>
<b>5.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.</b>	<b>28</b>
<b>6.0 MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>29</b>
<b>6.1 Tipo de estudio.</b>	<b>29</b>
6.1.1 Diseño Metodológico: Polietápico:	29
<b>6.2 Unidad de análisis.</b>	<b>30</b>
<b>6.3 Material.</b>	<b>30</b>
<b>6.4 Recursos.</b>	<b>30</b>
<b>6.5 Población y Muestreo.</b>	<b>30</b>
6.5.1 Población.	30
6.5.2 Criterios de Selección de Muestra.	31
<b>6.6 Variables del estudio.</b>	<b>31</b>
<b>6.7 Recolección de datos.</b>	<b>33</b>

<b>7.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS.</b>	<b>34</b>
<b>8. RESULTADOS.</b>	<b>35</b>
8.1 Mortalidad.	35
8.2 Focos infecciosos.	39
8.3 Biomarcadores.	48
<b>9.0 DISCUSIÓN.</b>	<b>50</b>
<b>10.0 CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.</b>	<b>53</b>
<b>11.0 BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>54</b>
<b>12.0 ANEXOS.</b>	<b>60</b>
12.1 Ranking de Patogenicidad de acuerdo con la OMS	60
12.2 Muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana para el año 2050.	61
12.3 Base de datos.	62
12.4 Consentimiento informado.	63
12.5 Carta de revocación de consentimiento informado.	65
12.6 Ley de protección de datos.	67

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Variables del estudio.....	33
Tabla 2. Mortalidad de acuerdo a edad de los pacientes .....	36
Tabla 3. Mortalidad estimada por edad de acuerdo a la escala SOFA.....	37
Tabla 4. Mortalidad estimada por edad de acuerdo a la escala APACHE.....	39
Tabla 5. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con neurosepsis.....	47

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

Ilustración 1. Escala SOFA. Sequential Organ Failure Assessment.....	17
Ilustración 2. Relación de pacientes con farmacorresistencia .....	35
Ilustración 3. Escala SOFA .....	36
Ilustración 4. Escala APACHE .....	38
Ilustración 5. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen pulmonar.....	41
Ilustración 6. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen abdominal .....	43
Ilustración 7. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen urinario.....	45
Ilustración 8. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis con foco en tejidos blandos .....	46

## RESUMEN

La resistencia microbiana a los antibióticos es un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que se crea la necesidad de conocer la epidemiología local y la resistencia desarrollada por estos microorganismos. Pacientes de alto riesgo, como son los pacientes que desarrollan sepsis, requieren tratamientos antibióticos adecuados por el incremento en la mortalidad que presenta su situación. Por lo tanto se realizó un estudio de investigación científica clínica de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, en 55 pacientes que cumplieron los criterios para participar en el proyecto de investigación, con el que se pretendió identificar la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en pacientes con sepsis en el Servicio de Terapia Intensiva en adultos en un Hospital privado en Puebla. Para así comparar la situación de farmacoresistencia y sensibilidad antimicrobiana con lo estipulado en bibliografía nacional e internacional.

De los 55 pacientes con diagnóstico de sepsis, 30 demostraron farmacoresistencia en los cultivos realizados, lo que indica una prevalencia del 54.54% de farmacoresistencia en pacientes con sepsis. De este mismo grupo de pacientes, 10 fallecieron a causa de falla orgánica múltiple como culminación de un choque séptico. Por lo tanto, la mortalidad estimada en pacientes con sepsis en el servicio de terapia intensiva fue de 18.18%.

La etiología más común de sepsis fue el Foco Pulmonar (47%), en segundo lugar el Foco Abdominal (25.45%), en tercer lugar el Foco Urinario (18.18%), seguido de Tejidos blandos (10.9%) y en último lugar Dispositivos intravasculares y Neurosepsis (1.8%).

Se encontró una gran resistencia por parte de los Gram - negativos, siendo destacada la resistencia por parte de *E. Coli* y en el caso de los Gram Positivos de *S. Aureus*.

Los resultados obtenidos mediante esta investigación, nos permiten contar con los datos para establecer un adecuado tratamiento empírico, conociendo los microorganismos más comunmente aislados y los antimicrobianos cuya farmacoresistencia es mayor para dichas bacterias.



## 1.0 INTRODUCCIÓN.

A nivel Internacional, y de acuerdo al *Center for Disease Control (CDC)*, la sepsis ha sido un problema que ha ido en aumento en los últimos 10 años, partiendo de una incidencia que incrementa de 73.6 por cada 100,000 habitantes a 175.9 por cada 100,000 habitantes (Pradipta et al., 2013). De acuerdo a la misma organización en los Estados Unidos, cada año, al menos 1.7 millones de adultos en América desarrollan sepsis; se estima que 1 de cada 3 pacientes hospitalizados mueren a causa de esto, lo que indica que 270,000 americanos mueren por sepsis cada año. Por otro lado, en Estados Unidos, anualmente, cerca de 2 millones de personas contraen una infección antibióticorresistente, de las cuales mueren 23,000 personas.

En México y de acuerdo a la Guía de práctica clínica titulada “*Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto*”, el ingreso de un paciente a un Hospital, tiene un mayor riesgo de padecer sepsis durante su estancia hospitalaria; siendo los principales motivos el uso previo de antibióticos y la resistencia bacteriana hospitalaria. Se tiene como recomendación dentro de la misma guía el actualizar de manera periódica los éxitos y fracasos del manejo de los pacientes para evaluar y rediseñar el protocolo de manejo de Sepsis y del Choque Séptico, cuya implementación resulta en la mejoría sobre la tasa de mortalidad, así como la disminución de la estancia hospitalaria y de los costos que representa. (de la Fuente Soto et al., 2009). Poco se conoce sobre la situación real en México acerca del diagnóstico nacional, niveles y tendencias sobre la sepsis, pues, aunque se han realizado diversos estudios, estos no completan la cantidad necesaria de Instituciones para generar datos representativos a nivel nacional. Uno de los estudios más grandes, fue realizado por la CONAMED, el cual no tuvo cobertura en todas las Entidades Federativas, aunque participaron las tres principales instituciones de salud del sector público: Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado. Durante el periodo 2008 a 2015 fueron registrados 45.1 millones de egresos hospitalarios, de los cuales 139, 062 egresos correspondieron a casos de sepsis; lo que indica que hay un total de 30.8 casos de sepsis por cada

10,000 egresos hospitalarios y de 116.3 por cada 100,000 habitantes. Lo alarmante es la cantidad de egresos por defunción por sepsis que alcanzaron los 111,946 mostrando una mortalidad de 80.5%. (Noé, Amézquita, & Molina, 2018). La sepsis es una entidad que presenta una elevada prevalencia en las unidades de cuidados intensivos, con una elevada mortalidad siendo la causante de aproximadamente 2.6 muertes por hora en nuestro país (Carrillo-Esper Raúl , Carrillo-Córdova Jorge Raúl, 2009).

La resistencia microbiana a los antibióticos es un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que se crea la necesidad de conocer la epidemiología local y la resistencia desarrollada por estos microorganismos para así elaborar estrategias para contrarrestar el aumento en la resistencia microbiana, pero también para enfrentar estas infecciones multirresistentes (Pablo et al., 2015). La expansión a nivel mundial de las RAM es una pandemia silenciosa, incluso se han registrado casos en los que las infecciones son causadas por una bacteria panresistente, lo que quiere decir, que son resistentes a todos los antibioticos disponibles. (Teresa et al., 2018)

Desde 1987 no se ha implementado ningún antibiótico totalmente nuevo y el tiempo que transcurre desde la introducción de un nuevo antibiótico y la aparición de cepas resistentes es cada vez más corto (Teresa et al., 2018). Es relevante la necesidad de evidenciar el adecuado uso de antibióticos, pues en otros estudios se ha establecido que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son los antimicrobianos más administrados seguidos de los carbapenémicos, y ya es una realidad que han incrementado los casos de resistencia a estos tan usados antibióticos.

Se debe racionalizar el uso de antibióticos mediante el desarrollo de técnicas de diagnóstico etiológico y de susceptibilidad a antibióticos más precisas y rápidas, pues son recursos fundamentales, para mejorar la calidad de la atención y de igual modo como método de vigilancia de la RAM.

## **2.0 OBJETIVOS.**

### **2.1 Objetivo General.**

Conocer la incidencia microbiana en pacientes sépticos del Servicio de Terapia Intensiva y la sensibilidad y farmacorresistencia antimicrobiana ante los fármacos usados para su tratamiento en este servicio.

### **2.2 Objetivos Específicos.**

1. Identificar la incidencia de sepsis del Servicio de Terapia Intensiva.
2. Identificar la farmacorresistencia de las bacterias cultivadas en pacientes con sepsis.
3. Conocer los fármacos ante los cuáles muestran sensibilidad las bacterias aisladas en pacientes sépticos del Servicio de Terapia Intensiva.
4. Conocer las características epidemiológicas de pacientes que ingresan por sepsis.
5. Determinar variables asociadas con mal pronóstico vital.

### **3.0 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.**

#### **3.1 Generales.**

La palabra sepsis viene del vocablo griego *sepo* cuyo significado es putrefacción. El síndrome séptico está definido como el conjunto de signos y síntomas originados a causa de un fenómeno infeccioso que produce una respuesta desproporcionada en la que genera una exagerada liberación de citosinas y mediadores de la inflamación. Si esta respuesta del huésped contra el agente infeccioso no es controlado por el organismo, está culminará en una disfunción orgánica múltiple, que conducirá posteriormente a una falla orgánica múltiple que conlleva a la muerte del huésped (Carrillo & Peña, 2015).

A lo largo de la historia diversos científicos y médicos dieron grandes pasos en la Investigación de los mecanismos que originaban la muerte de pacientes heridos en guerra, aquellos tratados intrahospitalariamente o mujeres puérperas. Fue Sir William Osler el primer médico que definió la muerte por infección sistémica, sepsis, el cual era el resultado de una respuesta exagerada y desordenada del huésped contra un patógeno (Carrillo & Peña, 2015).

En 1991 se llevó a cabo un consenso mundial, que contó con la participación de la Sociedad Estadounidense de Cuidado Crítico y de Cirugía de Tórax, en este consenso se definió el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y los diferentes componentes de la sepsis; de igual manera fueron aclarados los términos de sepsis, sepsis severa y choque séptico dejándose en claro la participación de la disfunción orgánica múltiple en la fisiopatología que culmina con la muerte del paciente. Las definiciones anteriormente mencionadas fueron revisadas en el 2001 donde además de SIRS se sumaron otras variables inflamatorias y hemodinámicas para explicar el fenómeno infeccioso. De esta manera se estableció que la sepsis es más bien un conjunto de variables las cuales pueden o no ser modificables (Carrillo & Peña, 2015). Dentro de estas variables se encuentra:

- La predisposición genética.
- La presencia de infección, tomando en cuenta el sitio de infección y su extensión.

- La respuesta del huésped a la infección; dentro de este apartado cabe mencionar la presencia de una respuesta inflamatoria o antiinflamatoria compensatoria.
- Y por último la presencia de falla orgánica multisistémica valoradas en escalas de severidad como APACHE, SOFÁ y MODS.

### **3.1.1 Fisiopatología de la sepsis.**

La respuesta inducida de un organismo hacia un agente infeccioso parece depender de la clase de linfocito T que se estimule mediante su presencia. Si es el linfocito estimulado fuera TH1 la respuesta predominante sería SIRS, el cual se manifiesta al presentarse dos o más de los siguientes criterios:

- Frecuencia cardiaca > 90/min.
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO<sub>2</sub> mmHg.
- Leucocitos > 12,000 mm<sup>3</sup>, < 4,000 mm<sup>3</sup> o < 10% en bandas.
- Temperatura > 38.3°C o < 36 °C.

Por el contrario, si la respuesta está definida por la acción de linfocito TH2 entonces la respuesta predominante será de CARS, la cual es la Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria; pero si existe un equilibrio entre las respuestas inflamatorias y antiinflamatorias, prevalecerá MARS que es el Síndrome de Respuesta Antagónica Mixta. La respuesta del organismo ante un patógeno tiene la finalidad de mantener la homeostasis mediante la liberación de diferentes mediadoras de inflamación, es decir un balance entre CARS y SIRS. Pero en la mayoría de las ocasiones la respuesta predominante es la inflamatoria y si ésta no logra controlarse puede llegar a afectar diferentes órganos del cuerpo hasta desencadenar una disfunción orgánica múltiple. La disfunción orgánica múltiple involucra una función orgánica alterada en un paciente que se encuentra en un estado crítico en el cual la homeostasis no puede ser alcanzada sin intervención médica (Carrillo & Peña, 2015).

Si predomina CARS, entonces se da la supresión del sistema inmune iniciando así la apoptosis o muerte celular programada. Cuando el sistema inmune detecta y aísla un antígeno de carácter potencialmente infeccioso, son

desencadenados dos componentes uno pro-inflamatorio y otro anti-inflamatorio generalizado en el cual las primeras células en ser activadas son los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. Éstas células son activadas dentro de las primeras horas, y cuando éstas interactúan se produce una liberación de diferentes componentes inflamatorios, generando un proceso inflamatorio secundario, una disfunción endotelial en la cual participa el óxido nítrico y por lo tanto se producen manifestaciones de una falla micro-circulatoria. El endotelio activado y disfuncional produce la activación de plaquetas, amplifica la cascada de coagulación y activa al complemento. El endotelio pierde su integridad y se produce una microtrombosis generalizada, hay un incremento del cortocircuito sistémico, hay una disminución del aporte de oxígeno tisular y si no se da un apropiado manejo de estos eventos se genera un gran número de complicaciones que derivan en el bloqueo de la cadena respiratoria el cual produce un síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial (Carrillo & Peña, 2015).

