

González Flores Sofía*
Molina Gamboa Julio**
Vilella Martínez Luis Mario***

Factores de riesgo y mortalidad asociada a mediastinitis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca

Risk factors and mortality associated with mediastinitis in patients undergoing cardiac surgery

Fecha de aceptación: octubre 2013

Resumen

La mediastinitis es una infección esternal profunda que involucra tejidos o espacios por debajo del tejido subcutáneo, con elevada morbimortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de casos y controles, transversal y retrospectivo de enero 2010 a febrero del 2012, en un hospital regional del IMSS, para determinar los factores de riesgo para el desarrollo de mediastinitis en una población de pacientes con esternotomía media. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 19. A las variables cuantitativas se les determinó medidas de tendencia central y dispersión. Para la búsqueda de diferencia se utilizó *t* de Student. En las variables cualitativas, se evaluaron en proporciones y las diferencias se buscaron con χ^2 . Las variables ≤ 0.1 se incluyeron en un análisis multivariado a través de proporción de riesgo de Cox con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS. Las variables que se asociaron a un diagnóstico de mediastinitis (caso/control) fueron: fiebre ($> 38^\circ\text{C}$) con un riesgo relativo (RR) de 3.38 (IC 95%: 2.24 a 4.91; 58% frente a 17%, respectivamente; $p < 0.0001$), la dehiscencia de herida con RR de 40 (IC 95%: 13 a 125; 70% frente a 2%, respectivamente; $p < 0.00001$); la supuración de la herida tuvo un RR de 11.31 (IC 95%: 6.45 a 19.84; 79% frente a 7%, respectivamente; $p < 0.0001$). Las enterobacterias se aislaron en un poco más de un tercio de los casos. De los 57 casos analizados obtuvimos una mortalidad del 53% siendo el sangrado su principal causa.

CONCLUSIÓN. La fiebre es el mejor factor que predice mediastinitis.

Palabras clave: mediastinitis, balón de contrapulso intra-aórtico, fiebre, herida quirúrgica.

Abstract

BACKGROUND. Mediastinitis is a deep sternal infection, involving tissues or spaces below the subcutaneous tissue, with a high morbidity and mortality rates.

MATERIAL AND METHODS. A case-control transversal and retrospective study was conducted, from January 2010 to February 2012, in a regional hospital of the Social Security Mexican Institute (IMSS) to determine the risk factors for the occurrence of mediastinitis in patients with myocardial revascularization. For the statistical analysis SPSS 19th version was used. For the quantitative variables, central tendency and dispersion measurements were determined. For the difference we used T student. The qualitative variables were evaluated in proportions and differences were sought with χ^2 . Variables ≤ 0.1 will be included in a multivariate analysis by Cox hazard ratio with confidence intervals at 95%.

RESULTS. Those variables associated with a diagnosis of mediastinitis vs. no mediastinitis were fever ($> 38^\circ\text{C}$) (RR 3.38, 95% CI: 2.24 to 4.91, 58% vs. 17%, $p < 0.0001$), wound dehiscence (RR 40, 95% CI: 13-125, 70% vs. 2%, $P < 0.00001$), wound drainage (RR 11.31, 95% CI: 6.45 to 19.84, 79% vs. 7%, $p < 0.0001$). Enterobacteria were isolated in more of one third of the cases. Mortality rate was 53%, bleeding being the first cause of death.

CONCLUSIONS. Fever is the best predictor for mediastinitis.

Keywords: mediastinitis, fever, dehiscence and wound drainage, IAPB.

*Residente de Medicina Interna. Programa Multicéntrico, Tecnológico de Monterrey.

**Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología Número 34, IMSS.

***Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey.

Correspondencia: Sofía González Flores

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología Número 34, IMSS.

Dirección electrónica: sofiafg82@gmail.com

Introducción

La esternotomía media es un abordaje muy utilizado en la cirugía cardiotorácica que no está libre de complicaciones. La infección esternal ha sido un problema desafiante desde la introducción de la esternotomía en 1957; y según las estadísticas, la incidencia de infecciones severas postquirúrgicas es de aproximadamente de 0.4 al 5%. La mediastinitis es una de las infecciones más graves con una alta morbilidad (27-50%).¹⁻⁵

El centro de control y prevención de enfermedades definió la infección profunda esternal (DSWI, por sus siglas en inglés *deep sternal wound infection*) como una infección que involucra tejidos o espacios por debajo del tejido subcutáneo, completando por lo menos alguno de los siguientes criterios: un organismo aislado de un cultivo de tejido o secreción mediastinal; evidencia de mediastinitis observada durante cirugía o evaluación histopatológica; o uno de los siguientes: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), dolor torácico o inestabilidad esternal presente y que exista, ya sea secreción purulenta del mediastino o un organismo aislado del hemocultivo o del cultivo de la secreción del área mediastinal.^{6,7}

Se han observado algunas condiciones clínicas que se identifican como factores de riesgo para el desarrollo de este proceso infeccioso tales como: obesidad, tabaquismo, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus (DM) o hiperglicemia en pacientes diabéticos o no diabéticos (mayor de 200 mg/dL), colonización preoperatoria de la piel con microorganismos potencialmente patógenos o muy resistentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirugía cardíaca previa, uso de ambas arterias mamarias en la cirugía, tiempo prolongado durante el procedimiento quirúrgico (más de 5 horas), reintervención quirúrgica dentro de los primeros 4 días después de la cirugía, clase más alta del estado funcional de la New York Heart Association (NYHA), necesidad de hemotransfusión postoperatoria (por la opinión del médico tratante o por la disminución de igual o más de 1.5 g de hemoglobina a la basal previa a la cirugía), uso por tiempo prolongado de bomba, angina estable o inestable, adulto mayor y disfunción miocárdica importante.^{1,7-9} (Cuadro 1).

Cuadro 1
Modelo de riesgo para infección en sitio quirúrgico de la STS del 2005

Variable	Escala preoperatoria	Escala combinada
Edad (por cada 5 años mayor de 55 años)	1	1
IMC 30-40 kg/m ²	4	3
IMC 40 kg/m ²	9	8
Diabetes mellitus	3	3
Falla renal	4	4
Insuficiencia cardíaca congestiva	3	3
Enfermedad vascular periférica	2	2
Sexo femenino	2	2
Enfermedad pulmonar crónica	2	3
Choque cardiogénico	6	NA
Infarto al miocardio	2	NA
Cirugía concomitante	4	NA
Tiempo de perfusión 100-200 minutos	NA	3
Tiempo de perfusión 200-300 minutos	NA	7
Balón de contra pulso intra- aórtico	NA	5
Total de puntos	28	28

STS: Sociedad de Cirujanos Cardiotorácicos, IMC: Índice de Masa Corporal 11.

