

IMPACTO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA FIEBRE NOSOCOMIAL DE UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

Autor: Egri, Natalia

Tutor: Lagrutta, Mariana

Primera cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Introducción:

La fiebre nosocomial (FN) es un signo que se presenta con frecuencia en pacientes internados. Su origen puede corresponder a enfermedades graves, potencialmente mortales, o triviales. Su abordaje es complejo y requiere de la valoración de cada paciente para estratificar la severidad de la enfermedad y la profundidad de los exámenes complementarios que deben solicitarse. Existen pocas publicaciones referidas a la fiebre nosocomial en pacientes internados en sala general. Este ámbito es claramente diferente al de los pacientes críticos de terapia intensiva ya que comprende una población más heterogénea donde la fiebre no siempre evoca la posibilidad de una enfermedad grave.

Los resultados del trabajo de Bor DH, *et al*, arrojan una tasa de mortalidad de 13% y 13,2 días de media de la estancia hospitalaria superando el 3% de mortalidad y de siete días de hospitalización para los pacientes sin fiebre ($p < 0,0001$) (1).

Existen múltiples etiologías, tanto infecciosas como no infecciosas y en algunos pacientes puede llegar a coexistir más de una causa. Variables importantes, como la edad y la presencia de comorbilidades influyen significativamente en el motivo y severidad de la enfermedad (1, 2, 3, 4), sin embargo, en la mayoría de los trabajos la causa más frecuente de FN fue infecciosa, con variaciones del 35 al 75%. (3, 5, 6)

En la práctica cotidiana el paciente con fiebre nosocomial en sala general representa un desafío que requiere valorar que estudios deben solicitarse y si es necesario comenzar tratamiento empírico con antibióticos. Debido a que no existen recomendaciones precisas para esta situación desarrollamos un protocolo de manejo de los pacientes con FN al que aplicamos en nuestro medio de trabajo, para describir las características de los pacientes y valorar la utilidad del mismo.

El objetivo de nuestro trabajo es **describir** las características clínicas, microbiológicas y evolutivas de la FN y **analizar** los factores relacionados con la mortalidad, así como también la eficacia de los diferentes esquemas antibióticos utilizados.

Material y métodos:

Se realizó un estudio prospectivo, continuo y observacional, en la sala de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, entre el 05/11/05 y el 05/04/06.

Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes, mayores de 18 años, de ambos sexos, que estaban cursando 5 o más días de internación y presentaron fiebre, definida como: *dos registros de temperatura axilar mayores a 38,3° C en 24 horas o más de 38° C persistente durante una hora.*

Se incluyeron pacientes ingresados a sala general desde servicios externos (guardia y consultorio) y unidad de terapia intensiva (UTI). En este último grupo no se excluyeron a pacientes que hubieran ingresado por, o hubieran desarrollado una infección durante su internación en UTI (independientemente del motivo de ingreso), siempre y cuando hubieran sido trasladados a la sala y permanecido sin fiebre en ésta última durante 5 días.

Se excluyeron todos los pacientes neutropénicos (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o $< 1000/\text{mm}^3$ en quienes se espera un descenso a menos de $500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas) y aquellos que no cumplían con la definición descrita de fiebre.

Evaluación clínica

Todos los pacientes ingresados fueron abordados a través de un protocolo diagnóstico consistente en la realización de anamnesis y examen físico completo en busca de un foco infeccioso.

Se evaluó además la posibilidad de fiebre de origen no infeccioso descartando causas como: flebitis química asociada a catéteres venosos periféricos, trombosis venosa profunda, escaras, tromboembolismo pulmonar, embolia grasa, pancreatitis, hematomas, abstinencia y hepatitis alcohólica, post-transfusional, post-quirúrgico, contraste endovenoso, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, infarto agudo de miocardio, gota, pseudogota, colecistitis alitiásica, neoplasias (linfoma, leucemias, tumores renales, hepatocarcinoma, cáncer de colon).

Se registraron todos los fármacos que recibió el paciente, evaluando lesiones cutáneas y eosinofilia en el caso de sospechar fiebre por drogas.

Evaluación microbiológica

Se obtuvieron muestras de cultivos (al menos 2 hemocultivos) y urocultivo en todos los pacientes ingresados al estudio. En el caso de pacientes con catéteres venosos centrales, se retiró el mismo y se envió la punta de catéter a cultivo bacteriológico y se realizó recuento cuantitativo de colonias, siempre acompañada de un par de hemocultivos periféricos.

En los pacientes que presentaron diarrea se determinó la presencia de leucocitos en materia fecal (LMF), y en los casos positivos se solicitó coprocultivo. En pacientes con sospecha de diarrea por *Clostridium difficile* se solicitó el aislamiento de la toxina de éste último.

Los cultivos fueron realizados en medios habituales de laboratorio siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Evaluación por imágenes

Los estudios por imágenes realizados fueron: radiografía de tórax como examen inicial y de senos paranasales en los pacientes con sonda nasogástrica para descartar sinusitis.