Dentro de la fisiopatología de la sepsis hay dos patrones de reconocimiento del sistema inmune uno de los cuales son los patrones de reconocimiento asociados con el patógeno que constan de diferentes componentes que dependen del organismo infectante. De igual modo se encuentran los patrones de reconocimiento de daños moleculares asociados con el microorganismo, estos se refieren al daño tisular producido por las proteínas bacterianas (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

Para dichos patrones de reconocimiento el sistema inmune cuenta con sus propios receptores que tienen la habilidad de reconocer los patrones antes mencionados. Éstos receptores, llamados TLR, están presentes en la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo, cada receptor está especializado en una molécula específica, ya sea de la bacteria infectante o alguna sustancia producida por la misma. Los TLR son proteínas transmembrana cuya finalidad es iniciar la respuesta inmune innata y regular la respuesta inmune adaptativa ante una infección (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

Cuando estos receptores entran en contacto con el organismo o con una de sus sustancias o productos se produce una señalización de transducción

intracelular cuyo objetivo es el de activar genes y proteínas que están encargadas de sintetizar y liberar citocinas y otros mediadores inflamatorios. Las citocinas liberadas afectan a la cascada de coagulación lo cual genera una disfunción endotelial que produce mayor vasodilatación aumentando la permeabilidad capilar produciendo edema, fenómeno del tercer espacio y predisponiendo además a una alteración en la estructura leucocitaria (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

#### **3.1.1.1 Factor nuclear kappa beta.**

Este factor está relacionado con varias proteínas que activan su función entre las cuales encuentran p50, p105, p52, p100, p65, Rel A C Rel. La familia Rel tiene un rol fundamental en la inflamación desencadenada por sepsis, debido a la ausencia de una activación tisular, el factor nuclear kappa beta se encuentra latente en el citoplasma pero al entrar en contacto con una noxa se activan genes pro-inflamatorios, del tipo de agente depende el grado de activación del factor nuclear kappa beta en pacientes sépticos y en consecuencia el grado de respuesta inflamatoria, por lo tanto de este factor dependerá el resultado y pronóstico de dicho paciente (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

#### **3.1.1.2 Síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial.**

Una de las causas principales del fallo celular es la incapacidad de la misma célula para producir y administrar energía, esta situación es causada por un fallo mitocondrial. Este fallo inicia como la incapacidad celular para utilizar el oxígeno, lo cual disminuye la expresión de proteínas mitocondriales produciendo cambios en la permeabilidad de la mitocondria, de igual modo hay aumento en la producción de ATP de manera anaerobia, cuyo metabolismo genera lactato, pero con una inadecuada depuración de lactato a nivel mitocondrial de tal manera se activa la vía de las caspasas generando apoptosis. Esto se demuestra en la clínica en los pacientes que a nivel tisular no depuren lactato; más bien lo aumentan a pesar de estar cumpliendo las metas de reanimación (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

#### **3.1.1.3 Sepsis y la coagulación.**

La sepsis promueve un estado procoagulante debido a la lesión endotelial y el incremento que está produce en la expresión de factor tisular. La activación de la

cascada de coagulación comienza con la expresión del factor V y el factor VIIa, los cuales estimulan la formación de trombina para que después está transforme el fibrinógeno en fibrina. La fibrina fija las plaquetas y posteriormente las adhiere a las células endoteliales provocando un fenómeno de trombosis microvascular (Ortiz Leyba & Garnacho Montero, 2009).

### **3.1.2 Clasificación.**

Expertos en sepsis que forman parte de La European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, han definido a las sepsis como la disfunción orgánica generada por una respuesta inadecuada del huésped ante una infección y que se presenta como una amenaza para la supervivencia. Para la identificación de la disfunción orgánica se recomienda emplear la puntuación SOFA ya que tiene una mayor cantidad de puntos que pueden en su totalidad reflejar una mortalidad del 10%. También se ha creado una nueva escala, conocida como qSOFA, la cual es adecuada para un diagnóstico de sepsis rápido en el servicio de urgencias debido a su uso de criterios fáciles y rápidamente medibles. Cuando al menos dos de los tres criterios estén presentes será tomado en cuenta como un paciente positivo a sepsis, y deberá ser tratado en consecuencia (Ochoa et al, 2018).

De acuerdo a un estudio realizado en el hospital Centro médico ABC se concluyó que una mayor cantidad de pacientes cumple criterios para sepsis y choque séptico de acuerdo a la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del 2012, y que de igual modo estas definiciones tienen una amplia capacidad para identificar a los pacientes que deben ser llevados a la Unidad de Cuidados Intensivos desde urgencias. Pero por el contrario las escalas que se dictaminó poseen un mayor valor para predecir la mortalidad de un paciente son SOFA y APACHE II, pues criterios aplicados en otras escalas como la alteración del estado mental son de carácter inespecífico (Ochoa et al, 2018).

Por lo anterior se propone usar las definiciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis el 2012 para diagnosticar de modo oportuno a los pacientes sépticos y



por el otro lado utilizar como predictores de mortalidad las escalas SOFA y APACHE II (Ochoa et al, 2018).

La escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), está conformada por la suma de los puntajes obtenidos en la evaluación de 6 diferentes órganos. Para la evaluación de cada órgano, se le asigna un puntaje de 0 a 4 puntos de acuerdo al grado de disfunción del mismo, reflejando que la condición del paciente empeora a medida que el puntaje total obtenido aumenta; de este modo permite realizar un pronóstico y predecir la mortalidad mediante los cambios reflejados en la puntuación a lo largo del tiempo que el paciente se encuentre en terapia intensiva. Para llegar a definir sepsis se puede basar en la sospecha clínica o la confirmación microbiológica de una infección que esté asociada a un SOFA mayor o igual a 2 puntos (Zepeda et al., 2016).

	SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiración: PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (torr)	> 400	≤ ≤ 400	≤ ≤ 300	≤ ≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ ≤ 100 con soporte ventilatorio
Coagulación: Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	> 150	≤ ≤ 150	≤ ≤ 100	≤ ≤ 50	≤ ≤ 20
Hígado: Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
Cardiovascular: Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina <sup>a</sup>	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
Sistema nervioso: Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina (mg/dL) o uresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día

Abreviaturas: PAM = Presión arterial media. EP = Epinefrina. NE = Norepinefrina. <sup>a</sup> = Unidades en gamas.

Ilustración 1. Escala SOFA. Sequential Organ Failure Assessment

### 3.1.3 Biomarcadores.

Existen biomarcadores que permiten comprobar la sospecha diagnóstica de sepsis dentro de los cuales destacan:

- **Proteína C reactiva:** es sintetizada por los hepatocitos ante el estímulo de IL-6. Su vida media es de 19 horas y su valor normal de 0.8mg/dL. Es un marcador de fase aguda de la inflamación (Carrillo & Peña, 2015).
- **Procalcitonina:** es un derivado de la preprocalcitonina, y es sintetizada por las células C de la tiroides. Se eleva en casos de infecciones bacterianas, pues su producción está mediada por la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Durante un episodio de sepsis los

principales productores de la PCT son los macrófagos y los monocitos. El nivel en plasma normal de la PCT se encuentra  $< 0.5$  ng/ml, muchos eventos relacionados a inflamación pueden elevarla, pero esto no superará los 2 ng/ml; caso contrario, que en una sepsis donde se elevará por encima de los 2 ng/ml alcanzando en ocasiones los 10 ng/ml. Mediante estas mediciones, se han desarrollado estrategias para la toma de decisiones sobre los esquemas antibióticos, por medio de los cuales se realizan tomas seriadas de este biomarcador para supervisar la eficacia del fármaco y poder retirarlo cuando los niveles de PCT sérica disminuyan en un 80% o se de la normalización de estos. (Corrales-santander et al., 2018).

#### **3.1.4 Enfoque terapéutico.**

Dentro de los objetivos iniciales en el manejo de la sepsis están: aumentar el aporte de oxígeno cuando se requiera suministro exógeno de este. Mantener una volemia adecuada. Presión arterial media por encima de 65 mmHg. Adecuados niveles de hemoglobina sérica. Prevención de aumento de la demanda de oxígeno (Carrillo & Peña, 2015).

##### **3.1.4.1 Objetivos del manejo de la sepsis.**

**Pautas de reanimación:** que deben aplicarse y llevarse a cabo en las primeras tres horas de hacerse el diagnóstico (Rhodes et al., 2017).

1. Midan los niveles de lactato sérico.
2. Obtenga sangre para cultivo antes de la administración de antibióticos.
3. Uso de antibióticos de amplio espectro.
4. Administre 30 ml/kg de cristaloides para tratar de corregir la hipotensión o en caso de que el lactato sea  $>4$  mmol/L.

**Pautas de manejo:** este debe ser completado en las posteriores seis horas tras haber realizado el diagnóstico (Rhodes et al., 2017).

1. Administración de vasopresores en caso de que la hipotensión no responda a la administración de líquidos con el objetivo de mantener una PAM  $> 65$  mmHg.

2. En caso de que persista la hipotensión o niveles de lactato elevado medirlos PVC y SVO2.
3. Si los niveles de lactato siguen elevados usar medidas de control.

Después de las seis horas de manejo se deben llegar a los siguientes objetivos:

- PAM 65 – 70 mmHg.
- PVC: entre 8 y 12 mmHg en un paciente no ventilado, y en el caso de un paciente con ventilación entre 12 y 14 mmHg.
- SVO2 mixta por ensucian de 70%.
- Diuresis mayor a 0.5 mL/kg/hr.
- Déficit de base de +4 mmol/L y -4 mmol/L.
- Lactato sérico por debajo de 4 mmol/L.

#### **3.1.4.2 Tratamiento antibiótico de la sepsis.**

Esta debe iniciarse en la primera hora de atención al paciente y ser reevaluada después de las primeras 48 - 72 horas de igual modo, en base al resultado de los cultivos se debe proceder a escalar desescalar el antibiótico o en su defecto cambiarlo (Carrillo & Peña, 2015).

Un tratamiento antibiótico adecuado es considerado cuando el paciente recibe al menos un antibiótico al que el microorganismo causal es susceptible en las primeras 24 horas dentro del diagnóstico. Se realizó un estudio retrospectivo de 5715 pacientes con diagnóstico de choque séptico en el cual se mostró que el tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en 80.1% de los casos. Éste porcentaje también varía de acuerdo al microorganismo causal de la infección siendo 77.8 para Gram - positivos, 80.7 para Gram - negativos, 84.6 para anaerobios y sólo del 43.7 para infecciones por hongos. La supervivencia hospitalaria por el 52% en los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico apropiado y sólo del 10.3% en el grupo de pacientes cuyo tratamiento antibiótico inicial no fue el adecuado. Dentro de este análisis se mostró que el factor más importante para determinar el porcentaje de supervivencia de los pacientes fue el tratamiento antibiótico inicial adecuado (Carrillo & Peña, 2015).

El retraso en el tratamiento antibiótico se debe en su mayoría a la administración de antibióticos empíricos a los cuales los microorganismos no son susceptibles. Para elegir un adecuado tratamiento antibiótico empírico se debe identificar el foco de infección valorar los microorganismos potencialmente patógenos más probables según la epidemiología del lugar, valorar el riesgo de infección por un organismo multirresistente y el estado crítico del paciente. El foco de infección más frecuente en los pacientes sépticos es la vía respiratoria que se mostró puede ser el origen de la infección en un 50 - 60% de los pacientes. En su defecto, en los pacientes con patología quirúrgica el origen más frecuente es el foco abdominal. En el caso de los microorganismos aislados en cultivos los Gram-negativos se presentan en un 50 a 60%, los gram positivos entre un 40 y 50% y la presencia de hongos se encuentra en un 2 hasta 19% (Carrillo & Peña, 2015). Y otro factor importante que modifica la elección del antibiótico empírico es el patrón de farmacorresistencia antimicrobiana propio de cada unidad de cuidados intensivos.

### **3.1.5 Farmacorresistencia bacteriana.**

Hoy en día los agentes causales de las diversas infecciones mutan generando resistencia a los antibióticos. Este fenómeno ocurre cuando una bacteria ya no se ve afectada por un antibiótico al que antes era sensible; al desarrollar esta habilidad estos agentes se vuelven inmunes a los efectos de los antibióticos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces, las infecciones persisten a pesar del tratamiento aumentando el riesgo de transmisión al igual que la mortalidad (Pablo, Motta, Andrea, & Solarte, 2015).

Alexander Fleming ya había constatado la aparición de bacterias mutantes resistentes como resultado de la exposición de las mismas a la penicilina en pruebas de laboratorio, por lo cual procedió a realizar una advertencia en su discurso de recepción del premio Nobel. Ya en el año 1947, fueron descritos aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes. A pesar de ese descubrimiento y de las anteriores advertencias de Fleming, estos hechos fueron ignorados frente a la euforia provocada por el éxito de los tratamientos. Del mismo modo, en un aproximado de 70 años se desarrollaron y produjeron de manera masiva más de 25

familias distintas de antibioticos, creando una falsa confianza en lo inagotable de la antibioticoterapia. (Teresa, Zunino, & Hortal, 2018).