Cualquier microorganismo puede causar mediastinitis, pero el más comúnmente reportado en los casos de mediastinitis dentro de los primeros 30 días de la cirugía es el *Staphylococcus aureus* (61% - 87%).⁵⁻⁹ Dependiendo de los centros u hospitales es más común que sea por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA), hasta en el 16% - 19% de los casos.^{5,10}

La tomografía computarizada (TC) es el estándar de oro para el diagnóstico con imagen ya que detecta los primeros signos de mediastinitis y define la extensión del proceso infeccioso sobre las estructuras adyacentes. Su especificidad y sensibilidad varían dependiendo del tiempo del postquirúrgico, se ha observado que en los primeros 17 días después de la cirugía la sensibilidad es de 100%, pero con una especificidad de 33%, misma que se incrementa hasta el 90% después del día 17.^{2,5,8,11}

El tratamiento de esta patología requiere de un manejo integral, siendo sus pilares el desbridamiento quirúrgico y la antibioticoterapia sistémica. El tratamiento sistémico con antibióticos debe iniciarse tan pronto se sospeche de mediastinitis. El tratamiento empírico inicial debe ser de amplio espectro. El régimen antimicrobiano se debe ajustar en cuanto se obtengan los resultados de los hemocultivos o cultivos mediastinales y continuarse durante 4 a 6 semanas.^{4,5,7,9,12-15}

La esternotomía media es un sitio de incisión común para cirugías cardíacas que no está libre de complicaciones. No hay consenso universal con respecto a los factores de riesgo más importantes y su peso específico para el desarrollo de mediastinitis postoperatoria, por lo que cada institución puede tener "sus propios factores de riesgo". Aunque no siempre otorgan el mismo valor a los factores de riesgo, la mayor parte de los autores hablan de los mismos. Por tanto, nosotros analizamos de forma retrospectiva los factores asociados a mediastinitis en una institución que desarrolla alrededor de 1,144 cirugías cardíacas con esternotomía al año y donde la prevalencia de mediastinitis es del 2.9%, así como la mortalidad. Además revaloramos los microorganismos causantes y el tratamiento empleado, tiempo de diagnóstico y desenlace de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo entre enero del 2010 y febrero del 2012, se revisaron expedientes clínicos de pacientes postoperados de cirugía cardíaca con esternotomía media de la UMAE Núm. 34 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se realizó un estudio de casos y controles con relación de tres controles para cada caso, pareados por género y edad. El grupo de casos incluyó a pacientes con cirugía cardíaca y mediastinitis postquirúrgica y el grupo control a pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin mediastinitis.

Los pacientes que se incluyeron como casos cumplieron con las siguientes características: todo paciente a quien se realizó una cirugía cardíaca, pacientes mayores o igual a 18 años de edad que tuvieron diagnóstico de mediastinitis o necrosis esternal, que en su expediente contaron con las variables analizadas en el estudio, que

tuvieron un seguimiento posoperatorio de mínimo 30 días. Los pacientes que se excluyeron del estudio fueron: pacientes a quienes se les realizó una cirugía en un sitio diferente al mediastino, pacientes con infección del sitio quirúrgico (tejidos blandos, superficiales y que no se haya corroborado mediastinitis), pacientes postoperados de cirugía cardíaca sin infección, expedientes incompletos. Los controles tuvieron las mismas características pero sin evidencia de infección postoperatoria.

Tamaño de la muestra

Obtuvimos una prevalencia de 2.9% anual, obtuvimos 57 pacientes con mediastinitis para analizar. Como la cohorte de pacientes sin mediastinitis es amplia, la acotamos a un estudio de casos y controles donde los controles fueron similares en género y edad, en una proporción tres a uno con respecto a los casos de mediastinitis, por tanto el número de controles (sin mediastinitis) fue de 172 casos para analizar.

Análisis estadístico. A las variables cuantitativas se les determinó medidas de tendencia central y dispersión. Para la búsqueda de diferencia de estas variables en caso de que haya sido normal la distribución, se utilizó *t* de Student, o *U* de Mann Whitney; según correspondiera a la variable. Así, en caso de tres o más grupos, se utilizó análisis de varianza o ANOVA. En el caso de las variables cualitativas, se evaluaron en proporciones y las diferencias se buscaron con χ^2 ; se estableció la diferencia cuando la *p* fuera ≤ 0.05 . Los factores pronósticos al estar asociados a sobrevida se evaluaron a través de curvas de Kaplan Meier y las diferencias se evaluaron en forma univariada a través de la prueba de Log-rank. Las variables ≤ 0.1 fueron incluidas en un análisis multivariado a través de una proporción de riesgo de Cox con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se utilizó el programa SPSS versión 19.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.

Resultados

Los grupos fueron correctamente "pareados", el género fue prácticamente igual con una diferencia de 1 porcentual ($p = 0.95$) solamente, mientras que la media de edad de los casos de mediastinitis ($\pm$ DE) frente a los casos sin mediastinitis ($\pm$ DE) no hubo diferencias [63.12 ($\pm$ 12.08), frente a 62.65 ($\pm$ 12.02), respectivamente; $p = 0.75$]. Por lo que se puede concluir que se encontraban bien balanceados (prueba de Levene: $F = 0.022$, $p = 0.88$). No se encontraron diferencias entre el índice de masa corporal (IMC), en los antecedentes de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus o el tipo de cirugía realizada (revascularización por cardiopatía isquémica, recambio valvular solamente, revascularización más recambio valvular u otros). (Cuadro 2)

De los 229 pacientes que se sometieron al estudio, 57 fueron casos de mediastinitis y 172 fueron controles, sin mediastinitis. Se puede observar en la Figura 1 que en el periodo analizado (2010-2012) se realizaron 2,288 ciru-

gías cardiovasculares en las que se presentaron 66 casos de mediastinitis, lo que corresponde a una prevalencia de 2.9% en los dos años. Para el análisis de nuestro trabajo se tuvo que eliminar a 9 (4.6%) pacientes del grupo debido a que fueron menores de edad (< 18 años), no se encontró el expediente (7.6%), o no estaba disponible al momento de