Otros métodos complementarios (ecografía abdominal, ecografía por compresión de miembros inferiores, tomografía computada (TC) de abdomen, TC de tórax, etc.) se solicitaron según criterio de médicos tratantes.

Tratamiento antimicrobiano

Se realizó tratamiento antibiótico empírico en aquellos pacientes que presentaron signos de respuesta inflamatoria sistémica, shock o en los que a criterio médico no pudo diferirse el tratamiento. Luego se modificó el plan de tratamiento antibiótico en los casos en los que se detectó un foco infeccioso evidente o aislamiento del germen causal.

Se analizó si el tratamiento ATB empírico instaurado era adecuado, considerando cómo tal a aquel indicado en un paciente al que se llegó a un diagnóstico infeccioso de la FN y/o cuando el germen aislado en el cultivo era sensible a dicho ATB.

También se consideró si el paciente había recibido ATB previamente, sea como tratamiento o profilaxis.

Criterios diagnósticos utilizados para patologías infecciosas

Neumonía: infiltrados nuevos en la radiografía de tórax o la progresión de uno previo más alguno de los siguientes síntomas (2 ó más): fiebre, tos con o sin expectoración, leucocitosis, disnea, cambio de la expectoración, dolor torácico, hallazgos auscultatorios compatibles. (7)

Infección Urinaria (IU): uno o más de los siguientes (fiebre, polaquiuria, disuria, tenesmo vesical, dolor lumbar, puño percusión positiva) más urocultivo positivo $>10^5$ UFC/ml o $>10^2$ UFC/ml en pacientes sondados (la toma de muestra de éstos últimos pacientes se realizó con recambio de sonda en medio estéril) (8)

Diarrea: más de 3 deposiciones en el día o cambio en la consistencia de la materia fecal (MF) asociada a leucocitos en MF positivos, coprocultivo o toxina para *Clostridium difficile* positiva (9)

Bacteriemia: un hemocultivo positivo o 2 de 2 cuando se aíslan gérmenes saprófitos de la piel que pueden ser contaminantes (10).

1) Bacteriemias relacionadas con el catéter (10):

a) Bacteriemias relacionadas con el catéter (diagnóstico tras la retirada del mismo): signos clínicos de sepsis, en ausencia de otro foco infeccioso aparente, con aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivo de sangre periférica y en cultivo de la punta de catéter. En caso de Estafilococo coagulasa negativo se exigió el aislamiento en al menos 2 hemocultivos de sangre periférica.

b) Bacteriemias relacionadas con el catéter (diagnóstico sin la retirada del mismo): signos clínicos de sepsis, en ausencia de otro foco infeccioso aparente, con aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través del catéter respecto a las obtenidas de sangre periférica.

c) Bacteriemia probablemente relacionada con catéter, en ausencia de cultivo del catéter: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con hemocultivo positivo, en el que desaparece la sintomatología a las 48 horas de la retirada del catéter.

2) Bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo de sangre periférica.

Sinusitis: tomografía computada con opacidad total o nivel hidroaéreo en los senos paranasales.

Escaras infectadas: grado II (pérdida parcial del grosor de la piel que afecta a epidermis, dermis o ambas). Grado III (pérdida de todas las capas de la piel con compromiso o necrosis de tejido subcutáneo que se puede extender en profundidad, pero sin compromiso de la fascia subyacente, la úlcera se presenta clínicamente como un cráter profundo) o IV (pérdida total del grosor de la piel con necrosis del tejido o daño muscular, óseo o de estructuras de sostén, también puede asociarse a tractos fistulosos en el tejido adyacente), con signos de infección como eritema, supuración y/o colecciones periescara (14).

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): infección de un líquido ascítico previamente estéril, sin una causa aparente de infección intraabdominal, que se produce principalmente en pacientes con cirrosis avanzada. El diagnóstico se establece ante la presencia de un recuento de > 250 PMN/mm³ con o sin el cultivo de líquido ascítico positivo para bacteria (15).

Flebitis infecciosa: cordón con signos de inflamación en el trayecto venoso junto a la presencia de secreción purulenta en el sitio de inserción o salida del catéter con cultivo positivo de dicha secreción (16).

Flebitis no infecciosa: cordón con signos de inflamación en el trayecto venoso en ausencia de secreción purulenta en el sitio de inserción o salida del catéter (16).

Absceso: acumulación de pus diagnosticado por ecografía o tomografía computada.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): se define por la presencia de 2 o más de las siguientes variables (11):

Temperatura >38° C o < 36° C

Frecuencia cardíaca > 90 lpm

Glóbulos blancos > 12.000/mm³ o < 4.000/mm³ o > 10% de formas inmaduras.

Frecuencia respiratoria > 20 cpm o PCO₂ < o = 32 mmHg.

Sepsis: es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.