Con respecto al agente etiológico, que son las bacterias, estas poseen varios mecanismos mediante los cuales pueden volverse resistentes como:

1. Producción de enzimas inactivadoras que van a hidrolizar el antibiótico.
2. Modificación del sitio blanco de acción, el cual es la alteración de algunos sitios específicos de la anatomía celular.
3. Modificación de la permeabilidad de la pared bacteriana, lo que condiciona la presencia o ausencia de ciertas porinas o canales porínicos que alteran la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos.
4. Eflujo en donde el antibiótico se introduce a la célula y posteriormente es expulsado en forma activa.

Debido a estos distintos mecanismos de resistencia, las bacterias tienen una mayor posibilidad de volverse resistentes, problema que se evidencia de manera rápida con el tiempo. Al afectarse uno de los factores antes mencionados, el huésped o el ambiente, se verá reflejado en una resistencia bacteriana que trae consigo consecuencias como incremento en el uso de recursos hospitalarios y una estancia prolongada del paciente en el hospital, pérdida de bienestar social, una mayor posibilidad de contagio y propagación de infecciones, mayor morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de hospitalización y tratamiento, al igual que de las proyecciones económicas por días de trabajo perdidos (Pablo et al., 2015). La exposición bacteriana a los antibióticos contribuye a la creación de bacterias mutantes resistentes, y de igual modo, acelera estas tasas de mutación. Primordialmente favorece la transferencia horizontal de elementos genéticos móviles que contienen genes de resistencia en contra de diversas familias de antibióticos.

La globalización, que permite el ilimitado traslado de personas y mercancías entre distintos países, ha facilitado la propagación a nivel mundial de bacterias resistentes, además de que ha contribuido a la reemergencia de enfermedades olvidadas. La crisis que padecemos actualmente en lo que a resistencia antimicrobiana a los antibióticos conserne, es sin duda resultado de las acciones

del hombre, que ha provocado un aumento exponencial tanto de las bacterias patógenas como no patógenas a los antibióticos. Un claro ejemplo del aumento inmensurable de las RAM es el rápido aumento evolutivo de enzimas capaces de inactivar los antibióticos betalactámicos, pues el número de beta-lactamasas que se han identificado se han multiplicado por 10 desde el año 1990, por lo que actualmente sobrepasan la cantidad de 1000 enzimas diferentes. (Teresa et al., 2018)

Desde el año de 1998, la Organización Mundial de Salud (OMS) ha promovido el uso y prescripción adecuadas de antibióticos para disminuir la farmacorresistencia. A pesar de ello, no se ha tenido el éxito esperado, en principio por el uso inadecuado de los antibióticos, la automedicación, el inadecuado manejo de los enfermos en los hospitales, la migración masiva en el mundo, entre otros factores. En muchas terapias se comete el error de dejar un antibiótico demasiado tiempo, con la falsa creencia de que aumentará la eficacia del tratamiento, pero en realidad esta acción aumenta la probabilidad de desarrollar una bacteria farmacorresistente al antibiótico administrado (Ponce De León-Rosales, Arredondo-Hernández, & López-Vidal, 2015).

En 2015, la OMS estableció un Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización (GLASS), que incluye la cobertura de 52 países. En el 2018, GLASS reveló la presencia generalizada de farmacorresistencia antimicrobiana, tras realizar un estudio en 500.000 personas en 22 países, tanto en los países desarrollados como los que se encuentran en vías de desarrollo. Las bacterias farmacorresistentes más prevalentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella spp* (De Freitas, 2013).

Las resistencias bacterianas encontradas variaron desde el 0 al 82%. La resistencia a la penicilina, que es un fármaco que se ha utilizado durante décadas a nivel mundial para el tratamiento de la neumonía, mostró una resistencia de 0 a 51% en los países estudiados. Por otra parte, *E. coli* demostró una resistencia del 8 al 65% al ciprofloxacino, que es un antibiótico que se usa muy comúnmente para tratar infecciones de vías urinarias. La situación es tan crítica que la OMS ha

generado una lista de microorganismos altamente farmacorresistentes, como se ve en el Anexo 1, para poder priorizar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos que puedan hacer frente a estos nuevos microorganismos multirresistentes. (De Freitas, 2013).

Un informe reciente realizado a cargo del Gobierno Británico titulado “*Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*”, estima que la mortalidad actual a causa de bacterias resistentes se encuentra alrededor de 700.000 muertes al año. De igual modo, se estimó que 300 millones de personas morirán de manera prematura a causa de infecciones multirresistentes en el mundo en los siguientes 35 años. En el Anexo 2, se puede apreciar el número de muertes que se estima por región geográfica para el año 2050 de acuerdo al estudio antes mencionado (O’Neill, 2014).

### **3.2 Específicos.**

En México los casos de farmacorresistencia incrementan anualmente; hasta hace poco, los antibióticos estaban entre los medicamentos que se vendían con mayor frecuencia (40%) en farmacias privadas y sin receta médica (Carrillo & Peña, 2015); siendo parte del mercado actual con una participación de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales en farmacias privadas del país; una proporción mayor a la que se ve en otros países desarrollados o incluso en países en vías de desarrollo como el nuestro que poseen mercados farmacéuticos incluso más grandes. Aunado a esto, el uso masivo de antibióticos genéricos en México ha influido en potenciar el aumento de la resistencia bacteriana, debido a que estos medicamentos poseen menos compuesto activo comparado con el antibiótico original o de patente (Dreser, Wirtz, Corbett, & Echániz, 2008).

El uso inadecuado de antibióticos en los tratamientos empíricos representa un riesgo para la salud, un desperdicio de recursos y contribuye al aumento de la resistencia bacteriana, lo que a su vez disminuye la efectividad de los tratamientos administrados e incrementa la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas. El uso inadecuado de antibióticos no solamente incluye la prescripción excesiva o innecesaria si no también la mala selección del tratamiento por médicos y personal

médico, al igual que la auto prescripción y la falta de adherencia al tratamiento (Dresler et al., 2008).

Se estima que entre 60 y 80% de los pacientes con infecciones respiratorias agudas infecciones (IRAS) gastrointestinales/diarreicas agudas (EDAS) tanto en sectores públicos como privados reciben antibióticos, cuando su uso está solo justificado en 10 al 15% de los casos (Gómez-Gómez, Sánchez-Luna, Pérez-Beltrán, Díaz-Greene, & Rodríguez-Weber, 2017). Además, la duración de los tratamientos y las dosis establecidas tendieron a ser incorrectas lo cual también es otro factor de riesgo para el desarrollo de farmacorresistencia bacteriana. De igual modo, la prescripción inadecuada de antibióticos como profilaxis quirúrgica también es un problema para el riesgo de salud. Se cuenta con una alta prevalencia de patrones de tratamientos inadecuados pero que se encuentran firmemente institucionalizados y si a esto se le añade la falta de adherencia al tratamiento, lo cual ocurre en el 55% de los pacientes, se muestra una alza en el riesgo del desarrollo de resistencia bacteriana y del posterior fracaso de los tratamientos administrados a pacientes que padezcan de una infección bacteriana o incluso de sepsis (Dresler et al., 2008).

Hace casi 3 años fue puesto en marcha el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), en el cual se propuso una estrategia que permitiera estructurar una respuesta a nivel nacional, que se pondría en marcha en todas las instituciones participantes, ante la resistencia antimicrobiana. Como primera aproximación al problema se determinó que se debería conocer el estado actual de los niveles de resistencia en todo el país. Fueron incluidas en esta primera aproximación a 14 Instituciones, la mayoría de segundo y tercer nivel de atención, de los cuales 5 cuentan con entre 100 a 200 camas, 8 con más de 200 camas y un hospital del área privada con menos de 100 camas. Una diferencia importante que se encontró entre estas Instituciones, fue el consumo de antibióticos de los mismos; en este ámbito se marcó una gran diferencia que iba desde la prescripción de antibióticos en 8 de cada 10 pacientes, hasta sólo 2 de cada 10 pacientes. Pero en la mayoría de estos el consumo de carbapenémicos y cefalosporinas fue la más alta



(León, 2018). En total, se recolectaron los datos de 11,900 aislamientos, solo se realizó un aislamiento por paciente, de los cuales:

- 3,182 (26.7%) provenían de hemocultivos, en los cuales se encontraron:
  - 2,616 (82.2%) bacilos Gram – negativos.
  - 566 (21.6%) *Staphylococcus aureus*.
- 8,718 provenían de urocultivos en los cuales se encontraron:
  - 7,978 (91.5%) *Escherichia coli*.
  - 740 (8.5%) *Klebsiella pneumoniae*.

Dentro de los aislamientos a partir de hemocultivos, en el caso de las enterobacterias se encontró una elevada resistencia a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación. Los antimicrobianos con más efectividad fueron la amikacina, el ertapenem y meropenem para *E. coli* y *K. pneumoniae*. La resistencia al ciprofloxacino se demostró ser más elevada en casos de *E. coli*. En el caso de los aislamientos de *Acinobacter baumannii*, fue donde se encontraron los mayores porcentajes de resistencia entre un 56 y 92%. En los aislamientos de *S. aureus* la resistencia fue elevada para eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino en más del 30% de los casos, y menor al 20% para el resto de los antibióticos (León, 2018).

En los aislamientos por urocultivo la mayoría correspondieron a *Escherichia Coli* en un 91.5%; en cuyo caso los antimicrobianos que mostraron una resistencia menor al 10% fueron nitrofurantoína, amikacina y carbapenémicos; pero es importante destacar que más del 60% de los aislamientos fueron resistentes a ciprofloxacino. Otro microorganismo aislado, aunque en mucha menor proporción fue *Klebsiella pneumoniae*, para la cual solo la amikacina y el meropenem conservan buena actividad (León, 2018).

En este mismo estudio se analizaron el consumo de antibióticos de las mismas Instituciones, de acuerdo a la dosis diaria utilizada en promedio por paciente adulto; mediante esta medición se obtuvo que los antibióticos con mayor consumo fueron las cefalosporinas como cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona; en segundo lugar, se encontraron los carbapenémicos ertapenem,

imipenem y meropenem; y en tercer lugar la vancomicina. En la gran mayoría de los Hospitales participantes el nivel de consumo de antibióticos es exagerado, poniendo en riesgo la utilidad principalmente de cefalosporinas y carbapenémicos (León, 2018).

Como conclusión del estudio, se demostró una alarmante resistencia por parte de los Gram - negativos, lo que amerita inmediata intervención para su control. Destaca la resistencia elevada de *E. Coli* y *Acinetobacter baumannii*. De acuerdo a este estudio se insta a todas las Instituciones de salud para evaluar la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en sus diferentes servicios para poder hacer una revisión crítica de sus patrones de prescripción y de sus tratamientos empíricos (León, 2018).

Se diagnostica sepsis en aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos lo cual aumenta la mortalidad de estos pacientes entre 21 y 55%. Se ha demostrado que estas infecciones que adquieren los pacientes dentro del Servicio de Cuidados Intensivos son producidas por organismos multirresistentes, los cuales afectan a más del 20% de los pacientes de ese servicio lo que implica que la mortalidad de los pacientes que la padezcan aumenta en un 30% y genera altos costos para su tratamiento y por su tiempo de estancia hospitalaria. Pero no son solo los pacientes que se encuentran internados en un hospital los que presentan este tipo de patógenos, se ha visto un aumento en infecciones extrahospitalarias cuya causa son agentes microbiológicos de alta resistencia (Carrillo & Peña, 2015). El primer estudio epidemiológico realizado en México sobre sepsis en México, fue realizada mediante una Encuesta Nacional de Sepsis, que fué aplicada en un solo día en un cierto número de unidad de cuidados intensivos seleccionadas de acuerdo a su importancia en un total de 23 entidades federativas del país. Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes que tenían la mayoría de edad con diagnóstico de sepsis. De acuerdo a esta encuesta, la sepsis representa el 27.3% de los ingresos a la UCI, con una prevalencia de 40 por cada 100 mil habitantes, dato que no puede ser establecido a nivel nacional pues no se abarcó todos los estados del país. La etiología más común fué la abdominal seguido de la respiratoria; indicando que la mayoría de los casos de sepsis que se

atienden en las UCI es secundaria a patología abdominal y complicaciones quirúrgicas; lo que permite crear un perfil epidemiológico en México ya que con base en los grandes estudios internacionales, se tiene estipulado que el principal disparador de sepsis es la neumonía (Carrillo-Esper Raúl , Carrillo-Córdova Jorge Raúl, 2009).

## **4.0 HIPÓTESIS.**

### **4.1 Hipótesis de Investigación.**

Hay un aumento en la prevalencia de sepsis al igual que un aumento en la farmacorresistencia a antibióticos, en relación a los reportados en la literatura nacional, que ha modificado el éxito de los tratamientos empíricos usados actualmente en el Servicio de Terapia Intensiva disminuyendo la sensibilidad demostrada.

### **4.2 Nula.**

No ha habido un aumento en la prevalencia de la sepsis y la evolución de la farmacorresistencia a antibióticos, en relación a los reportados en la literatura nacional y, por tanto, no se ha modificado el éxito de los tratamientos empíricos usados actualmente en el Servicio de Terapia Intensiva.

## **5.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la farmacorresistencia y sensibilidad antimicrobiana en los pacientes con sepsis del Servicio de Terapia Intensiva en un hospital privado en Puebla?