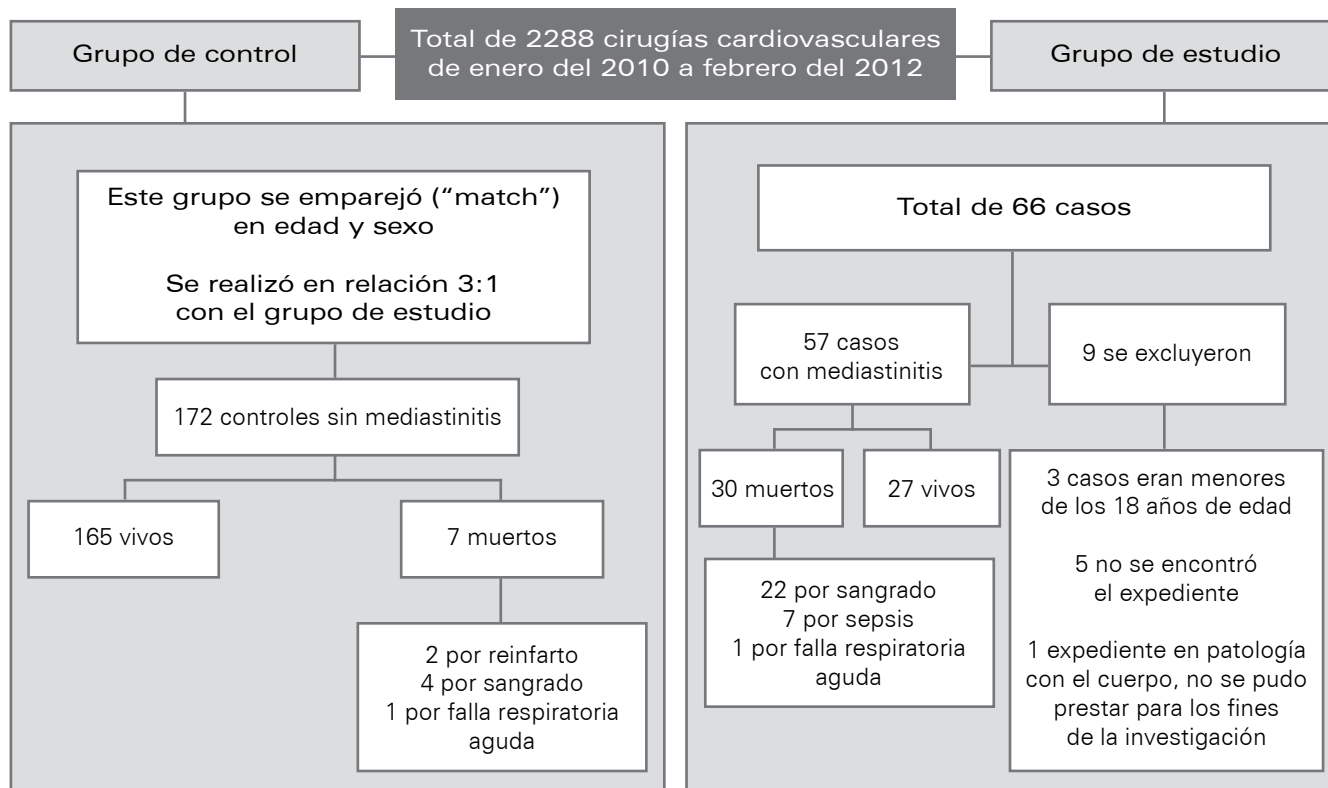
la recolección de datos debido a que se estaba practicando la necropsia (1.5%). Por tanto, se analizaron finalmente el 83.4% de los casos de mediastinitis (para mayor detalle ver Figura 1). Con respecto al grupo de control se seleccionaron 172 casos sin mediastinitis del mismo periodo, con similar edad y género.

Cuadro 2
Características demográficas generales de los grupos

	Mediastinitis n = 57 (%)	No mediastinitis n = 172 (%)	Valor <i>p</i>
Género			
Hombre	41 (72)	125 (73)	0.95
Mujer	16 (28)	47 (27)	
Edad (años)			
≤ 60	19 (33)	47 (27)	0.48
> 60	38 (67)	125 (73)	
Sobrepeso/obesidad (IMC)			
No	37 (65)	130 (75)	0.22
Sí	19 (35)	42 (25)	
Tabaquismo			
No	38 (67)	107 (62)	0.65
Sí	19 (33)	65 (38)	
EPOC			
No	9 (81)	14 (67)	0.88
Sí	2 (19)	7 (33)	
Diabetes mellitus			
No	26 (46)	87 (51)	0.98
Sí	31 (54)	85 (49)	
Tipo de cirugía			
RVM	37 (65)	109 (63)	0.66
RVM + válvula	6 (10)	20 (12)	
Válvula	9 (16)	36 (21)	
Otros*	5 (9)	7 (4)	

IMC: Índice de Masa Corporal; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; RVM: Revascularización Miocárdica.

Figura 1
Demografía de la población



Características demográficas

También es importante señalar que en el 61.4% de los pacientes, el diagnóstico fue clínico y únicamente se realizó Tomografía Computarizada (TC) a partir del 2011, utilizándose en el 38.6% de los pacientes. A pesar de lo anterior, la mediana en días de diagnóstico sin TC vs. con TC no mostró diferencia (14 días frente a 13 días, $p = 0.94$).

a. Variables clínicas y de laboratorio

asociadas a la presencia de mediastinitis

En el Cuadro 3 se analizaron las variables clínicas asociadas a mediastinitis descritas en la literatura internacional y nacional. Se puede observar que las variables que se asociaron a un diagnóstico de mediastinitis vs. no mediastinitis fueron: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) con un riesgo relativo (RR) de 3.38 (IC95%: 2.24 a 4.91; 58% frente a 17%, respectivamente; $p < 0.0001$), la dehiscencia de herida con un RR de 40 (IC95%: 13 a 125; 70% frente a 2%, respectivamente; $p < 0.00001$); la supuración de la herida tuvo un RR de 11.31 (IC95%: 6.45 a 19.84; 79% frente a 7%, respectivamente; $p < 0.0001$). Es obvio pensar que estos datos clínicos (dehiscencia y supuración de herida) son para casos bien establecidos de mediastinitis, es decir casos avanzados. Es interesante también mencionar que se observó otro biomarcador de laboratorio "convencional" que se asoció a mediastinitis. La creatinina preoperatoria con un corte

mayor a 1.5 mg/dL, mostró una mayor asociación a mediastinitis con un RR de 3.29 (IC95%: 1.53 a 7; 21% frente a 7%, respectivamente; $p = 0.004$). Aunque es importante mencionar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la etapa según la tasa de filtración glomerular con la escala de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) (Cuadro 3) o las etapas subgrupadas entre < 3 vs. ≥ 3 (32% vs. 22%, respectivamente). Otras variables como albúmina preoperatoria, FEV1, y control glucémico ya sea estricto (≤ 100 mg/dL) o no estricto (≤ 200 mg/dL) con los parámetros establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA)¹⁶ no tuvieron ninguna asociación con la presencia de mediastinitis. Al analizar la HB1Ac parece que ésta aumenta el riesgo de padecer mediastinitis ya que se encuentra incrementado el riesgo en el grupo de los casos, y está dentro de los parámetros normales en el grupo de controles, pero no es estadísticamente significativa por el número tan pequeño de pacientes a quienes se les solicitó la HB1Ac.

b. Variables quirúrgicas asociadas a mediastinitis

Se ha establecido en la literatura que el tiempo prolongado del uso de bomba extracorpórea (BEC), el tiempo de isquemia o pinzamiento aórtico (TI o PA), el uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BIAC), la cirugía de urgencia y choque previo a la

cirugía, se han asociado a mediastinitis; nosotros agregamos dos variables más: la primera de ellas, la experiencia del cirujano (< 5 años vs. ≥ 5 años) y el uso del VAC (de las siglas en inglés *Vacuum Assisted Closure*) que se ha usado irregularmente

desde principios del 2011 en la UMAE 34 como una forma de evaluar el sangrado post-quirúrgico, y que al ser un sistema cerrado se "elimina" el riesgo de manipulación del mismo y que actualmente se está utilizando en casi todos los casos.