Sepsis severa: paciente con sepsis y al menos una disfunción orgánica.

Otras infecciones se definieron según características clínicas habituales.

Comorbilidades:

La presencia de comorbilidades se evaluó a través del score de Charlson (ver anexo I).

Análisis estadístico:

La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable.

Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de "p" era inferior a 0,05.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS, versión 17.0.

Los datos se expresan en media ± desvío estándar.

Resultados:

Ingresaron al estudio 67 *pacientes*, 47 varones.

Promedio de edad 51 años ± 15,37. (Mujeres: 45,95 años ± 19,65. Varones: 53,15 años ± 12,79 (Tabla 1).

Características clínicas:

Las patologías clínicas crónicas asociadas fueron evaluadas a través del score de Charlson (ver anexo 1) y los resultados fueron los siguientes:

- **0 puntos: 13 pacientes**
- **1 punto: 5 pacientes**
- **2 puntos: 19 pacientes**
- **3 puntos: 4 pacientes**
- **> 3 puntos: 26 pacientes**

De la totalidad de los pacientes, 29 (40 %) estuvieron internados en Unidad de terapia intensiva previo al ingreso en sala general.

Tres pacientes eran HIV positivos.

Causas de fiebre en pacientes hospitalizados:

Causa infecciosa (I) exclusiva en 38 pacientes (56.7 %), no infecciosa (NI) exclusiva de la fiebre fueron 17 (25.3 %), no filiada (NF) fue de 7 pacientes (10 %) y 5 (7%) pacientes presentaron ambas causas (AC) (infecciosa y no infecciosa).

Tabla 1: Causas de fiebre hospitalaria

Causas	Número de pacientes	Sexo	
		Mujer	Hombre
Infecciosa exclusiva	38 (56.7%)		
Infección urinaria(IU)	19	6	13
Bacteriemias	7	2	5
Neumonías	7	1	6
PBE	1	0	1
Celulitis	2	1	1
Infección asociada a catéter (IAC)	1	0	1
Absceso hepático	1	0	1
No infecciosa exclusiva	17(25.3%)		
Flebitis química	9	3	6

Post-quirúrgico	3	1	2
Abstinencia alcohólica	1	0	1
Hematomas	1	1	0
Neoplasias	2	1	1
TVP	1	0	1
No filiada	7 (10%)		
Ambas (infecciosa y no infecciosa)	5 (7%)		
Bacteriemia/flebitis no infecciosa	1	0	1
Diarrea/flebitis no infecciosa	1	1	0
IU/Abstinencia alcohólica	1	0	1
IU/ Escara no infectada	1	1	0
Neumonía/Escara no infectada	1	0	1

Métodos diagnósticos:

Diagnóstico por imágenes

Se realizaron 67 radiografías de tórax, de las cuales 7 fueron diagnósticas de neumonía; cabe aclarar que se realizó diagnóstico de neumonía con clínica compatible sin infiltrado nuevo evidente en la radiografía de tórax, en un paciente con SIDA y bajo recuento de linfocitos CD4+ de 130/mm³.

Otros estudios solicitados fueron 4 ecografías abdominales; 4 TC de abdomen, en 1 de éstas últimas hubo diagnóstico de absceso abdominal; 6 ecografías por compresión de miembros inferiores, diagnosticándose TVP en 1 paciente y no se realizaron TC de senos paranasales.

Aislamientos bacteriológicos

En 34 (50.7%) pacientes se obtuvo aislamiento microbiológico.

Hemocultivos 14 (37.8 %); urocultivos 21 (56.7 %); coprocultivo 1 (2.7 %) que coincidió con la positividad de LMF. De un total de 7 puntas de catéter estudiadas, se obtuvo resultado positivo en 1 (2.7 %) paciente.

28 (41.7 %) pacientes tenían colocada sonda vesical, 12 tuvieron urocultivo positivo y cumplieron criterios de infección urinaria.

De los 39 pacientes no sondados sólo 9 tuvieron urocultivo positivo.

Los pacientes sondados tuvieron significativamente mayor proporción de infecciones urinarias que los pacientes no sondados ($p < 0,05$).

De los 14 hemocultivos positivos, la bacteriemia fue secundaria en 6 pacientes: 2 IU (1 SAMS, 1 S.epidermidis) y 4 Neumonías (1 Pseudomona y 3 Klebsiella) y en los 8 pacientes restantes fue primaria.

A continuación se describen los gérmenes aislados en los cultivos y la sensibilidad al ATB empírico (Tabla 2).

Tabla 2: Aislamiento microbiológico y sensibilidad ATB empírico.