## 6.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

### 6.1 Tipo de estudio.

Proyecto de investigación científica clínica de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal en el campo de la medicina en el que se pretende identificar la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en pacientes con sepsis en el Servicio de Terapia Intensiva en adultos en un Hospital privado en Puebla.

- **Descriptivo:** En este proyecto de investigación se medirá y documentará por escrito la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en pacientes sépticos de un Servicio de Terapia Intensiva.
- **Retrospectivo:** Se refiere a la “dirección del tiempo de estudio”.
- **Trasversal:** Es un estudio diseñado para medir la prevalencia en una población definida.

#### 6.1.1 Diseño Metodológico: Polietápico:

1ª Fase: Diseño documental y descriptivo. En esta primera fase se pretende recabar información acerca de la situación actual de farmacorresistencia antimicrobiana en México y el Mundo, para poder realizar las comparaciones pertinentes en etapas posteriores.

2ª Fase: Descriptivo y retrospectivo. Etapa en la cuál se llevará a cabo la recolección de información de los casos que hayan presentado el diagnóstico de sepsis en el Servicio de Cuidados Intensivos, de acuerdo a la base de datos del Hospital Ángeles de Puebla, incluyendo los casos que cumplan con los criterios de inclusión.

3ª fase: Descriptivo y longitudinal. En esta fase de la investigación una vez que se recabe toda la información de los casos con diagnóstico de sepsis, se pretende realizar llenado de una base de datos, identificando la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana y comparando la eficacia de los tratamientos

administrados, para la adecuada selección de tratamientos empíricos de acuerdo al foco de infección y microorganismo aislado.

## **6.2 Unidad de análisis.**

Pacientes que acuden al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Puebla.

## **6.3 Material.**

Consta los historiales clínicos del archivo clínico del Hospital Ángeles Puebla, y los historiales clínicos de los pacientes sépticos del Servicio de Cuidados Intensivos, mediante la cuál se recabarán los datos necesarios en la base de datos.

## **6.4 Recursos.**

Se cuenta con el apoyo de la Universidad de las Américas Puebla, Puebla, México, y de personal docente y especialistas del Hospital Ángeles Puebla; a partir de la cuál se cuenta con la información y demás recursos necesarios para llevar a cabo este proceso de Investigación.

**Humanos:** Los integrantes del proyecto, docentes y especialistas de las áreas mencionadas.

**Materiales:** Proviene de un único tipo de fuente, personales, propiedad privada de los investigadores.

**Financieros:** Sin financiamiento hasta la fecha, ni se estipula ningún gasto necesario.

## **6.5 Población y Muestreo.**

### **6.5.1 Población.**

Puebla de Zaragoza, cuyo nombre oficial es Heróica Puebla de Zaragoza, es una metrópoli mexicana; es la cabecera del municipio de Puebla, capital y ciudad más poblada del estado de Puebla. De acuerdo a los datos obtenidos del Cénso de Población y Vivienda 2015, el Estado de Puebla cuenta con 6,168,883 habitantes.

Se registran aproximadamente 132, 823 nacimientos por año y un total de 36, 353 defunciones por año. Se tiene una esperanza de vida de 72.1 años en hombres y de 78 años en mujeres. Las principales causas de muerte en la ciudad son: enfermedades cardiacas, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas.

La poblacion que se tomará para la muestra son aquellos pacientes que acuden al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Puebla.

### 6.5.2 Criterios de Selección de Muestra.

**Criterios de selección:** será tipo no probabilístico por conveniencia, de acuerdo al diseño del protocolo ya señalado. Se realizará en pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, y que presenten un diagnóstico sepsis de acuerdo a la escala de SOFA con un mínimo de 2 puntos.

**Criterios de inclusión:** Se realizará en pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, y que presenten un diagnóstico de sepsis de acuerdo a la escala de SOFA con un mínimo de 2 puntos.

**Criterios de exclusión:** Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que no tengan un diagnóstico de sepsis o que cuenten con una valoración de SOFA menor a 2 puntos.

**Criterios de eliminación:** eliminación de pacientes que no completen los modelos o criterios de evaluación, que no acepten firmar una carta de consentimiento informado para entrar al protocolo, o por motivos personales decidan abandonar el proyecto.

### 6.6 Variables del estudio.

Variable	Escala	Medición	Valor
Edad	Cuántitativa, discreta	Historial clínico	Años
Género	Cuálitativa,	Historial clínico	Mujer / hombre

	dicotómica		
Diagnóstico de Ingreso	Cuálitativa, nominal	Historial clínico	IAM, EVC, Sepsis...
Foco de infección	Cuálitativa, nominal	Historial clínico	Herida quirúrgica, catéter, IVU...
SOFA	Cuálitativa, ordinal	Historial clínico	I, II, III, IV
Sitio de cultivo	Cuálitativa, nominal	Historial clínico	Hemócultivo, urócultivo...
Microorganismo aislado	Cuálitativa, nominal	Cultivo con antibiograma	E. coli, K. Pneumoniae, S. aureus...
Farmacoresistencia	Cuálitativa, nominal	Cultivo con antibiograma	cefalotina, cefepime, cefotaxima, imipenem...
Sensibilidad	Cuálitativa, nominal	Cultivo con antibiograma	cefalotina, cefepime, cefotaxima, imipenem...
Días de tratamientos con esquema de antibióticos empírico	Cuántitativa, discreta	Historial clínico	Días
Días de tratamientos con esquema de antibióticos modificado	Cuántitativa, discreta	Historial clínico	Días
Días de ventilación	Cuántitativa,	Historial clínico	Días, meses, años



mecánica	discreta		
Días de estancia intrahospitalaria	Cuántitativa, discreta	Historial clínico	Días, meses, años
Diagnóstico de egreso	Cuálitativa, ordinal	Historial clínico	IAM, EVC, Sepsis...

Tabla 1. Variables del estudio

### 6.7 Recolección de datos.

El procesamiento de datos se llevará a cabo en una laptop, propiedad de la alumna, usando una base de datos Microsoft SQL Server 2012, y como Frontent el código está en ASPX, que fué creada con la finalidad de recabar los datos necesarios para llevar a cabo este estudio. De igual modo se hará uso de gráficas descriptivas, que se agruparán por focos, etiología más común, farmacorresistencias y sensibilidades encontradas, para comparar con lo estipulado en la bibliografía.

## 7.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se garantizó el anonimato y confidencialidad de la información de acuerdo con las normas éticas de investigación de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2008) y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a la declaración de Helsinki el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico ha de subordinarse al cumplimiento de ese deber. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

**Código de Nuremberg:** en cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer en el ejercicio de su buena fé, habilidad técnica y juicio cuidadosos, que la continuación del experimento puede provocar lesión incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.

La información obtenida por la investigación será resguardada de manera confidencial y con absoluta anonimidad. Es importante mencionar que cada paciente tendrá una copia de la carta de consentimiento informado que firme como proceso de aceptación de ingreso al estudio. Además, el paciente contará en cualquier momento del estudio con el derecho de solicitar una carta de revocación de consentimiento informado para salir del estudio. En caso de que esta última situación se presente, la información obtenida de dicho paciente será retirada por completo del estudio, como se indica en la carta de revocación.

## 8. RESULTADOS.

Se realizó una investigación científica clínica de tipo retrospectiva y transversal en un total de 55 pacientes que cumplían con un diagnóstico de sepsis de acuerdo a la escala de qSOFA con un mínimo de 2 puntos en el Servicio de Terapia Intensiva de adultos en un hospital privado en Puebla, a lo largo del 2017 – 2019.

Se estima que aproximadamente el Servicio de Terapia Intensiva, del hospital estudiado, recibe 216 pacientes al año en promedio, de los cuales 11.11 % presentaron diagnóstico de sepsis.

De los 55 pacientes que cumplieron con criterios diagnósticos de sepsis, 30 demostraron farmacorresistencia en los cultivos realizados, lo que indica una prevalencia del 54.54% de farmacorresistencia en pacientes con sepsis.

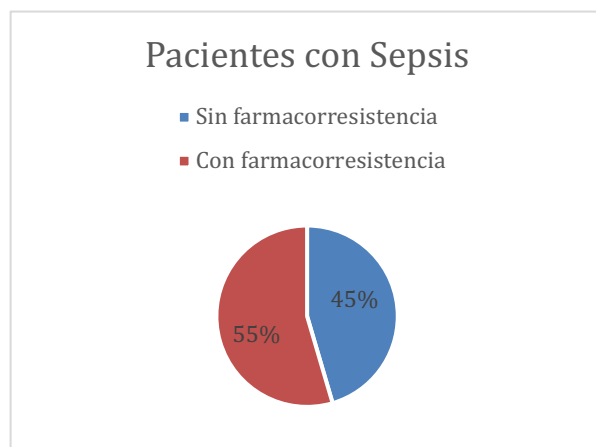


Ilustración 2. Relación de pacientes con farmacorresistencia

### 8.1 Mortalidad.

De los 55 pacientes incluidos en el estudio, 10 pacientes fallecieron a causa de falla orgánica múltiple como culminación del choque séptico. Por lo tanto, la mortalidad estimada de los pacientes con sepsis en el servicio de terapia intensiva fue de 18.18%.

De los factores determinantes para la mortalidad se encontraron la edad, presencia de comorbilidades, puntaje en Escala APACHE II y puntaje en escala SOFA.

Las comorbilidades encontradas con más frecuencia se listan a continuación de acuerdo a su prevalencia e impacto en el pronóstico del paciente:

1. Neoplasias.
2. Enfermedades hematológicas.
3. IAM.

#### 4. Cirrosis Hepática.

De acuerdo a la edad la mortalidad se estimó de la siguiente manera según los grupos étarios:

Adulto joven (20 – 40 años)	20%
<b>Edad media (40 – 65 años)</b>	<b>40%</b>
Tercera edad (65 – 80 años)	10%
Cuarta edad (>80 años)	20%

Tabla 2. Mortalidad de acuerdo a edad de los pacientes

Al contrario de lo que se reporta en la bibliografía, el riesgo de mortalidad no aumentó conforme a la edad, en su lugar, el grupo etario con mayor mortalidad fue la edad media, reportando hasta el 50% de mortalidad en este grupo.

La escala SOFA, comprende una serie de criterios que nos permite identificar el riesgo de falla orgánica múltiple que puede culminar en la defunción del paciente.

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
CRITERIOS	0	1	2	3	4
<b>SNC</b> Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ou < 500	> 5 ou < 200
<b>Hepático</b> Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 y soporte ventilatorio	< 100 y soporte ventilatorio
<b>Cardiovascular</b> TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamina a < 5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 Noradrenalina o adrenalina > 0,1

SNC: sistema nervioso central; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; TAM: tensión arterial media.

Ilustración 3. Escala SOFA

Se divide de la siguiente manera para establecer el riesgo de mortalidad de un paciente, de acuerdo al puntaje obtenido en base al cumplimiento de los criterios que se muestran arriba:

→ 0 a 9 pts = <20% de mortalidad.

- 10 a 12 pts = 20 – 50 % de mortalidad.
- 13 a 14 pts = 50 – 60 % de mortalidad.
- 15 pts = >80%.

De acuerdo a estos rangos se clasificaron a los pacientes incluidos en el estudio conforme a los datos obtenidos en sus notas de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, las hojas de enfermería y los estudios de laboratorio de sus días de ingreso. Mediante lo cuál se estimó la mortalidad con base a los resultados obtenidos.

SOFA	Total Pacientes	Numero de defunciones	Mortalidad estimada de pacientes dentro del estudio por rango
< o = 9 pts = <20% de mortalidad	33	2	6.06%
10 pts a 12 pts = 20 - 50% de mortalidad	16	5	31%
13 a 14 pts = 50 - 60% de mortalidad	3	0	0%
> o = 15 pts = > 80% de mortalidad	3	3	100.00%
<b>Total</b>	55	10	

Tabla 3. Mortalidad estimada por edad de acuerdo a la escala SOFA

La escala SOFA demostró ser útil en el valor pronóstico de los pacientes, indicando riesgo de falla orgánica múltiple y consiguiente mortalidad. Durante el estudio si se mostró adecuada correlación entre el puntaje obtenido y el porcentaje de mortalidad asignado a cada paciente y el número y porcentaje de defunciones. Por lo qué, podría afirmarse que la escala SOFA es un predictor de mortalidad importante para pacientes sépticos a su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

La escala APACHE II es un sistema de clasificación que permite clasificar la gravedad de la enfermedad dentro de las primeras 24 horas en su ingreso al servicio utilizando parámetros que reflejen el nivel de los servicios recibidos y posteriormente predecir mortalidad.