Cuadro 3
Variables clínicas y de laboratorio asociadas a mediastinitis

	Mediastinitis n = 57 (%)	No mediastinitis n = 172 (%)	Valor <i>p</i>
Fiebre (presencia)			
No	24 (42)	142 (83)	< 0.001
Sí	33 (58)	30 (17)	
Dehiscencia de herida			
No	17 (30)	169 (98)	< 0.0001
Sí	40 (70)	3 (2)	
Supuración de herida			
No	12 (21)	160 (93)	< 0.0001
Sí	45 (79)	12 (7)	
Albumina (mg/dL)			
≥ 3.5	31 (79)	79 (74)	0.62
< 3.5	8 (21)	28 (26)	
Creatinina (mg/dL)			
> 1.5	12 (21)	11 (6)	0.004
≤ 1.5	45 (79)	161 (94)	
FEVI			
≥ 40	43 (78)	142 (83)	0.59
< 40	12 (22)	30 (17)	
MDRe (ETAPAS)			
1	12 (21)	44 (26)	0.19
2	26 (46)	90 (52)	
3	16 (28)	36 (21)	
4	1 (2)	0	
5	2 (3)	2 (1)	
Control de glucosa (mg/dL)			
≤ 100	17 (19.3)	71 (80.7)	0.16
> 100	40 (28.4)	101 (71.6)	
Control de glucosa (mg/dL)			
≤ 200	53 (24.4)	164 (75.6)	0.56
> 200	4 (33.3)	8 (66.7)	
Hb1Ac			
≤ 7	1 (11.1)	8 (88.9)	0.22
> 7	11 (31.4)	24 (68.6)	

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; MDRe: Modification of Diet in Renal Disease, ecuación modificada, HB1Ac: Hemoglobina Glicosilada.

En nuestro análisis encontramos una fuerte asociación entre VAC y mediastinitis. Pero también es importante mencionar que el uso de VAC era parte del tratamiento de una mediastinitis. De los 57 pacientes que tuvieron mediastinitis, el 33% estuvo asociado al uso de este sistema mientras que entre los 172 pacientes sin mediastinitis, únicamente el 1% usaron este sistema [RR = 28.6 (IC95%: 6.9 a 119); $p < 0.0001$], pero estos datos no deben tomarse como riesgo para el desarrollo de mediastinitis, por lo que se comentó previamente. Así también, se puede notar que en el grupo de los que desarrollaron mediastinitis, el 18% estaba en choque previo a la cirugía; y que sólo el 6% de los controles se encontraba en este estado. [RR = 3 (IC95%: 1.32 a 6.9), $p = 0.012$]; y por último, el uso de BIAC tuvo una tendencia en forma negativa a

favor de su uso, ya que se observaron más casos en el grupo de mediastinitis que en el de no mediastinitis [14% frente a 5%; RR = 2.7 (IC95%: 1.1 a 6.6); $p = 0.40$]. El resto de las variables no tuvieron mayor influencia entre los casos y los controles. (Cuadro 4).

c. **Análisis de regresión logística para determinar qué variables influyen en la presencia o ausencia de mediastinitis**
Se analizaron individualmente las variables clínicas, de laboratorio y quirúrgicas buscando una mayor asociación para el grupo de mediastinitis vs. no mediastinitis. Toda variable con una $p < 0.1$ se incluyó en el análisis final de regresión logística multivariado identificando a las variables con mayor peso para el desarrollo de mediastinitis.

Cuadro 4
Variables relacionadas con la cirugía como factores predisponentes de mediastinitis

	Mediastinitis n = 57 (%)	No mediastinitis n = 172 (%)	Valor p
Tiempo de bomba (minutos)			
< 120	28 (52)	97 (66)	0.1
≥ 120	26 (48)	51 (34)	
Tiempo de isquemia (minutos)			
< 90	34 (63)	105 (71)	0.36
≥ 90	20 (37)	43 (29)	
Cirugía de urgencia			
No	52 (91)	163 (95)	0.5
Sí	5 (9)	9 (5)	
Choque previo a cirugía			
No	47 (82)	162 (94)	0.014
Sí	10 (18)	10 (6)	
Uso de BIAC			
No	49 (86)	163 (95)	0.040
Sí	8 (14)	9 (5)	
Uso de VAC			
No	38 (67)	170 (99)	< 0.0001
Sí	19 (33)	2 (1)	
Experiencia quirúrgica			
≥ 5 años	48 (84)	147 (86)	0.98
< 5 años	9 (6)	25 (14)	

BIAC: Balón Intra-Aórtico de Contra-Pulso; VAC: Vacuum Assisted Closure.

Análisis univariado de regresión logística

Como parte del análisis univariado se evaluó el género (varones frente a mujeres), edad (≤ 60 años vs. > 60 años), Índice de Masa Corporal (IMC, no obeso vs. sobrepeso/obeso), diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (no EPOC vs. EPOC), antecedente de tabaquismo (no/sí), diabetes mellitus (no/sí), días de estancia preoperatoria ($\leq 11/ > 11$ días), control estricto de glucosa (≤ 100 mg/dL vs. > 100 mg/dL), control no estricto de glucosa (≤ 200 mg/dL vs. > 200 mg/dL), control de la hemoglobina glucosilada (HbA1c < 7 vs. HbA1c ≥ 7), cirugía urgente (no/sí), tiempo de isquemia (< 90 min vs. ≥ 90 min.); todas estas variables tuvieron una $p > 0.1$. Mientras que el uso del sistema VAC (no/sí), el uso de balón de contra-pulsación (no/sí), el tiempo de uso de la bomba extracorpórea (< 120 min vs. ≥ 120 min), la creatinina preoperatoria (< 1.5 mg/dL vs. ≥ 1.5 mg/dL), el estado de choque circulatorio previo a la cirugía (no/sí), la infección previa a la cirugía (no/

sí), el uso de antibiótico profiláctico (no/sí, mostraron una $p < 0.1$ y se incluyeron en el análisis final.

Análisis multivariado de la regresión logística

En éste análisis se tomaron en cuenta para su análisis todas las variables con $p < 0.1$, que fueron la creatinina, el balón de contrapulso, fiebre, supuración de herida, hemocultivos, tiempo de bomba, choque previo a la cirugía y dehiscencia de la herida quirúrgica (Cuadro 5). Es importante mencionar que consideramos a las variables de dehiscencia y supuración de la herida como datos clínicos tardíos, y que los intervalos de confianza fueron muy amplios entre éstas y otras variables como hemocultivos, lo que hace las hace muy inestables. Por tanto, decidimos quitarlas del modelo y finalmente, la fiebre fue la única variable que mantuvo su peso estadístico con intervalos de confianza muy estables (Cuadro 6). Es decir, que la única variable que puede llegar a predecir mediastinitis es la fiebre postoperatoria tardía.