	N° pacientes (%)	Sensibilidad ATB empírico	
		Sí	No
Hemocultivos			
*SAMS	1 (7.14)	1	
·SAMR	2 (14.28)	2	
S.Epidermidis	2 (14.28)	1	1
Enterococo	1 (7.14)		1
-Streptococo	1 (7.14)	-	-
E. Coli	1 (7.14)	1	
Pseudomona	2 (14.28)	1	1
Klebsiella	4 (28.57)	1	3
Urocultivos			
SAMS	1(4.54)	1	
Proteus	3(13.6)	1	1
E. coli	9 (40.9)	5	3
Pseudomona	1 (4.54)	1	
Klebsiella	7 (33.3)	4	2
Punta de catéter			
SAMR	1(100)	1	
Coprocultivo			
-Salmonella	1	-	-

- *SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.
- SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
- Se realizó tratamiento según sensibilidad, no recibió ATB empírico.

Tratamiento:

Se utilizaron *antibióticos en forma empírica* en 48 (71.6%) pacientes. Entre los pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica se diagnosticó patología infecciosa en 38 (Neumonías: 8, IU: 18, Bacteriemias: 7, IAC: 1, PBE:1, absceso: 1, celulitis: 2); en los otros 10 pacientes no se confirmó el origen infeccioso de la fiebre.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico, 28 pacientes habían recibido ATB previamente.

En 19 pacientes *no se comenzó con tratamiento antibiótico empírico* (4 recibieron ATB previos). En 5 pacientes se diagnosticó patología infecciosa (3 IU, 1 diarrea, 1 bacteriemia) y sólo uno de ellos recibió ATB previo.

Las causas no infecciosas exclusivas, donde se utilizaron ATB de forma empírica fueron 10, con la siguiente distribución: 4 flebitis, 1 abstinencia alcohólica, 3 post-quirúrgicos, 1 TVP y 1 neoplasia.

Se inició *tratamiento ATB guiado por cultivo* en 5 pacientes (3 IU, 1 diarrea, 1 bacteriemia).

Los esquemas ATB utilizados de forma empírica y guiado por cultivo, por orden de frecuencia, fueron los siguientes:

- ✓ vancomicina más ceftazidima y amikacina: 7 pacientes
- ✓ ampicilina más sulbactam: 6 pacientes
- ✓ ceftazidima más amikacina: 6 pacientes
- ✓ vancomicina más amikacina: 5 pacientes
- ✓ piperacilina más tazobactam: 4 pacientes
- ✓ ciprofloxacina: 4 pacientes
- ✓ vancomicina más imipenen o meropenen: 4 pacientes
- ✓ vancomicina más piperacilina-tazobactam: 4 pacientes
- ✓ ciprofloxacina más ornidazol: 3 pacientes
- ✓ vancomicina: 2 pacientes
- ✓ vancomicina más cefepime: 2 pacientes
- ✓ vancomicina más ceftazidima: 2 pacientes
- ✓ ceftriaxona: 1 pacientes
- ✓ cefepime: 1 pacientes
- ✓ ceftriaxona más clindamicina: 1 pacientes
- ✓ ampicilina más clindamicina: 1 pacientes

Treinta y dos pacientes del total, habían recibido ATB previamente; de ellos 19 en UTI, 12 en sala general como tratamiento y sólo uno en sala como profilaxis (Tabla 3).

Tabla 3: Causas de ATB previos.

Causas	UTI	Sala	Sala profilaxis
*NAV	2	0	0
·NAC	6	4	0
SIRS	7	0	0
Celulitis	2	1	0
Osteomielitis	1	0	0
Diarrea	1	0	0
IU	0	6	0
PBE	0	1	1

*NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

·NAC: neumonía aguda de la comunidad.

De los 48 pacientes en los cuáles se inició tratamiento ATB empírico: en 12 pacientes el germen aislado fue resistente (11 de ellos tenían ATB previos), en 18 fueron sensibles (10 pacientes tenían ATB previos) y en 18 los cultivos fueron negativos (7 tenían ATB previos).

La positividad de los cultivos fue significativamente mayor en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo ($p < 0,01$).

El tratamiento ATB empírico fue adecuado en 21 pacientes (44%) e inadecuado (omisión, no indicado, germen resistente) en 27 pacientes (56%).

A continuación en la tabla 4, se exponen las causas de tratamiento ATB empírico inadecuado.

Tabla 4: Causas de tratamiento ATB empírico inadecuado.

Tipo de tratamiento inadecuado	Causa infecciosa	No infecciosa
Omisión	5	-
No indicado (innecesario)	-	10
Germen resistente	12	-

Evolución:

Duración de la fiebre luego de ingresados al estudio, promedio $4,28 \pm 4,25$ días, variando entre 1 y 20 días. En el grupo de causa infecciosa (43 pacientes), la duración de la fiebre en promedio fue de $4,42 \pm 3,98$ días. En los restantes 24 pacientes sin causa infecciosa definida, la duración de la fiebre en promedio fue de $4,04 \pm 4,76$ días. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los días de fiebre en pacientes con una causa infecciosa evidente respecto a todos los pacientes que no presentaban una causa infecciosa evidente.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la duración de la fiebre al comparar los pacientes que recibieron un tratamiento empírico adecuado (según la sensibilidad de los aislamientos) $2,44 \pm 1,09$ versus los que recibieron un tratamiento inadecuado (gérmenes resistentes) $2,25 \pm 1,138$ días, p no significativa.