## APACHE II SCORE

AGE Points		CHRONIC HEALTH Points		TOTAL APACHE SCORE = AP + CHP + APS	
≤ 44y	0	Non-operative, or emergency post-op & any conditions below*	5	Sum Age Points (AP) + Chronic Health Points (CHP) + Acute Physiologic Score (APS) points.	
45-54y	2	*Cirrhosis w/ portal Hypertension or encephalopathy; class IV angina, chronic hypoxia, ↑CO <sub>2</sub> or polycythemia; chronic dialysis; immunocompromised	2	*1 Sum all variables 1-12 for Acute Physiologic Score (APS) (use one variable each for 5 and 9).	
55-64y	3			Use the worst value from the preceding 24h.	
65-74y	5			APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.	
≥75y	6				

### ACUTE PHYSIOLOGIC SCORE\*1 (APS)

Physiologic Variable	Points								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
1 Temp °F	≤85.9	86.0-89.5	89.6-93.1	93.2-96.7	96.8-101.2	101.3-102.1		102.2-105.7	≥105.8
°C	≤29.9	30-31.9	32-33.9	34-35.9	36 - 38.4	38.5-38.9		39-40.9	≥41
2 HR, bpm	≤39	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	≥180
3 MAP, mmHg	≤49		50-69		70-109		110-129	130-159	≥160
4 RR, bpm	≤5		6-9	10-11	12-24	25-34		35-49	≥50
5 Oxygenation: Use A-a Gradient (5a) if FiO <sub>2</sub> ≥0.5 or use PaO <sub>2</sub> (5b) if FiO <sub>2</sub> <0.5 (see page 17)									
5a A-a Gradient					<200		200-349	350-499	≥500
5b PaO <sub>2</sub>	≤54	55-60		61-70	>70				
6 Na <sup>+</sup> (S, mmol/L)	≤110	111-119	120-129		130-139	150-154	155-159	160-179	≥180
7 K <sup>+</sup> (S, mmol/L)	≤2.4		2.5-2.9	3.0-3.4	3.5-5.4	5.5-5.9		6.0-6.9	≥7.0
8 Cr (S, mg/dL)			<0.6		0.6-1.4		1.5-1.9	2.0-3.4	≥3.5
9 Arterial pH is preferred. Use venous HCO <sub>3</sub> if no ABGs.									
9a pH (arterial)	≤7.14	7.15-7.24	7.25-7.32		7.33-7.49	7.5-7.59		7.6-7.69	≥7.7
9b HCO <sub>3</sub> (venous)	≤14	15-17.9	18-21.9		22-31.9	32-40.9		41-51.9	≥52
10 WBC, cells/uL	≤1.0		1.0-2.9		3.0-14.9	15-19.9	20-39.9		≥40
11 Hct, %	≤20		20-29.9		30-45.9	46-49.9	50-59.9		≥60
12 GCS coma	Score = 15 - GCS Score (see below, Record e.g.: "GCS 9 = E2 V4 M3 at 17:35h".)								

Score	Mortality
0 - 4	4%
5 - 9	4%
10 - 14	15%
15 - 19	25%
20 - 24	40%
25 - 29	55%
30 - 34	75%
> 34	85%

GLASGOW COMA SCALE (GCS)				*Teasdale G, Jennett B. Lancet 1974;2:81-84.	
EYE Opening	Best VERBAL	Best MOTOR	Points	SCORE: Sum Points (eye+verbal+ motor categ).	
		follows commands	6		
	oriented	localizes pain	5		
spontaneous	confused	withdraws to pain	4		
to command	inappropriate words	flexor response	3		
to painful stimuli	incomprehensible	extension (abnl)	2		
no response	no response	no response	1		

Ilustración 4. Escala APACHE

Para obtener el puntaje y porcentaje de mortalidad de cada paciente con la escala de APACHE II se utilizó un calculador (*Rapid Critical Care Consult*, 2013, <https://www.rccc.eu/calmed/Apache.html>) y fueron recabados los datos de los expedientes clínicos de sus notas de ingreso a Terapia Intensiva, hojas de enfermería y laboratorios de las primeras 24 hrs de su estancia en terapia. De acuerdo al puntaje obtenido fueron clasificados los pacientes incluidos en el estudio

y calculada su mortalidad. Posterior a esto se calculó la mortalidad del grupo con base en las defunciones.

APACHE II	Total Pacientes	Numero de defunciones	Mortalidad estimada de pacientes dentro del estudio por rango
0 a 9 pts = 4 % de mortalidad	5	0	0%
10 pts - 14 pts = 15% de mortalidad	10	0	0%
15 - 19 pts = 25 % de mortalidad	21	2	9.52%
20 - 24 pts = 40 % de mortalidad	8	3	37.50%
25 - 29 pts = 55 % de mortalidad	7	3	42.85%
30 - 34 pts = 75 % de mortalidad	2	1	50%
> 34 pts = > 85% de mortalidad	2	1	50%
<b>Total</b>	55	10	

Tabla 4. Mortalidad estimada por edad de acuerdo a la escala APACHE

La escala APACHE II demostró presentar un alto valor predictivo sobre la mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva sobre los pacientes que presentaron sepsis, elevándose el porcentaje de mortalidad estimada conforme a los puntos obtenidos en la escala APACHE II.

## 8.2 Focos infecciosos.

Mediante esta investigación se evidenció que, en el Servicio de Terapia Intensiva estudiado, la etiología más común de sepsis fue el Foco Pulmonar (46%), en segundo lugar el Foco Abdominal 41.17 (24.45%), en tercer lugar el Foco Urinario (18.18%), seguido de Tejidos blandos (10.9%) y en último lugar Dispositivos intravasculares y Neurosepsis (1.8%).

Los patógenos aislados en los pacientes con sepsis del Servicio de Terapia Intensiva que se encontraron con mayor frecuencia fueron Gram Negativos en un 58.8%, siendo Gram Positivos el 41.17% restante.

El foco infeccioso que demostró más farmacorresistencia, dentro del estudio realizado, fué en Tejidos Blandos con una prevalencia del 85.7%, en segundo lugar, el Foco Urinario con un 63.6 % de los casos, seguido del Foco Pulmonar en donde

se presento farmacorresistencia en un 37.5% de los casos y por último el Foco Abdominal con un 26.6%.

### **8.2.1 Pulmonar.**

Dentro del foco Pulmonar los microorganismos más frecuentemente aislados fueron Gram Negativos en un 62.5%, siendo los Gram Positivos el 37.5% restante de los patógenos aislados. A continuación, se listan los microorganismos aislados con mayor regularidad en orden descendente, todos consistentemente Gram negativos:

- 1) E. Coli
- 2) Enterobacter Clocae
- 3) Pseudomona Auriginosa

Los patógenos que más farmacorresistencia demostraron dentro del protocolo de estudio de igual modo fueron los Gram negativos en un 73.3%. Los Gram positivos solo comprendieron 4 casos de farmacorresistencia lo que corresponde al 26.6% de los casos. Los pacientes que no demostraron resistencia antimicrobiana en sus cultivos permanecieron en Terapia Intensiva en un promedio de 8 a 17 días, mientras que la estadía en Terapia de los pacientes que presentaron farmacorresistencia se alargó hasta 33 días.

Los medicamentos que demostraron mayor farmacorresistencia fueron las Cefalosporinas de primera generación y de tercera generación, los Betalactámicos y los Inhibidores de la Betalactamasa. A continuación, se listan los medicamentos que demostraron mayor farmacorresistencia:

- 1) Cefalosporinas
  - a. Primera Generación
    - i. Cefazolina
    - ii. Cefalotina
  - b. Tercera generación
    - i. Ceftriaxona
    - ii. Ceftazidima
- 2) Betalactámicos: Ampicilina



### 3) Inhibidores de la Betalactamasa: Ampicilina/Sulbactam

Los fármacos que demostraron más sensibilidad y eficacia para el tratamiento de estos pacientes sépticos fueron las Fluoroquinolonas, los Aminoglucósidos y los Carbapenémicos. Los medicamentos con mayor sensibilidad dentro de cada grupo fueron los siguientes:

- 1) Fluoroquinolonas
  - a. Ciprofloxacino
  - b. Levofloxacino
- 2) Aminoglucosidos
  - a. Amikacina
  - b. Gentamicina
- 3) Carbapenémicos
  - a. Meropenem
  - b. Ertapenem
  - c. Imipenem

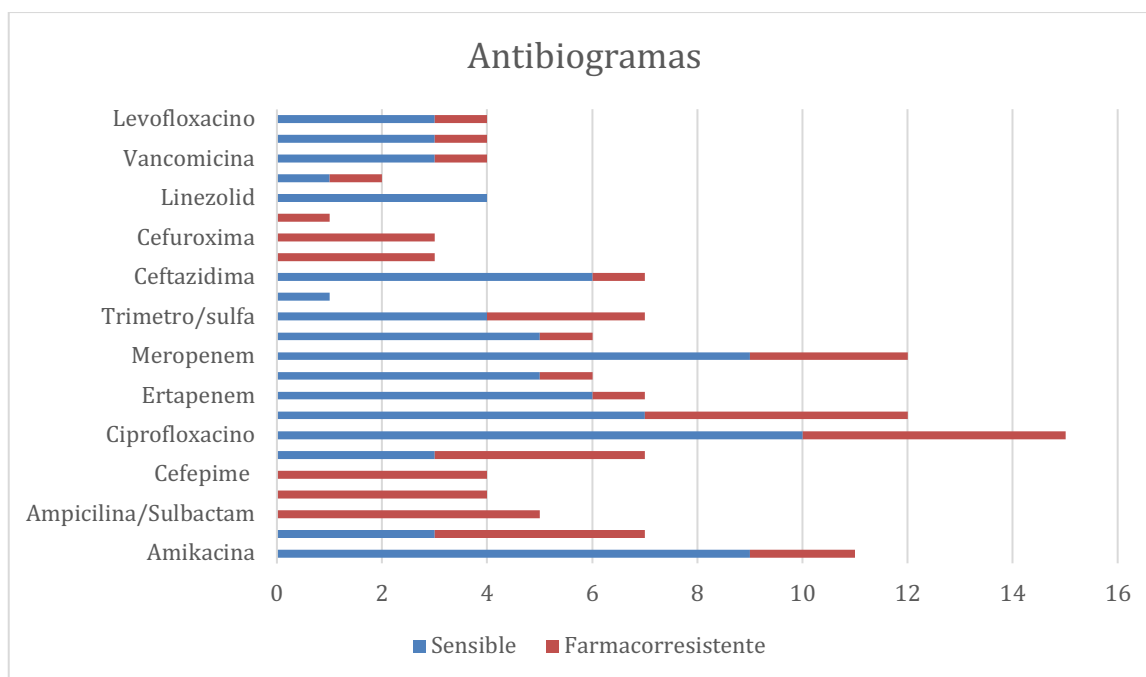


Ilustración 5. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen pulmonar

Dentro de los medicamentos más empleados en Terapia Intensiva en orden descendente fueron los Carbapenémicos, las Quinolonas y las Oxazolidinonas.

Coincidiendo con el fracaso terapéutico en dos casos (7.4% de los casos) de dos de estos grupos de medicamentos. Podemos definir farmacorresistencia no solo como la aparición de la misma en un antibiograma, si no también como la falla terapéutica del uso de un antibiótico en un paciente. Los antimicrobianos que tuvieron un fracaso terapéutico fueron:

1. Carbapenémico: Ertapenem
2. Quinolona: Levofloxacino

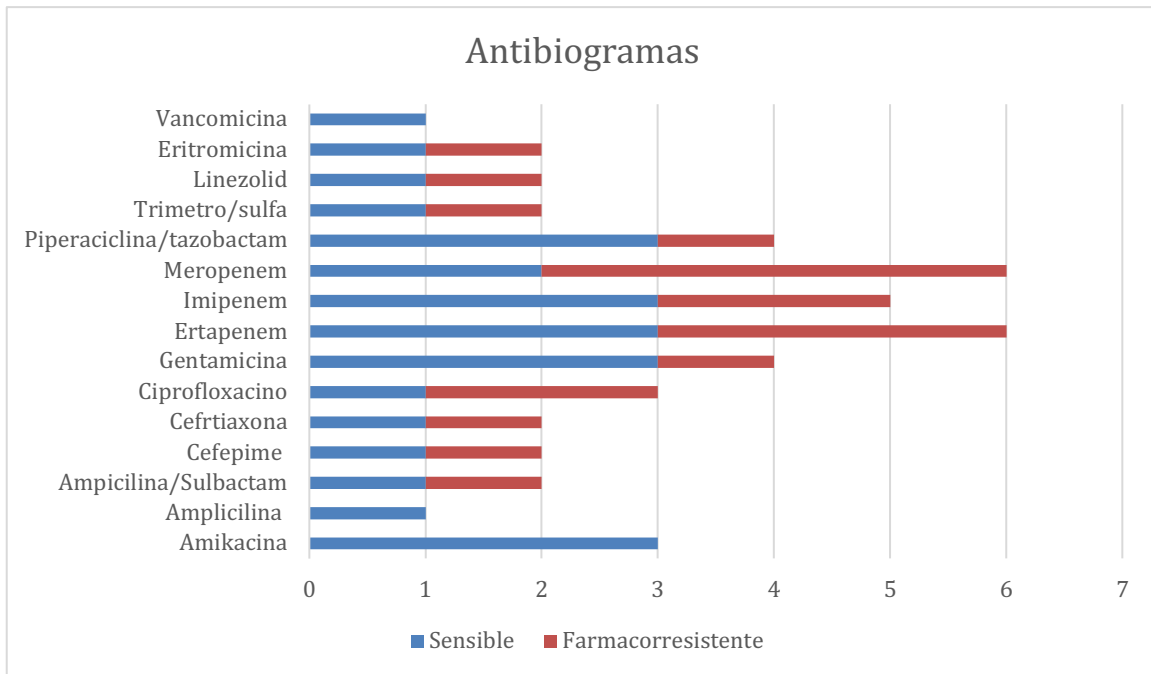
### **8.2.2 Abdominal.**

El Foco Abdominal fue el segundo con más casos, y los microorganismos más frecuentemente encontrados en los cultivos correspondieron a organismos Gram Negativos en un 80%, correspondiendo el 20% de los casos a microorganismos Gram Positivos, siendo E. Coli fue el patógeno aislado en la mayoría de los pacientes (60%) el cual es Gram Negativo.