Cuadro 5
Análisis de regresión logística multivariado

	OR	IC	Valor p
Creatinina	12.969	2.07 a 81.174	0.006
BIAC	0.556	0.20 a 15.330	0.729
Fiebre	1.098	0.243 a 4.971	0.903
Supuración de herida quirúrgica	15.263	3.764 a 61.892	0.000
Hemocultivo	20.530	3.938 a 107.038	0.000
Tiempo de bomba	1.749	0.436 a 7.010	0.430
Choque previo a cirugía	2.419	0.133 a 43.930	0.550
Dehiscencia de herida quirúrgica	34.730	5.787 a 208.437	0.000

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza, BIAC: Balón de Contra-Pulso intra-aórtico.

Cuadro 6
Análisis de regresión logística multivariado: fiebre

	OR	IC	Valor p
Creatinina	2.795	0.970 a 8.052	0.057
Fiebre	4.465	2.214 a 9.007	0.000
Tiempo de bomba	1.331	0.666 a 2.659	0.419

Análisis para determinar qué variables predicen la mediastinitis en el tiempo

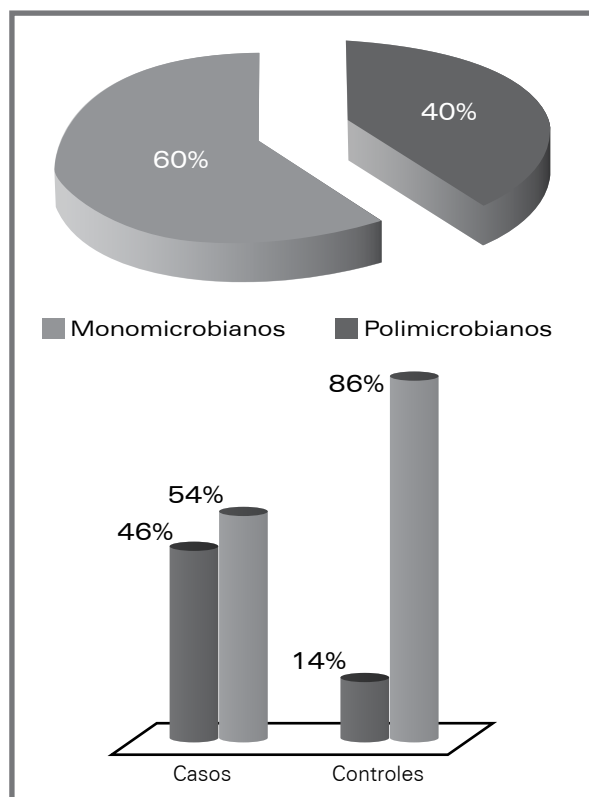
Anteriormente describimos las variables que predijeron el diagnóstico de mediastinitis, ahora a través de un análisis de regresión de Cox describimos las variables que están asociadas al diagnóstico temprano de mediastinitis y observamos lo siguiente.

Se analizaron en forma univariada todas las variables y observamos que sólo el antecedente de tabaquismo (sí/no); el uso de antibiótico previo (sí/no), ya sea que se haya utilizado por el servicio de odontología como dosis única, unos días previos a la cirugía, o por varios días, así como cualquier antibiótico utilizado unos días previos a la cirugía durante su estancia intrahospitalaria, o previo a su ingreso al hospital; profilaxis antibiótica (sí/no), administrada ésta en quirófano por el médico anestesiólogo, así como la TC, todas éstas fueron predictivas para el desarrollo o no de la mediastinitis.

Análisis de microorganismos en mediastinitis

Los hemocultivos positivos de los pacientes se dividieron en monomicrobianos y polimicrobianos. En el grupo de controles el 20% presentó cultivos positivos, aislándose un microorganismo en el 86% y dos o más microorganismos en el 14% restante. Para el grupo de casos en el 46% el cultivo fue monomicrobiano y polimicrobiano para el 54%. (Figura 2).

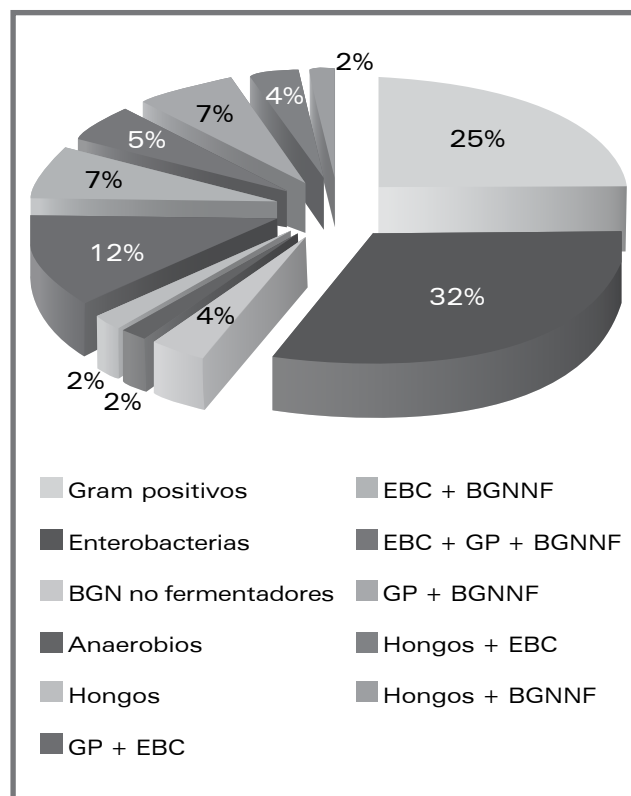
Figura 2
División de cultivos de los casos y controles por poli y monomicrobianos



Con los cultivos de mediastino, se dividió al germen causal en 11 grupos (Figura 3) que se clasificaron como:

1. Gram positivos (GP) 26.4% (*S. aureus*, *E. faecalis*, y otros *estafilococos*)
2. Enterobacterias (EBC) 31.6% (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *C. freundii*, *C. amalonatus*)
3. Bacterias Gram negativas no fermentadoras (BGNNF) 3.5% (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *R. picketii*)
4. Anaerobios 1.8% (*B. fragilis*)
5. Hongos 1.8% (*Candida*)
6. GP más EBC 12.2%
7. EBC más BGNNF 7%
8. EBC más GP más BGNNF 5.2%
9. GP más BGNNF 7%
10. Hongos más EBC 3.5%
11. Hongos más BGNNF 1.8%

Figura 3
Microorganismos aislados de los casos.
BGN: Bacterias Gram Negativas
EBC: Enterobacterias



Obtuvimos de los cultivos adicionalmente que en la UMAE Núm. 34 la resistencia a cefalotina en las enterobacterias es del 73.5%, y a la amikacina es del 2.4%. Para *S. aureus*; son resistentes a la metilicina el 71.7%, para los aminoglucósidos la resistencia es del 16.1%. También revisamos la resistencia de *P. aeruginosa* y de *A. baumannii*, siendo éstos resistentes a la amikacina en un 16.1%.