En el grupo de causa no infecciosa (22 pacientes), la duración de la fiebre fue de $4,50 \pm 4,23$ días.

En el grupo de causa NF (7 pacientes), la duración de la fiebre fue de: 1 día en 5 pacientes, 4 días en 1 paciente y sólo 1 paciente tuvo fiebre durante 14 días.

En el grupo de pacientes que recibió tratamiento ATB empírico (48 pacientes), en 35 de ellos (73%) la fiebre tuvo una duración menor o igual a 5 días y en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento ATB empírico, es decir 19 pacientes, la fiebre tuvo una duración menor o igual a 5 días en 16 (84.2%) pacientes, siendo estas diferencias no significativas. Solo 3 pacientes con fiebre de más de 5 días de duración permanecieron sin recibir tratamiento antibiótico empírico (Tabla 5).

Tabla 5: Días de fiebre en pacientes con y sin tratamiento ATB empírico

		ATB empírico		Total
		No	Si	
fiebre	si	16	35	51
< o = 5 días	no	3	13	16
Total		19	48	67

SIRS, sepsis severa y mortalidad

Doce pacientes (17.9%) presentaron SIRS y 7 (10.4%) pacientes sepsis severa.

En cuanto a la mortalidad, solo 4 (5,9%) pacientes fallecieron durante el estudio, todos a causa de sepsis severa; todos ellos tenían edad avanzada (media de 65 años), score de Charlson con un puntaje mayor o igual a 3; todos habían estado en Unidad de terapia intensiva, la totalidad cumplió con los criterios de sepsis al momento de la inclusión en el estudio; el origen de la fiebre fue infeccioso como única causa en 3 pacientes (2 neumonías con bacteriemia y una PBE), excepto en un paciente donde hubo tanto una causa infecciosa (neumonía con bacteriemia) de la fiebre como no infecciosa (escara), todos tenían ATB empíricos, en 2 de ellos el germen era resistente, en 1 sensible y uno tuvo cultivos negativos.

La sensibilidad al tratamiento antibiótico empírico fue significativamente mayor en pacientes que no habían recibido antibioticoterapia previa ($p < 0,05$). Sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sensibilidad al tratamiento antibiótico empírico respecto a muerte, sepsis grave ni SIRS.

La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con SIRS ($p < 0,001$), sepsis severa ($p < 0,001$), puntuación de Charlson mayor o igual a 3 ($p < 0,05$), o en aquellos que provenían de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ($p < 0,05$).

Asimismo, los pacientes con score de Charlson mayor o igual a 3 presentaron mayor incidencia de sepsis grave ($p < 0,05$).

A continuación se exponen en las tablas 6 y 7, la mortalidad versus diagnóstico infeccioso y la relación entre el Score de Charlson y la incidencia de sepsis grave respectivamente.

Tabla 6: Diagnóstico infeccioso-muerte

		Muerte		Total
		No	Si	
Diagnóstico infeccioso	Sin infección	24	0	24
	Neumonía	5	3	8
	Absceso	1	0	1
	Infección urinaria	21	0	21
	Diarrea	1	0	1
	Bacteriemia	8	0	8
	Infección relacionada al Catéter	1	0	1
	PBE	0	1	1
	Celulitis	2	0	2
Total	63	4	67	

Tabla 7: Charlson mayor o igual a 3-Sepsis grave

		Sepsis grave		Total
		No	Si	
Charlston mayor o igual a 3	0	36	1	37
	1	24	6	30
Total		60	7	67

El uso de tratamientos antibióticos empíricos no se asoció con disminución de la mortalidad ni menor duración de la fiebre.

Discusión:

La fiebre nosocomial, puede aparecer hasta en un 36% de los pacientes hospitalizados, condicionando un aumento de la mortalidad y de la estadía hospitalaria. Los resultados del trabajo de Bor DH, *et al*, arrojan una tasa de mortalidad de 13% y 13,2 días de media de la estancia hospitalaria superando el 3% de mortalidad y de siete días de hospitalización para los pacientes sin fiebre (p inferior a 0,0001 para ambos) (1).

El presente trabajo, muestra que la causa más frecuente de fiebre fue de origen infeccioso, hallazgo acorde a lo descrito en la bibliografía (3, 5, 6) y dentro de éste grupo la infección más frecuente fue la urinaria (3, 6), también coincidente con la bibliografía excepto en el trabajo de Eroles Vega G, *et al*, dónde la infección más frecuente fue de origen respiratorio (5). Como dato relevante en relación a las IU, en nuestro estudio, de 28 pacientes sondados, 12 tuvieron UC positivo, en cambio en el grupo sin sonda vesical (39 pacientes) los UC positivos fueron sólo 9, es decir que los pacientes sondados tuvieron

significativamente mayor proporción de infecciones urinarias que los pacientes no sondados ($p < 0,05$), lo cual es acorde a lo actualmente descrito en la bibliografía. Sigue en frecuencia las neumonías y las bacteriemias.