La estancia promedio de un paciente cuyo foco séptico era de origen abdominal fue de 2 a 10 días, alargándose hasta 29 días su estancia en dicha unidad debido a una resistencia bacteriana a los antibióticos administrados. Los medicamentos con mayor farmacorresistencia demostrada fueron los Carbapenémicos, en la misma proporción el Ertapenem como el Meropenem y en menor medida el Imipenem. Los patógenos que demostraron farmacorresistencia a estos fármacos fueron E. Coli y Pseudomona aeruginosa.

Los antibióticos con mayor sensibilidad fueron las Penicilinas, los Inhibidores de las Betalactamasas y los Aminoglucósidos, como se listan a continuación en orden descendente:

- 1) Penicilinas e los Inhibidores de las Betalactamasas
  - a. Piperaciclina/Tazobactam
  - b. Ampicilina/Sulbactam
- 2) Aminoglucósidos
  - a. Gentamicina
  - b. Amikacina



*Ilustración 6. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen abdominal*

Los esquemas antibióticos más usados constaron de Carbapenémicos, Fluoroquinolonas, Glicopéptidos y Cefalosporinas. El medicamento que mostro una mayor tasa de fracaso terapéutico fue el Meropenem (Carbapenémico), en 3 de los 4 casos (28.57% de los casos) que tuvieron farmacorresistencia con falla terapéutica, seguido del Linezolid (Oxazolidinona).

### **8.2.3 Urinario.**

El foco urinario fue el tercero en frecuencia con pacientes con diagnóstico de Sepsis. Dentro de este foco fueron aislados mayormente microorganismos Gram negativos de igual modo en 85.7% de los casos, siendo E. Coli el patógeno predominante en un 57.14% del total de los cultivos realizados. Las bacterias Gram positivas comprendieron el 14.3% restante con diversos patógenos.

Los días de estancia variaron entre 1 a 7 días para los pacientes que no presentaron resistencia antimicrobiana. Sin embargo, en los casos en los que se demostró farmacorresistencia la estancia hospitalaria se aplazó hasta 29 días a causa de la misma. Los antibióticos administrados a los pacientes que demostraron mayor resistencia bacteriana fueron las Fluoroquinolonas, las Cefalosporinas de

Tercera Generación y las Penicilinas, demostrando en el antibiograma con mayor frecuencia farmacorresistencia de la siguiente manera:

- 1) Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino
- 2) Cefalosporinas de Tercera Generación
  - a. Ceftazidima
  - b. Ceftriaxona
- 3) Penicilinas
  - a. Ampicilina
  - b. Ampicilina/Sulbactam

Dentro de los esquemas antibióticos utilizados en estos pacientes, aquellos medicamentos que presentaron mayor sensibilidad fueron los Carbapenémicos y los Aminoglucósidos. Demostrando una eficacia superior en el orden sucesivo:

- 1) Carbapenémicos:
  - a. Ertapenem
  - b. Meropenem
  - c. Imipenem
- 2) Aminoglucósidos
  - a. Amikacina
  - b. Gentamicina

Los esquemas antibióticos mas utilizados como tratamiento consistieron en Carbapenémicos, Oxazolidinonas y Cefalosporinas. Dentro de este grupo solo un caso (10%) tuvo fracaso terapéutico al grupo de las Cefalosporinas, específicamente presentó farmacorresistencia a la Ceftazidima.

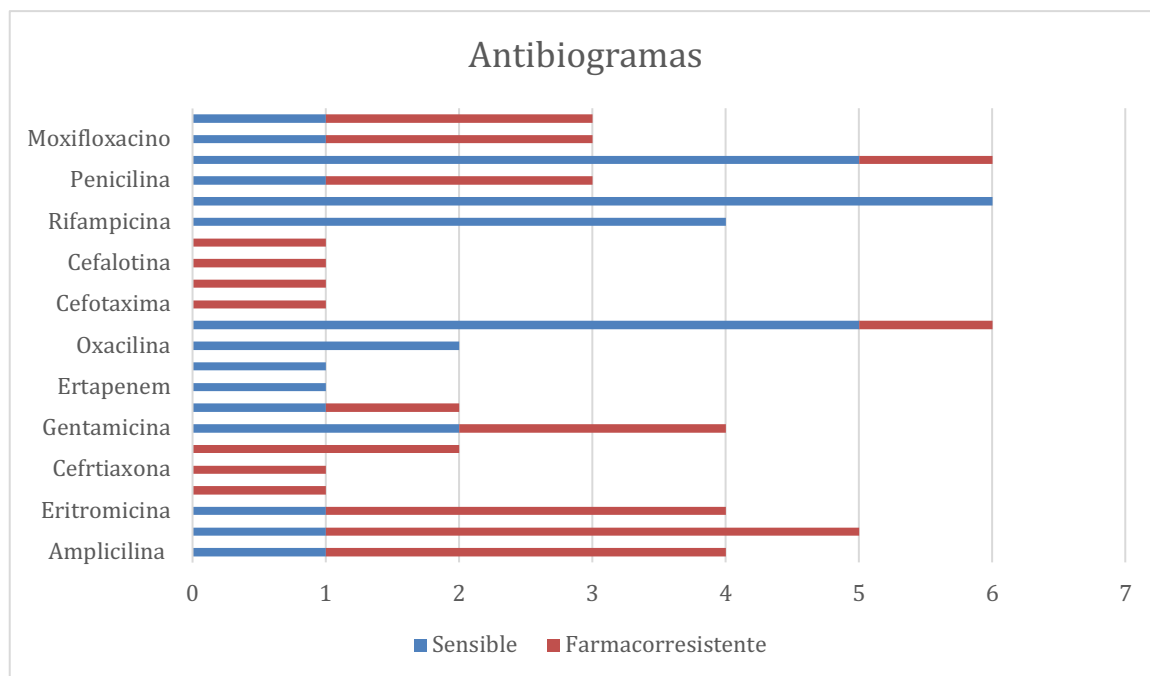


Ilustración 7. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis de origen urinario

### **8.2.4 Tejidos Blandos.**

Aunque los pacientes cuyo origen séptico fue en tejidos blandos no fue mayoría, representando un 10.9% de los casos, si fue el foco que demostró mayor farmacorresistencia en un 85.7%. A diferencia del resto de los focos infecciosos, los microorganismos mayormente encontrados en cultivos fueron, por mucho, Gram positivos en un 83.3%, siendo los Gram negativos solo el 16.6% restante de los casos. El microorganismo más comunmente encontrado fue el *Staphylococcus Aureus*, siendo este mismo el que desmostró también una mayor resistencia antimicrobiana.

El único caso que no presentó farmacorresistencia solo tuvo un día de estancia en Terápia, siendo trasladado a piso para continuar tratamiento. Sin embargo, los pacientes que demostraron resistencia antibiótica en sus respectivos antibiogramas permanecieron en el Servicio de Terápia Intensiva de 7 a 14 días, mismos que comprendían el largo del tratamiento suministrado.

Los antibióticos que demostraron mayor farmacoresistencia fueron las Fluoroquinolonas, las Penicilinas y las Lincosamidas a como se muestra en el siguiente listado:

- 1) Fluoroquinolonas
  - a. Moxifloxacino
  - b. Levofloxacino
  - c. Ciprofloxacino
- 2) Penicilinas
  - a. Ampicilina
  - b. Penicilina
- 3) Lincosamidas: Clindamicina

Los medicamentos mas sensibles, que fueron utilizados para dar tratamiento a los pacientes de este grupo fueron las Oxazolidinonas, las Sulfonamidas, y los Glucopéptidos.

- 1) Oxazolidinonas: Linezolid
- 2) Sulfonamidas: Trimetoprima y Sulfametoxazol
- 3) Glucopéptidos: Vancomicina

Los antibióticos mas utilizados como dentro de los esquemas de tratamiento fueron los Carbapenémicos y las Oxazolidinonas. Ningún caso presentó fracaso terapéutico.

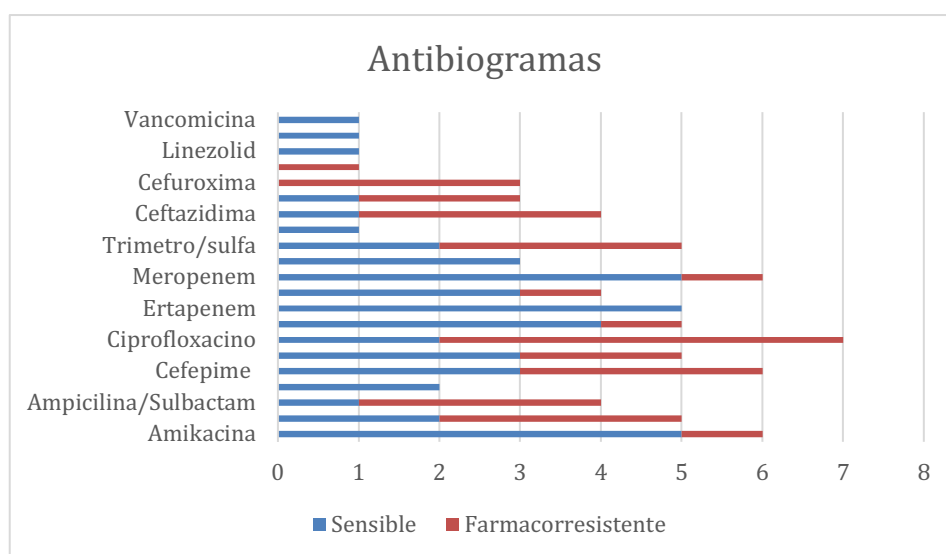


Ilustración 8. Farmacoresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con sepsis con foco en tejidos blandos

### **8.2.5 Dispositivos intravasculares.**

El caso reportado dentro del periodo estudiado que presentó sepsis, cuyo foco infeccioso fué un dispositivo intravascular, también presento farmacorresistencia, por lo qué, permaneció en el Servicio de Terapia Intensiva 15 días. Se aislo, en cultivo de líquido pericárdico, Pseudomona Auriginosa, Gram negativo, la cual demostró farmacorresistencia y sensibilidad antimicrobiana a los siguientes medicamentos.

<b>Farmacorresistencia</b>	<b>Sensibilidad</b>
Cefalotina	Imipenem
Ceftazidima	Meropenem
Cefuroxima	
Cirpofloxacino	
Ticarcilina/Ácido Clavulánico	

*Tabla 5. Farmacorresistencia y sensibilidad de los antibióticos empleados en pacientes con neurosepsis*

De igual modo mostro actividad intermedia contra Amikacina, Cefepime, Gentamicina y Piperaciclina/Tazobactam. Fue un caso favorable al que se le cambió el esquema de Ceftazidima por Meropenem y Amikacina tras obtener los resultados del antibiograma, motivo por el cual el paciente tuvo un buen pronóstico y resolución de su caso.

### **8.2.6 Neurosepsis.**

Dentro de esta investigación solo fue reportado un paciente con diagnóstico de Neurosepsis, aislandose Staphylococcus Aureus en Líquido Cefalorraquídeo. Este microorganismo demostró farmacorresistencia a las penicilinas, tanto a Ampicilina como a Penicilina. Siendo sensible a: Linezolid, Clindamicina, Eritromicina, Vancomicina, Oxacilina, Rifampicina y Trimetoprima y Sulfametoxazol. Cursó con una estancia en el Servicio de Terapia Intensiva de 8 días en la cuál le fué proporcionado tratamiento a base de Meropenem y Linezolid, en base a los cuáles se obtuvieron resultados favorables.

## **8.3 Biomarcadores.**

### 8.3.1 Procalcitonina.

De los 55 pacientes incluidos en el estudio, se les tomo niveles de Procalcitonina sérica a 34 pacientes dentro de las primeras 24 hrs a su ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva. En términos generales, esta enzima se elevó en 28 de los 34 pacientes con diagnóstico de sepsis, por lo que corresponde al 82.35% de los pacientes.

Se procedió entonces a dividir a los pacientes que presentaron o no Resistencia antimicrobiana y a evaluar la elevación de la Procalcitonina en un rango mayor a 0.5 ng/ml, mismo que indica un riesgo de Sepsis en los pacientes. De los 15 pacientes que presentaron Farmacorresistencia, 14 de ellos presentaron elevación de procalcitonina mayor a 0.5 ng/ml en las primeras 24 hrs y solo uno de ellos quedo en el límite. Por el contrario, de los 20 pacientes que no presentaron farmacorresistencia, 14 de ellos tuvieron elevación de procalcitonina por encima de niveles los normales y 6 de ellos no presentaron dicha elevación de niveles en sangre.

La segunda muestra de procalcitonina fué tomada en diferentes momentos, una vez instaurado el tratamiento antimicrobiano y solo fue tomada como seguimiento a un total de 18 pacientes, de los cuales 9 presentaban resistencia a los antibióticos. Todos los pacientes con presencia de farmacorresistencia tuvieron procalcitonina elevada. Por otro lado, de los 9 pacientes sin evidencia de resistencia microbiana, solo el 50% presento un nivel mayor de 0.5 ng/ml de procalcitonina sérica.