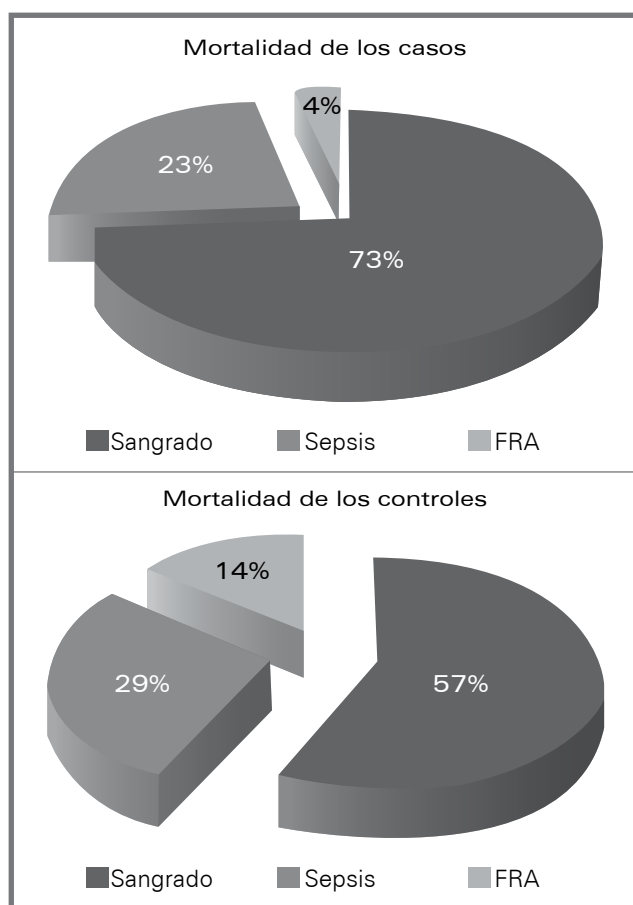
Mortalidad

La mortalidad se analizó en porcentajes; durante el tiempo en que se estudió la mediastinitis en la UMAE Núm. 34, de enero del 2010 a febrero del 2012, hubo una prevalencia de mediastinitis del 2.9%, donde 57 casos que se analizaron presentaron una mortalidad del 53%. La principal causa de muerte fue el sangrado en el 38.6%, secundario a sepsis en el 12.3% de los pacientes, y por falla respiratoria aguda sólo en un paciente, el cual representó el 1.8% de los casos que fallecieron por mediastinitis.

Revisando los expedientes de los pacientes que fallecieron por sangrado, no encontramos ninguna alteración compatible, tanto de laboratorio como por notas médicas, que describiera coagulación intravascular diseminada o sepsis; pero de los pacientes a quienes se les practicó necropsia, pudimos encontrar que la causa del sangrado fue por erosión y necrosis vascular, por lo que asumimos que ésta fue la causa principal.

En el grupo de los controles hubo una mortalidad del 4%, la principal causa de muerte en este grupo fue secundaria como en el caso de los controles, a sangrado en un 2.3% de los pacientes. En el 1.2% de los pacientes la mortalidad se asoció a reinfarcto, y un paciente que representa el 0.6%, debido a falla respiratoria aguda.

Figura 4
Mortalidad y sus causas, separando casos y controles



Discusion

Durante el periodo en el que se realizó éste estudio, se realizaron 2,288 esternotomías en la institución pública estudiada de donde identificamos 57 casos de los cuales 16 casos de mediastinitis fueron en pacientes mujeres y 41 casos en hombres. Obteniendo una prevalencia del 2.9% de mediastinitis. De estos casos, encontramos una mortalidad del 53%, que es ligeramente superior a la observada en diferentes series publicadas.^{1-5,10,13}

Entre mayor impacto exista en la morbilidad y mortalidad de una patología, más importante se vuelve la evaluación precisa de los factores de riesgo predisponentes. Por lo que se evaluaron 42 variables que pudieran estar asociadas al desarrollo de mediastinitis. Se separaron en 3 grupos de estudio como variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias.

Se han descrito varios factores de riesgo quirúrgicos para desarrollar mediastinitis,^{1-5,10,13,17,18} nosotros evaluamos en nuestra serie estos factores de riesgo ya reportados. De entre las variables estudiadas, creemos importante destacar la glucosa basal reportada previa al ingreso a cirugía, la cual se ha reportado como factor asociado a mediastinitis cuando es superior a 200 mg/dL. Se ha descrito que el descontrol glucémico (en paciente diabético o no), puede alterar la microcirculación, por lo tanto, mala cicatrización y mayor riesgo de infección.¹⁹⁻²¹ En nuestra serie haciendo esta variable más estricta en el control glucémico, (< 100 mg/dL, recomendado por la ADA (19)), no demostró ser predictora o asociada a mayor riesgo de mediastinitis. Intentamos establecer si la Hb1Ac podría ser un biomarcador de riesgo para mediastinitis, pero desafortunadamente de todos los pacientes (con y sin mediastinitis) sólo el 23% poseía esta variable, por lo que los resultados no fueron concluyentes.

El tabaquismo se ha reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de mediastinitis debido a que el paciente no fumador con una capacidad pulmonar adecuada mantiene niveles óptimos de oxigenación en los tejidos.⁹ En la literatura se da importancia al tabaquismo por las patologías secundarias que éste puede producir como EPOC o hipertensión pulmonar,^{1,4,6,8-10} pero en este estudio, debido a que la espirometría no es un requisito quirúrgico, no se hizo diagnóstico de EPOC, por lo que no se evaluó su importancia. Sería conveniente recomendar la realización de espirometría de rutina a todos los pacientes como requisito preoperatorio en cirugía cardiovascular (esternotomía) programada para valorar hipertensión pulmonar, estabilizando farmacológicamente al paciente y disminuyendo de esta manera sus probabilidades de infección. En nuestra serie, en el análisis univariado, tuvo un valor predictivo, pero que se perdió en el análisis multivariado, por lo que en nuestra población no se consideró como factor de riesgo. La elevación de la creatinina sérica también se ha reportado como predictora de mediastinitis, y en nuestra serie se mantuvo presente como factor de riesgo durante el análisis inicial, hasta que mediante un análisis estratificado se descartó como predictora para el desarrollo de mediastinitis. Es posible que estos hallazgos se relacionen con el hecho de que los pacientes que requieren cirugía cardiovascular son

de mayor edad, por lo que la gran mayoría se encuentran en etapa II y III de MDRe. Así también, a la mayoría de los pacientes se les realizó estudio de angiografía con medio de contraste unos días previos a la cirugía cardíaca, el uso de otros procedimientos invasivos, el tiempo de bomba quirúrgico y medicamentos utilizados antes de la cirugía con probable influencia en la función renal. Otros autores al igual que nosotros, evaluaron esta variable sin encontrar relación con la mediastinitis.^{1,10,19} Otros factores predictivos preoperatorios que evaluamos en nuestra serie para desarrollar mediastinitis fueron: infección previa, uso de antibióticos previo a la cirugía y profilaxis antibiótica, que tampoco demostraron mayor peso en la predicción. Encontramos que no podemos eliminar todos los factores de riesgo, pero si podemos cambiar o mejorar algunos para que el paciente ingrese a quirófano en las mejores condiciones posibles. Entre las medidas que pudieran aplicarse en este Centro estaría la reducción del tiempo de estancia intrahospitalaria, evitando así el riesgo de infección por las condiciones inherentes a la hospitalización, incluyendo el uso de antibióticos.