En el grupo de causa no infecciosa, la etiología más frecuente fue la flebitis química, congruente con lo reportado en el trabajo de Eroles Vega G, *et al* (5); sin embargo no coincide con los datos reportados de Trivalle C, *et al* y Kaul D, *et al*, donde las causas más frecuentes fueron ACV, IAM y relacionada a transfusión sanguínea (3, 6).

Es de destacar que en solo 7 pacientes no pudimos llegar a un diagnóstico (fiebre no filiada), menor a lo reportado en otros trabajos (4,5).

Al analizar los días de fiebre estos fueron en promedio $4,28 \pm 4,25$ días.

En el grupo de causa infecciosa, (43 pacientes), la duración de la fiebre en promedio fue $4,42 \pm 3,98$ días, no siendo significativamente diferente respecto a todos los pacientes sin causa infecciosa de fiebre (24 pacientes), que presentaron $4,04 \pm 4,76$ días de fiebre.

Cómo dato relevante, 31 (72%) de los pacientes tuvieron fiebre menor o igual a 5 días (siendo la mayoría IU); 10 pacientes entre 6 y 10 días, 1 paciente 15 días y sólo 1 paciente tuvo fiebre durante 20 días (IU). En el grupo de causa no infecciosa establecida (22 pacientes), la duración de la fiebre fue de $4,5 \pm 4,23$ días.

En el grupo de causa NF (7 pacientes), la duración de la fiebre fue de: 1 día en 5 pacientes, 4 días en 1 paciente y sólo 1 paciente tuvo fiebre durante 14 días.

Es de destacar que no encontramos diferencias significativas entre los días de fiebre en pacientes bajo tratamiento antibiótico empírico en los que se rescató un germen sensible respecto a los que recibían un ATB para el cual el germen era resistente.

Confrontando nuestros datos respecto de la duración de la fiebre con la bibliografía, sólo el trabajo de Eroles Vega G, *et al*, reportó que la duración de la fiebre fue mayor en el grupo de causa infecciosa 3 días, RIQ: 2 -4; NF: 1 día, RIQ: 1-2; NI: 2 días, RIQ: 1-5) ($p: 0.00$) (5), en el resto de los trabajos no se reportan datos sobre duración de la fiebre en los diferentes grupos (3, 6).

Hay que resaltar la importancia de tomar muestras microbiológicas para ajustar tratamiento empírico por diversos motivos.

En primer lugar el uso de tratamiento ATB empírico de amplio espectro de forma prolongada, sin realizar el correspondiente des-calamiento contribuye a la resistencia ATB, ya que el uso de ATB es el principal determinante de ésta última.

Sabemos que las cepas bacterianas resistentes determinan consecuencias desfavorables tales como: infecciones de más difícil tratamiento incluso fuera del hospital, requerimiento de ATB más modernos con el desarrollo de nuevas resistencias, requerimiento de asociaciones de fármacos, prolongación del tiempo de internación, aumento del riesgo de complicaciones no infecciosas (tromboembólicas, metabólicas) y aumento de los costos de atención médica (18).

Otro aspecto favorable es que el desarrollo de gérmenes en los diferentes cultivos nos permite conocer la epidemiología local de nuestro lugar de trabajo, así como también proporcionar una terapéutica adecuada en los enfermos y el paso a vía oral en el momento indicado.

El porcentaje de hemocultivos y urocultivos (20.9 y 31.3% respectivamente); se encuentra dentro de los límites de otros trabajos.

El microorganismo más comúnmente aislado en los hemocultivos fue la *Klebsiella* y en los UC *E. coli*.

La neumonía fue la infección más frecuentemente asociada a bacteriemia.

Las radiografías de tórax se realizaron en todos los pacientes con fiebre, independientemente de si había otra causa infecciosa clínicamente evidente por varias razones: baja expresividad clínica de la neumonía en estos pacientes, segundo lugar en frecuencia como causa infecciosa, junto a las bacteriemias y utilidad diagnóstica, permitió el diagnóstico en 7 (10.4%) pacientes, siendo 6 del grupo de causa infecciosa exclusiva y 1 del grupo de ambas causas (infecciosa y no infecciosa).

En el grupo de pacientes que recibió tratamiento ATB empírico (48 pacientes), en 35 de ellos (73%) la fiebre tuvo una duración menor o igual a 5 días y en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento ATB empírico, es decir 19 pacientes, la fiebre tuvo una duración menor o igual a 5 días en 16 (84.2%) pacientes; es decir que el uso de ATB empíricos no se asoció con disminución de la duración de la fiebre.

La positividad de los cultivos fue significativamente mayor en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo.