Para continuar el seguimiento de los pacientes, se le tomo una tercera muestra de procalcitonina a 16 pacientes. Los mismos 9 del grupo anterior con farmacorresistencia persistian con niveles elevados de procalcitonina. Caso contrario de los pacientes sin farmacorresistencia de los cuales solo 3 presentaban procalcitonina elevada, mientras 4 de ellos disminuyeron sus niveles séricos de procalcitonina a los de un paciente sano.

Los niveles de Procalcitonina sérica son una herramienta eficaz para el diagnóstico y evaluación del tratamiento de los pacientes con sepsis. En los



resultados presentados se plasma la procalcitonina se eleva con mayor predominancia en pacientes que presentan farmacorresistencia, misma razón por la cual los valores continúan o persisten elevándose.

### 8.3.2 Proteína C Reactiva.

Dentro de las primeras 24 horas, a su ingreso al Servicio de Terapia Intensiva, se tomaron los niveles séricos de Proteína C Reactiva a 17 pacientes, de los cuáles todos presentaron elevación de la misma por arriba de 10 mg/L, siendo estos sus valores máximos esperados. Del mismo modo en la segunda toma, de la cual cuál fueron muestreados 9 pacientes, todos presentaron niveles mayores a los normales, sin discriminar si presentaban o no resistencia antimicrobiana. Y de igual manera, en la tercera muestra tomada solamente a 4 pacientes, 3 con farmacorresistencia y uno sin resistencia antimicrobiana, todos presentaron elevación de la proteína C reactiva.

## 9.0 DISCUSIÓN.

La literatura reporta que se diagnóstica sepsis alrededor del 20 al 27.3% de los casos que ingresan al Servicio de Terapia Intensiva. En el periodo comprendido entre 2017- 2019, el 11.11 % de los pacientes que ingresaron a Terapia Intensiva presentaron sepsis, demostrando un resultado menor en comparación de lo que se estipula en la bibliografía nacional e internacional (Carrillo-Esper Raúl , Carrillo-Córdova Jorge Raúl, 2009).

De los 55 pacientes que cumplieron con criterios diagnósticos de sepsis, 30 demostraron farmacoresistencia en los cultivos realizados, lo que indica una prevalencia del 54.54% de farmacoresistencia en pacientes con sepsis.

Con base en lo que se reporta en la literatura, la sepsis tiene una mortalidad muy elevada, que en el caso del choque séptico puede alcanzar cifras cercanas al 50%. De los 55 pacientes incluidos en el estudio, 10 pacientes fallecieron a causa de falla orgánica múltiple como culminación del choque séptico. En esta investigación la mortalidad estimada de los pacientes con sepsis en el Servicio de Terapia Intensiva fue de 18.18% (L. García-López, S. Grau-Cerrato, A. de Frutos-Soto, F. Bobillo-De Lamoc, R. Cítores-González, F. Díez-Gutiérrez, M.F. Muñoz-Moreno, T. Sánchez-Sánchez, F. Gandía-Martínez & Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 2017).

De acuerdo a la literatura mexicana la etiología más común para sepsis es la abdominal seguido de la respiratoria. Si nos basamos en los grandes estudios internacionales, se tiene estipulado que el principal foco de sepsis es el pulmonar, seguido del abdominal y en tercer lugar el foco urinario (Carrillo-Esper Raúl , Carrillo-Córdova Jorge Raúl, 2009). A comparación de lo reportado en la bibliografía mexicana, hubo discrepancia con nuestros resultados, siendo estos más similares a los reportes internacionales encontrándose con mayor frecuencia focos sépticos de origen pulmonar, seguidos de focos abdominales y urinarios.

Los microorganismos más comúnmente aislados fueron Gram Negativos, principalmente E. Coli. A excepción de las bacterias encontradas en focos de origen en tejidos blandos, en donde los microorganismos más frecuentemente aislados fueron Gram positivos, predominantemente Staphylococcus. Esto concuerda con

los resultados obtenidos por la OMS mediante su Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización (GLASS), en cuya investigación las bacterias más prevalentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella spp* (De Freitas, 2013).

De los 55 pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de sepsis 31 presentaron farmacorresistencia, siendo mayor en el caso de los pacientes cuyo origen séptico era en tejidos blandos, seguido del foco urinario y posteriormente el foco abdominal. El porcentaje de pacientes con resistencia antimicrobiana demostrada en antibiograma corresponde al 56.36%. Estos resultados permiten estimar el riesgo de farmacorresistencia y probable fracaso terapéutico en pacientes que lleguen con sospecha de sepsis al Servicio de Terapia Intensiva pues no se encuentra reportado en bibliografía mexicana.

En los antibiogramas incluidos en el estudio se encontró una mayor farmacorresistencia a las Cefalosporinas de primera y tercera generación, a las penicilinas y a las fluoroquinolonas, específicamente a ciprofloxacino. El Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), que se llevo a cabo en México a nivel nacional, detectó una elevada resistencia a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación. La resistencia al ciprofloxacino, se demostró, es más elevada en casos de *E. Coli*, misma situación que aconteció en el estudio pues en 7 de los 9 aislamientos (77.7%) donde se obtuvo *E. Coli*, se demostró resistencia a ciprofloxacino en el antibiograma. En los aislamientos donde se halló *S. aureus* la resistencia en el estudio fue elevada para ampicilina, penicilina y clindamicina en el 75%, y menor al 20% para el resto de los antimicrobianos. Mientras que los antimicrobianos con más farmacorresistencia reportados en la literatura por (PUCRA) fueron la eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino (León, 2018).

La sensibilidad fue mayor a los carbapenémicos, mismos antimicrobianos que fueron más ampliamente usados en el Servicio de Terapia Intensiva, y a los aminoglucósidos. Por su parte, (PUCRA) informó que en los hospitales estudiados se detectó una mayor efectividad en el tratamiento con amikacina, ertapenem y

meropenem; información que coincide con los hallazgos de este estudio (León, 2018).

## **10.0 CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.**

Como conclusión de este estudio de investigación, se demostró una gran resistencia por parte de los Gram - negativos, lo que amerita una inmediata intervención para su control. Destaca la resistencia elevada de *E. Coli* y en el caso de los Gram Positivos de *S. Aureus*.

La rápida instauración del tratamiento antibiótico apropiado es primordial para obtener un efecto beneficioso. Ante la presencia de sepsis o choque séptico, cada hora de retraso en el establecimiento de un tratamiento correcto, se asocia con un aumento en la mortalidad. Por lo tanto, los resultados obtenidos, nos permiten contar con los datos para establecer un adecuado tratamiento empírico, conociendo los microorganismos más comunmente aislados y los antimicrobianos cuya farmacorresistencia es mayor para dichas bacterias (Evans & Alhazzani, 2017).

De acuerdo a este estudio se insta a todas las instituciones sanitarias para evaluar la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en sus diferentes servicios, especialmente en el Servicio de Terapia Intensiva, pues son pacientes con una mortalidad mayor y un pronóstico más desfavorable, para poder hacer una revisión crítica de sus tratamientos empíricos. De igual modo, se aconseja que los hospitales y sistemas hospitalarios cuenten con un programa para la mejora de la atención a pacientes con sepsis, incluyendo la detección de la sepsis en la enfermedad aguda en pacientes de alto riesgo, como son los pacientes ingresados a la UCI. Todo con la finalidad de evitar el fracaso terapéutico de los tratamientos empleados y prevenir que sigan incrementando los casos de farmacorresistencia antimicrobiana.

## 11.0 BIBLIOGRAFÍA.

Carrillo-Esper Raúl, Carrillo-Córdova Jorge Raúl, C.-C. L. D. (2009). Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*, 77(10), 301–303.

Carrillo, R., & Peña, C. (2015). *SEPSIS. De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia. Documentos de Postura* (Vol. 1). Retrieved from [http://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L31\\_ANM\\_SEPSIS.pdf](http://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L31_ANM_SEPSIS.pdf)

Corrales-santander, H., Pájaro, N., Ardila-saenz, A., Zapata-valencia, E., Padilla-zambrano, H., & Medicina, P. P. De. (2018). Papel de la Procalcitonina en el Enfoque y Seguimiento del Paciente con Sepsis. *Archivos de Medicina*, 14(2), 3–4. <https://doi.org/10.3823/1383>

De Freitas, L. C. (2013). *Global Priority List of Antibiotic - Resistance Bacteria To Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organization* (Vol. 43). <https://doi.org/10.1590/S0100-15742013000100018>

de la Fuente Soto, J. J., Diaz Ramos, R. D., Franco Vergara, B. C., González García, H., Jiménez Ríos, E., & Vázquez Pavón, L. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto Evidencias y Recomendaciones, Secretaria de Salud § (2009).

Dreser, A., Wirtz, V. J., Corbett, K. K., & Echániz, G. (2008). Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. *Salud Publica de Mexico*, 50(4), S480–S487. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342008001000009>

Evans, L. E., & Alhazzani, W. (2017). Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 3(45), 486–552.

Gómez-Gómez, B., Sánchez-Luna, J. P., Pérez-Beltrán, C. F., Díaz-Greene, E. J., & Rodríguez-Weber, F. L. (2017). Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Medicina Interna de México*, 33(3), 381–391. Retrieved from

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000300381&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00381.pdf](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300381&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00381.pdf)

- L. García-López, S. Grau-Cerrato, A. de Frutos-Soto, F. Bobillo-De Lamoc, R. Cítores-González, F. Díez-Gutiérrez, M.F. Muñoz-Moreno, T. Sánchez-Sánchez, F. Gandía-Martínez, D. A.-O., & Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (2017). Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 41(1), 12–20.
- León, P. de. (2018). *Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red de la Universidad Nacional Autónoma de México. Programa Universitario de Investigación en Salud.*
- Noé, J., Amézquita, R., & Molina, A. A. (2018). *La sepsis como causas de egreso hospitalario en México ; una revisión retrospectiva 2008-2015.*
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*, (December), 1–16. <https://doi.org/10.1038/510015a>
- Ortiz Leyba, C., & Garnacho Montero, J. (2009). Conocimientos Actuales En La Fisiopatología De La Sepsis. *Medicina Intensiva*, 29(3), 135–141. [https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(05\)74220-0](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(05)74220-0)
- Pablo, J., Motta, R., Andrea, P., & Solarte, B. (2015). Prevalencia de resistencia bacteriana a los antibióticos en una UC neonatal de Nariño, Colombia. *Colombia Salud Libre*, 10(1), 16–25.
- Ponce De León-Rosales, S., Arredondo-Hernández, R., & López-Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: un grave problema global La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 151, 2–9.
- Pradipta, I. S., Sodik, D. C., Lestari, K., Parwati, I., Halimah, E., Diantini, A., &

- Abdulah, R. (2013). Antibiotic resistance in sepsis patients: Evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(6), 344–352. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.114165>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). *Surviving Sepsis Campaign. Critical Care Medicine* (Vol. 45). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Teresa, C., Zunino, P., & Hortal, M. (2018). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Medica Del Uruguay*, 33(4). <https://doi.org/10.29193/rmu.33.4.6>
- Ximena Ochoa Morales, Alonso Alfredo Cano Esquivel, Elvia Ximena Tapia Ibáñez, Fabiola López Cruz, Gabriela del Rocío Pérez de Los Reyes Barragán, & Armando Sánchez Calzada, H. M. M. F. (2018). Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. *Anales Médicos Asociación Médica ABC*, 63(1), 6–13. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10030-1010>
- Zepeda, E. M., Heriberto, J., Guillén, R., Guerrero, A. V., Alfredo, C., Martín, G., ... Cruz, A. S. (2016). Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad III. *Medicina Intensiva*, 30(5), 319–323. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti165h.pdf>
- Carrillo, R., & Peña, C. (2015). *SEPSIS. De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia. Documentos de Postura* (Vol. 1). Retrieved from [http://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L31\\_ANM\\_SEPSIS.pdf](http://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L31_ANM_SEPSIS.pdf)
- Corrales-santander, H., Pájaro, N., Ardila-saenz, A., Zapata-valencia, E., Padilla-zambrano, H., & Medicina, P. P. De. (2018). Papel de la Procalcitonina en el Enfoque y Seguimiento del Paciente con Sepsis. *Archivos de Medicina*, 14(2), 3–4. <https://doi.org/10.3823/1383>



- De Freitas, L. C. (2013). *Global Priority List of Antibiotic - Resistance Bacteria To Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics*. World Health Organization (Vol. 43). <https://doi.org/10.1590/S0100-15742013000100018>
- de la Fuente Soto, J. J., Diaz Ramos, R. D., Franco Vergara, B. C., González García, H., Jiménez Ríos, E., & Vázquez Pavón, L. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto Evidencias y Recomendaciones, Secretaria de Salud § (2009).
- Dresler, A., Wirtz, V. J., Corbett, K. K., & Echániz, G. (2008). Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. *Salud Publica de Mexico*, 50(4), S480–S487. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342008001000009>
- Evans, L. E., & Alhazzani, W. (2017). Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 3(45), 486–552.
- Gómez-Gómez, B., Sánchez-Luna, J. P., Pérez-Beltrán, C. F., Díaz-Greene, E. J., & Rodríguez-Weber, F. L. (2017). Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Medicina Interna de México*, 33(3), 381–391. Retrieved from [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000300381&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00381.pdf](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300381&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00381.pdf)
- L. García-López, S. Grau-Cerrato, A. de Frutos-Soto, F. Bobillo-De Lamoc, R. Cítores-González, F. Díez-Gutiérrez, M.F. Muñoz-Moreno, T. Sánchez-Sánchez, F. Gandía-Martínez, D. A.-O., & Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (2017). Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 41(1), 12–20.
- León, P. de. (2018). *Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red de la Universidad Nacional Autónoma de México. Programa Universitario de Investigación en Salud*.