Existen varias recomendaciones para la profilaxis preoperatoria, tanto del medicamento que se debe utilizar como la frecuencia y tiempo de aplicarlo.^{7,17,21,22} En este estudio solamente se analizó el antibiótico utilizado, pero no la frecuencia en que se administraba por la dificultad de obtener dicha información del expediente. Lo que encontramos es que se utiliza cefalotina en el 92% de las veces, y en el 8% otro tipo de antibiótico. Las guías y algunos autores recomiendan cefalotina o cefazolina, por lo que con respecto a la profilaxis, se apegan muy bien a las guías internacionales.^{7,17,22,23} Encontramos además que la profilaxis antibiótica en la gran mayoría de los pacientes se continúa, dejando de ser profiláctica. La discontinuación temprana de la profilaxis previene la aparición de organismos por lo que es claro que la rutina de no suspender los antibióticos profilácticos debería modificarse.

En cuanto a las variables preoperatorias que se intentaron analizar, se incluyó el protocolo de asepsia y antisepsia. Desafortunadamente no fue posible evaluar estas variables al tratarse de un estudio retrospectivo y por la ausencia de datos en el expediente. Según la política del hospital UMAE No. 34 se cambió el agente utilizado tradicionalmente (yodo-povidona) por yodo provilacrex con alcohol isopropílico (Duraprep), así como cortando el vello en lugar de rasurarlo (para evitar la abrasión que se produce en la piel, produciendo así colonización secundaria por bacterias endógenas) desde enero del 2011, pero es difícil establecer el nivel de cumplimiento de estos cambios en razón de la falta de documentación. Fue, por tanto, imposible establecer el efecto que estos cambios han tenido en la incidencia de las infecciones de sitio quirúrgico. Robicsek y otros reportaron que con ciertas medidas específicas de asepsia y antisepsia se puede reducir la incidencia de infección en el sitio quirúrgico.⁴ Otras recomendaciones profilácticas además son que el paciente se dé un baño con clorhexidina la noche previa a la cirugía y la mañana de la cirugía, y si no hay como cortar el vello, utilizar una crema depilatoria.

Entre los factores intraoperatorios que evaluamos y que influyeron para el desarrollo de mediastinitis se encontraron: choque previo a la cirugía así como el uso de

BIAC. Al comparar estos hallazgos con otras series,^{4-6,8,10,13} se encontró relación entre el uso de BIAC y la infección, ya que éste puede incrementar la frecuencia tanto de infecciones del torrente circulatorio como de infecciones del sitio quirúrgico, incluyendo mediastinitis, lo que empeora el pronóstico operatorio; se debe insistir en que el objetivo primordial debe enfocarse en el manejo apropiado de estos dispositivos, ya que es imposible pensar en erradicar su uso por la importancia que juega en la asistencia aguda de un paciente con complicaciones hemodinámicas severas. Entre las variables analizadas en el postoperatorio; la fiebre, supuración y dehiscencia de la herida quirúrgica, todas han sido reportadas como factores predictivos.^{6,7,9,13,17} En nuestra serie de igual forma, fueron predictivos, pero consideramos que la dehiscencia y la supuración de la herida son datos clínicos tardíos con amplios intervalos de confianza lo que hace inestables los datos finales. Estos signos pueden presentarse algunas semanas después de la aparición de la fiebre^{2,9,10,13,15} lo que puede traducirse en retraso diagnóstico. En nuestra cohorte no fue posible evaluar la presencia de fiebre contra dehiscencia/ supuración en relación al tiempo, ya que esos datos no se encontraron en el expediente. Al respecto, Betancourt y otros mencionan que se debe ser cuidadoso con la calidad de la aorta y las líneas de sutura, ya que a mayor presión, mayor riesgo de dehiscencia de las suturas y de sangrado.¹⁴ Molina complementa que se debe tener cuidado con las arterias torácicas internas ya que puede disminuir el flujo sanguíneo esternal y como complicación presentarse la dehiscencia.¹⁵

La fiebre puede ser un biomarcador temprano de mediastinitis. Algunos autores reportan en sus series que la fiebre asociada a mediastinitis se presenta a las 72 horas de la cirugía.^{13,17,24} En general, la presencia de fiebre durante las primeras 48 horas de la cirugía puede considerarse como "normal", pero posterior a este lapso de tiempo es altamente sospechosa de infección en el sitio quirúrgico, e incluso mediastinitis. Por otra parte, la presencia de leucocitosis y la bacteriemia no demostraron ser factores predictivos en nuestra serie. Otras fuentes las consideran como variables predictoras e inclusive de mal pronóstico, utilizando el mismo tipo de análisis estadístico que nosotros, pero de manera prospectiva.^{10,13} Mantener un alto índice de sospecha en presencia de estos datos anormales, pudiera dar lugar a un diagnóstico más rápido de la enfermedad, con el uso temprano de auxiliares diagnósticos como hemocultivos y estudios de imagen para descartar mediastinitis, lo que llevaría al inicio oportuno de la terapia dirigida.

Con respecto a la microbiología, podemos comentar que los microorganismos más comúnmente encontrados fueron las EBC en un poco más de un tercio de nuestra cohorte, a diferencia de lo que describen otras series, donde los GP y en específico los estafilococos dorados son los que predominan.^{5,9,10,15} Podemos especular que la existencia de un predominio de EBC, pueda estar en relación con la relajación de las medidas de asepsia y antisepsia quirúrgica (sugerido en Guías Clínicas y artículos,^{4,10,17,25}) la práctica apropiada del lavado de manos, el control del proceso de esterilización de todo el equipo médico, pero también en el manejo antimicrobiano preoperatorio y la prolongación de la profilaxis quirúrgica, ya que existe la posibilidad de que la

flora de la piel en este tipo de pacientes graves hubiera sido modificada por el uso de antibióticos como cefalosporinas de primera generación y quinolonas. Sería incluso recomendable, la revisión de las políticas de profilaxis quirúrgica, que no contemplan en general a este tipo de organismos dentro de su cobertura preventiva.