La frecuencia de tratamientos antibióticos empíricos fue del 71.6%, congruente con lo reportado en la bibliografía (5) y de tratamientos ATB inadecuados del 56% (omisión, no indicado, germen resistente), siendo ésta última mayor a la reportada en otros trabajos (3, 5). Esto podría explicarse, por el elevado número de gérmenes con resistencia al tratamiento ATB empírico, 12 (25%) pacientes de 48, cabe resaltar que 11 de éstos últimos habían recibido ATB previamente.

Hay que tener en cuenta que nosotros incluimos enfermos que provenían de la UTI y de sala con infecciones previas y 32 de la totalidad de los pacientes habían recibidos ATB previamente, lo cual condiciona el aumento de la resistencia bacteriana y el uso de ATB de amplio espectro.

El motivo de la inclusión de éstos pacientes en el trabajo fue mostrar y analizar lo que ocurre en nuestra práctica cotidiana. En nuestro Servicio diariamente nos encontramos con pacientes con infecciones y ATB

previos, que luego de permanecer 5 días sin fiebre (considerando que luego de éste lapso hubo resolución de la infección previa), vuelven a presentar fiebre, requiriendo ésta última una nueva evaluación.

La sensibilidad al tratamiento antibiótico empírico fue significativamente mayor en pacientes que no habían recibido antibioticoterapia previa. Sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sensibilidad al tratamiento antibiótico empírico respecto a muerte, sepsis grave ni SIRS.

Hay que resaltar que el uso de tratamiento antibiótico empírico al inicio del episodio de FN, no disminuyó la mortalidad en nuestros pacientes.

En cuanto a la mortalidad, fallecieron 4 pacientes (5.9%), porcentaje menor al reportado en la literatura; todos ellos tenían edad avanzada (media de 65 años), score de Charlson con un puntaje mayor o igual a 3; todos habían estado en Unidad de terapia intensiva, la totalidad cumplió con los criterios de sepsis al momento de la inclusión en el estudio; el origen de la fiebre fue infeccioso cómo única causa en 3 pacientes (2 neumonías con bacteriemia y una PBE), excepto en un paciente dónde hubo tanto una causa infecciosa (neumonía con bacteriemia) de la fiebre cómo no infecciosa (escara), todos tenían ATB empíricos, en 2 de ellos el germen era resistente, en 1 sensible y uno tuvo cultivos negativos.

La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con SIRS ($p < 0,001$), sepsis grave ($p < 0,001$), puntuación de Charlson mayor o igual a 3 ($p < 0,05$), o en aquellos que provenían de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ($p < 0,05$).

Asimismo, los pacientes con score de Charlson mayor o igual a 3 presentaron mayor incidencia de sepsis grave ($p < 0,05$).

Conclusión:

La causa más frecuente de fiebre fue infecciosa, siendo las infecciones urinarias (predominantemente en pacientes sondados), las neumonías y las bacteriemias las causas más frecuentes. Destacamos el hallazgo que la duración de la fiebre no fue un parámetro útil para determinar la causa infecciosa o no infecciosa de fiebre, así como el hecho de que la persistencia de la fiebre luego de iniciado el tratamiento antibiótico empírico no fue predictivo de sensibilidad al antibiótico utilizado. La resistencia al tratamiento antibiótico empírico fue muy elevada, en particular en pacientes con antibioticoterapia previa. Dada la baja mortalidad y la elevada prescripción antibiótica empírica en nuestro estudio, los resultados de los cultivos son esenciales antes de decidir el uso de tratamiento antibiótico, a menos que el paciente tenga síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, un alto score de Charlson, que procedan de la UCI, o si existe un claro diagnóstico clínico infeccioso.

Bibliografía:

- 1) Bor DH, Makadon HJ, Friedland G, *et al.* Fever in Hospitalized Medical Patients: Characteristics and Significance. *J Gen Intern Med* 1988; 3: 119-125.
- 2) Ruiz F, Zubizarreta J, Agud J, *et al.* Síndrome febril en pacientes hospitalizados. *An Med Interna (Madrid)* 1992; 9: 367-371.
- 3) Trivalle C, Chassagne P, Bouaniche M, *et al.* Nosocomial Febrile Illness in the Elderly: Frequency, Causes, and Risk Factors. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1560-1565.
- 4) Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, *et al.* Fever of Nosocomial Origin: Etiology, Risk Factors, and Outcomes. *Am J Med* 1993; 95: 505-512.
- 5) Eroles Vega G, Fernández Pérez C, del Valle Loarte P, *et al.* Fiebre en pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna: análisis prospectivo de 204 casos. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 56-61.
- 6) Daniel R. Kaul, Scott A. Flanders, James M. Beck, *et al.* "BRIEF REPORT: Incidence, Etiology, Risk Factors, and Outcome of Hospital-acquired Fever. A Systematic, Evidence-based Review". *J Gen Intern Med* 2006; 21:1184-1187.
- 7) American Thoracic Society: "Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1730-54.
- 8) Consenso Argentino Inersociedades para el Manejo de las Infecciones del Tracto Urinario. *Rev Panam Infectol* 2007; 9: 57-69.
- 9) Ahlquist D, Camilleri M. Diarrea y estreñimiento. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, *et al.* Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 2005.
- 10) Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos. Conferencia de consenso infecciones por catéter SEIMC-SEMICYUC, 2002.
- 11) American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.