- Noé, J., Amézquita, R., & Molina, A. A. (2018). *La sepsis como causas de egreso hospitalario en México ; una revisión retrospectiva 2008-2015*.
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*, (December), 1–16. <https://doi.org/10.1038/510015a>
- Ortiz Leyba, C., & Garnacho Montero, J. (2009). Conocimientos Actuales En La Fisiopatología De La Sepsis. *Medicina Intensiva*, 29(3), 135–141. [https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(05\)74220-0](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(05)74220-0)
- Ponce De León-Rosales, S., Arredondo-Hernández, R., & López-Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: un grave problema global La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 151, 2–9.
- Pradipta, I. S., Sodik, D. C., Lestari, K., Parwati, I., Halimah, E., Diantini, A., & Abdulah, R. (2013). Antibiotic resistance in sepsis patients: Evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(6), 344–352. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.114165>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). *Surviving Sepsis Campaign. Critical Care Medicine* (Vol. 45). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Teresa, C., Zunino, P., & Hortal, M. (2018). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Medica Del Uruguay*, 33(4). <https://doi.org/10.29193/rmu.33.4.6>
- Ximena Ochoa Morales, Alonso Alfredo Cano Esquivel, Elvia Ximena Tapia Ibáñez, Fabiola López Cruz, Gabriela del Rocío Pérez de Los Reyes Barragán, & Armando Sánchez Calzada, H. M. M. F. (2018). Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. *Anales Médicos Asociación Médica ABC*, 63(1), 6–13. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10030-1010>
- Zepeda, E. M., Heriberto, J., Guillén, R., Guerrero, A. V., Alfredo, C., Martín, G., ... Cruz, A. S. (2016). Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico

secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad. *Medicina Intensiva*, 30(5), 319–323. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti165h.pdf>

## 12.0 ANEXOS.

### 12.1 Ranking de Patogenicidad de acuerdo con la OMS

#### **WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS**

##### **Priority 1: CRITICAL<sup>#</sup>**

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*<sup>\*</sup>, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant

##### **Priority 2: HIGH**

*Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant

*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

*Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant

*Campylobacter*, fluoroquinolone-resistant

*Salmonella spp.*, fluoroquinolone-resistant

*Neisseria gonorrhoeae*, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

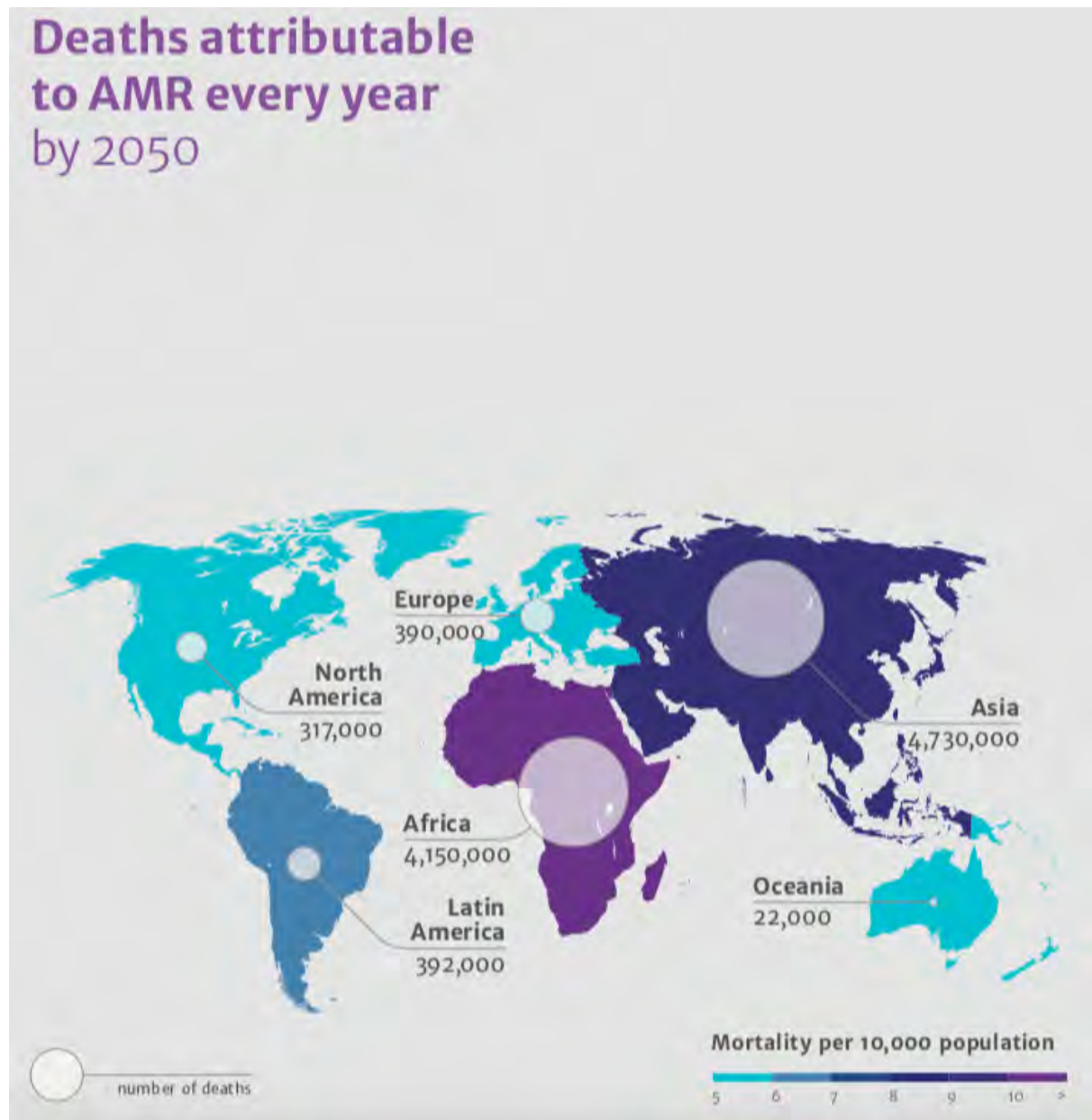
##### **Priority 3: MEDIUM**

*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

## 12.2 Muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana para el año 2050.



### 12.3 Base de datos.

**- Registro de Episodios -**

[Registrar](#)

Fecha: 2019-03-11

Episodio No.

Edad (años)

Diagnóstico de ingreso:

Foco de infección:

Puntaje sofa:

Microorganismo aislado:

Farmacoresistencia:

Sensibilidad:

Días de tratamiento c/esquema antibióticos empíricos:

Días de tratamientos con esquema de antibióticos modificado:

Días de estancia intrahospitalaria:

Diagnóstico de egreso:

Id	Fecha	Edad	Diagnostico	Foco_infeccion	Puntaje	Micro	Farma	Sensibilidad	Dias1	Dias2	Estancia	DiagnosticoE
----	-------	------	-------------	----------------	---------	-------	-------	--------------	-------	-------	----------	--------------

## 12.4 Consentimiento informado.

### Consentimiento informado.

Datos del paciente:

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Lugar: Hospital Ángeles Puebla

Descripción de acto a realizar:

El día de hoy<sup>(fecha)</sup> \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ (nombre del paciente) acudimos al Hospital Ángeles Puebla, al Servicio de Terapia Intensiva. Lo anterior debido a que \_\_\_\_\_ (nombre del paciente) inició con su padecimiento actual el día \_\_\_\_\_.

Posterior al diagnóstico otorgado por personal médico del Hospital Ángeles Puebla de “sepsis” he sido informado sobre el protocolo de investigación “Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en pacientes con sepsis en el servicio de terapia intensiva en adultos en un hospital privado en Puebla” realizado por Vanessa Pamela Domínguez Barbosa, alumna de la Licenciatura en Médico Cirujano en la Universidad de las Américas Puebla, con motivo de la elaboración de su tesis a nivel de licenciatura. Además, se me ha informado que dicho protocolo de investigación se está realizando bajo la tutela del Dr. Francisco Javier Anthon Méndez y el Dr. Roberto Carlos Mares Morales. Lo anterior para que el paciente \_\_\_\_\_ forme parte de dicho protocolo.

Por lo tanto, tomando en cuenta esta información, yo siendo el paciente, autorizo al personal de la salud previamente citado; para utilizar la información que se obtenga.

En ningún momento durante la elaboración escrita del protocolo de investigación incluiremos los siguientes datos personales: Nombre completo, nombre de tutor, número de expediente.

Finalmente he sido informado (a) que estoy en todo mi derecho de solicitar en cualquier momento del periodo que comprende el protocolo de investigación una “carta de revocación de consentimiento informado” para abandonar el estudio y con ello retirar la autorización que cedí mediante este documento del uso de la información obtenida.

---

Vanessa Pamela Domínguez Barbosa

---

Paciente

---

Dr. Francisco Javier Anthon Méndez

---

Dr. Roberto Carlos Mares Morales



## 12.5 Carta de revocación de consentimiento informado.

### Carta de revocación de consentimiento informado.

Datos del paciente:

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Lugar: Hospital Ángeles Puebla

El día de hoy \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_\_

(nombre del paciente) acudí de manera voluntaria al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Puebla.

#### Acto a realizar:

Solicitud de “carta de revocación de consentimiento informado”

Motivo: (Redacte brevemente la razón de la solicitud de la carta de revocación)  
(campo no obligatorio)

---

---

---

---

---

---

---

---

Es importante mencionar que posterior a la expedición y firma de este documento, solicito que se realicen los siguientes actos:

- Eliminación de los datos que se obtuvieron del paciente.

- Retiro inmediato del paciente del protocolo de investigación “Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana en pacientes con sepsis en el servicio de terapia intensiva en adultos en un hospital privado en Puebla”

Finalmente, manifiesto mi conformidad con lo escrito en esta carta de revocación.

---

Vanessa Pamela Domínguez Barbosa

---

Paciente

---

---

Dr. Francisco Javier Anthon Méndez

Dr. Roberto Carlos Mares Morales

## **12.6 Ley de protección de datos.**

Esta investigación se rige al reglamento de la Ley General De Salud en Materia de Investigación, considerándola un estudio sin riesgo. En esta investigación se emplean técnicas no invasivas y métodos de investigación observacional y retrospectivos.

En cumplimiento con lo establecido por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares (LFPDPPP), Vanessa Pamela Domínguez Barbosa, alumna de la Licenciatura en Médico Cirujano en la Universidad de las Américas Puebla, con motivo de la elaboración de su tesis a nivel de licenciatura, es responsable de recabar sus datos personales, así como de su uso, y por lo tanto, buscará en todo momento que el tratamiento y manejo de los mismos sea legítimo, controlado e informado, a efecto de garantizar la privacidad y su derecho a la autodeterminación informativa, comprometiéndose a que el procesamiento de los mismos será manejado de tal manera que su privacidad estará protegida en todo momento.

La alumna Vanessa Pamela Domínguez Barbosa obtiene sus datos personales de: identificación (nombre, firma, fecha de nacimiento, edad, nacionalidad, entre otros); ideología (creencias religiosas); salud (estado de salud, historial clínico, enfermedades, información psicológica y/o psiquiátrica, padecimientos, etc.); características personales (tipo de sangre) características físicas (color de piel, iris y cabello, señales particulares, etc.); y vida y hábitos sexuales, origen étnico y racial, etc., datos personales considerados como SENSIBLES y NO SENSIBLES de conformidad con la LFPDPPP, ya sea directamente y de forma personal del mismo titular, o bien, a través de los medios electrónicos, ópticos, sonoros, visuales, o por cualquier otra tecnología, con la finalidad de: llevar a cabo la prestación de nuestros servicios de atención médica de urgencias, consulta médica e internamientos. Esta información puede ser motivo de requerimiento formal por parte de alguna autoridad competente. Sus datos personales pueden ser vistos, transferidos y/o tratados dentro y fuera del país por personas distintas a la alumna Vanessa Pamela Domínguez Barbosa. En ese sentido, su información puede ser compartida con

organizaciones nacionales e internacionales, para fines de salud, epidemiología, investigación, estadística, análisis y/o estudios de satisfacción, así como la realización de nuestra encuesta de satisfacción. Por lo tanto, si usted no manifiesta su oposición para que sus datos personales sean vistos, transferidos y/o tratados, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

Si consiento que mis datos personales sean vistos, transferidos y/o tratados en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

No consiento que mis datos personales sean vistos, transferidos y/o tratados en los términos que señala el presente aviso de privacidad, salvo las

Adicionalmente, en cumplimiento de las leyes aplicables o bien, para reflejar actualizaciones efectuadas a nuestras políticas internas en la materia, la alumna Vanessa Pamela Domínguez Barbosa podrá modificar el presente aviso de privacidad en cualquier tiempo y sin previo aviso.

En términos establecidos por el artículo 22 de la Ley, tiene derecho en cualquier momento a ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos personales, mediante la solicitud vía correo electrónico dirigido a la alumna Vanessa Pamela Domínguez Barbosa (vanessa.dominguezba@udlap.mx).

---

Nombre y firma de autorización.

---

Fecha.