- 12) Pelletier S J; Crabtree T D; Gleason T G, *et al.* Waiting for Microbiologic Data to Direct Therapy Against Nosocomial Infections in Febrile Surgical Patients. *Arch Surg.* 1999; 134:1300-1308.
- 13) Paz-Esquete J; Fungueiriño R; Sande D; *et al.* Infecciones nosocomiales en pacientes de Medicina Interna. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 1-221.
- 14) Rodríguez MS. "Inmovilidad en el anciano y sus consecuencias". 1º Curso anual de Geriátría a Distancia. "Salud en la tercera edad". 2007 Clínica-UNR.org, Módulo 7, página 31.
- 15) Baccaro ME; Ferretti S; Vorobioff J. "Síndrome ascítico". En: Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica Clínica.* Corpus, Rosario, 2005.
- 16) Bagilet D. Infecciones por dispositivos endovasculares. En : Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica Clínica.* Corpus, Rosario, 2005.
- 17) Rayego Rodríguez J, Rodríguez-Vidigal F, Mayoral Marin L, *et al.* Mortalidad hospitalaria en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de primer nivel. *An. Med. Interna* 2006; 23:406-410.
- 18) Greca A. Uso racional de antibióticos. En : Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica Clínica.* Corpus, Rosario, 2005.
- 19) Strausbaugh L. Infecciones respiratorias intrahospitalarias. En: Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Panamericana, Buenos Aires, 2004.
- 20) Warren J. Infecciones urinarias intrahospitalarias. En: Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Panamericana, Buenos Aires, 2004.
- 21) Fagon JY; Chastre J; Hance AJ, *et al.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3):281-8.
- 22) Rosenthal VD; Guzman S; Migone O, *et al.* "The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis". *Am J Infect Control* 2005; 33(3):157-61.
- 23) Singh N; Rogers P; Atwood CW, *et al.* "Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription". *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
- 24) Hall W, Ramachandran R, Narayan S, *et al.* "An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score". *BMC Cancer* 2004, 4:94.
- 25) Carlson D. "Complicaciones pulmonares". En: Lupo S. *Clínica y terapéutica de la infección por VIH y SIDA.* UNR, Rosario, 2003.
- 26) Pérez D. "Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria". *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67.
- 27) Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S. "Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico". *Salud Publica Mex* 2007; 49:330-336.
- 28) Jacoby G, Munoz-Price L. "Mechanisms of disease. The New *b*-Lactamases". *N Engl J Med* 2005; 352:380-91.
- 29) Roberts MC. "Antibiotic Resistance in Oral/Respiratory Bacteria". *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1998; 9; 522
- 30) Osmon S, Warren D, Sondra M, *et al.* The Influence of Infection on Hospital Mortality for Patients Requiring > 48 h of Intensive Care. *Chest* 2003;124;1021-1029.

Anexo 1
Índice de Charlson

Condición Score	Puntaje
Infarto agudo de miocardio (debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en las enzimas y/o en ECG).	1
Insuficiencia cardíaca congestiva (debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en el examen físico que responden favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén recibiendo éstos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales)	1
Enfermedad arterial Periférica (incluye claudicación intermitente, intervenidos de bypass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta torácica o abdominal de > de 6 cm de diámetro).	1
Enfermedad cerebrovascular (pacientes con ACV con mínimas secuelas o AIT).	1
Demencia (pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico).	1

Enfermedad respiratoria crónica (debe existir evidencia en la historia clínica, en el examen físico y en los exámenes complementarios de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y Asma)	1
Enfermedad del tejido Conectivo (incluye Lupus, Polimiositis, Enf. Mixta, Polimialgia reumática, Arteritis de células gigantes y AR)	1
Diabetes no complicada (incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta).	1
Diabetes complicada (evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o coma hiperosmolar).	2
Hemiplejía (evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un ACV u otra condición).	2
IRC moderada a severa (incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida)	2
Hepatopatía crónica leve (sin evidencia de hipertensión portal)	1
Úlcera gastroduodenal (incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras)	1
Tumor o neoplasia sólida (incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas).	2
Leucemia (incluye LMC, LLC, Policitemia Vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas).	2
Linfoma (incluye todos los Linfomas, Macroglobulinemias de Waldenström y Mieloma).	2
Hepatopatía crónica moderada-severa (con evidencia de hipertensión portal)	3
SIDA	6
Tumor sólido metastásico	6