El tiempo promedio actual en nuestra serie para diagnosticar mediastinitis clínicamente fue de 14 días mientras que hacerlo con el auxilio de una TAC de tórax fue de 13 días. No hay específicamente un tiempo ideal reportado para hacer el diagnóstico, pero se dedujo en este estudio, tras revisar la curva de mortalidad con un análisis de impacto en el tiempo de diagnóstico, que entre más rápido se piense en mediastinitis y se solicite la TAC, mejor pronóstico tendrán los pacientes. La sensibilidad y especificidad de la TAC, es limitada entre los primeros 7 a 21 días del postoperatorio.^{2,8,11} La conclusión es que hay una dependencia del tiempo para poder diagnosticar mediastinitis con TAC. De acuerdo con nuestros datos, pensamos que la fiebre postoperatoria es el dato clínico más importante en estos pacientes, y que en todo paciente con fiebre persistente después de las 72 horas de la esternotomía debe iniciarse un protocolo diagnóstico terapéutico dirigido para descartar mediastinitis, y no esperar a los signos tardíos como supuración o dehiscencia de la herida quirúrgica.

Por último, comparamos el método convencional del tratamiento quirúrgico llamado protocolo de Molina,¹⁵ contra el uso de VAC, que es un sistema cerrado de succión continua,¹⁶ y que se emplea en la institución como una alternativa en vista de su menor invasión y mayor comodidad para el paciente, y encontramos que existe muy poca información que apoye su uso.¹² Los resultados nos mostraron que no hay ventajas sobre su utilización como terapia para mediastinitis y que probablemente su beneficio estaría en utilizarlo inmediatamente posterior a la cirugía o como manejo temprano en pacientes con fiebre.

Conclusiones

La mediastinitis es una patología que toma importancia por su alta morbimortalidad y el primer paso para disminuir su frecuencia es la prevención de los factores de riesgo preoperatorios.

Encontramos que las EBC fueron el agente causal principal y presentaron resistencia a la cefalotina de manera frecuente, por lo que consideramos apropiado recomendar el uso combinado de cefalosporinas de 1ª generación y aminoglucósidos en la profilaxis antibiótica prequirúrgica, extendiendo así el espectro obligado a GP contra GN, potenciando la cobertura; recomendamos el uso de esta profilaxis sobre todo en pacientes catalogados como de alto riesgo (choque cardiogénico, procedimientos invasivos asociados al manejo del paciente y que han recibido antibióticos previos).

La fiebre es altamente predictiva de mediastinitis por lo que la persistencia o aparición de ésta entre las 48 a 72 horas después de la cirugía, debe aumentar la sospecha diagnóstica de mediastinitis; recomendamos la toma de hemocultivos así como valorar la realización temprana de TAC de tórax (incluyendo el uso de contraste intravenoso en pacientes sin contraindicaciones), ya que la asociación de uno o dos signos clínicos más uno radiológico permite llegar a un diagnóstico más temprano.

El tratamiento debe ser multidisciplinario; desbridación y lavado quirúrgico riguroso, fijación esternal, antibióticos y soporte alimenticio.

Como limitaciones de este estudio, encontramos que fue realizado en un solo centro por lo que no es posible extrapolar todos los hallazgos obtenidos de manera general. Sería conveniente proponer la realización de un estudio o registro prospectivo que involucrara más centros y de naturaleza tanto pública como privada.

Otra aportación valiosa sería el seguimiento más prolongado de los pacientes infectados con mejoría para establecer la incidencia de recurrencias o infecciones persistentes.

Debido a que éste fue un estudio retrospectivo, nos faltó especificar más algunos datos importantes como es la cantidad de sangrado que presentó cada paciente o la toma de temperatura, si ésta se hizo con termómetro eléctrico o de mercurio y el sitio en donde fue tomada (axila, sublingual o anal) y el tiempo en minutos de la medición de la misma.

Estas debilidades abren un área de oportunidad para futuros estudios en la materia, como sería el estudio más detenido del papel de la TAC, valorando los signos radiológicos tempranos frente al paciente que ya tiene diagnóstico de mediastinitis. Ser más agresivos en la presencia de fiebre no esperada en un paciente. Y la revisión del papel del VAC, tratando de establecer qué tipo de pacientes realmente se podrían beneficiar con un sistema más caro y menos disponible.

Referencias

1. Dial S, Nguyen D, Menzies D. "Autotransfusion of Shed Mediastinal Blood, A Risk Factor for Mediastinitis After Cardiac Surgery? Results of a Cluster Investigation". *CHEST* 2003;124: 1847-1851.
2. Exarhos DN, Malagari K, Tsatalou EG, Benakis SV, Peppas C, Kotanidou A, Chondros D, Roussos C. "Acute Mediastinitis: Spectrum of Computed Tomography Findings". *European Radiology* 2005; 15: 1569-1574.
3. Bilal MS, Güler O, Kirbaş A, Yildiz Y, elebi A. "Cardiac Reoperation in a Patient Who Previously Underwent Omentoplasty for Postoperative mediastinitis: A Case Report." *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011; 6:35.
4. Robicsek F. "Postoperative Sterno – Mediastinitis". *Am Surg* 2000; 66:184-192.
5. Sexton DJ, Barlett JG, Baron EL. "Postoperative Mediastinitis After Cardiac Surgery". *Circulation* 1995; 92: 2245-2251.

6. Ariyaratnam P, Bland M, Loubani M. "Risk Factors and mortality Associated With Deep Sternal Wound Infections Following Coronary Bypass Surgery With or Without Concomitant Procedures in a UK Population: A Basis for a New Model?". *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2010; 11: 543-546.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft – Tissue Infections". *IDSA Guidelines* 2005; 41: 1373-1406.
8. Magedanz EH, Bodanese LC, Guaragna JCV, Albuquerque LC, Martins V, Minossi SD, Piccoli JCE, Goldani MA. "Risk Score Elaboration for Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Grafting". *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2010; 25: 154-159.
9. Sá MPBO, Silva DO, Lima ENS, Lima RC, Silva FPV, Rueda FG, Escobar RR, Cavalcanti EF. "Postoperative Mediastinitis in Cardiovascular Surgery. Analysis of 1038 Consecutive Surgeries". *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2010; 25:19-24.
10. López Gude MJ, San Juan R, Aguado JM, Maroto L, López-Medrano F, Cortina Romero JM, Rufilanchas JJ. "Case-Control Study of Risk Factors for Mediastinitis After Cardiovascular Surgery". *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006; 27: 1397-1400.
11. Yamashiro T, Kamiya H, Murayama S, Unten S, Nakayama T, Gibo M, Kuniyoshi Y. "Infectious Mediastinitis After Cardiovascular Surgery: Role of Computed Tomography". *Radiat Med* 2008;26: 343-347.
12. Gao J, Wang Y, Lu S, Cai A, Yang Z, Han Z, Li J, Wen Y, Geng F, Wang W. "Management of Sternal Osteomyelitis and Mediastinal Infection Following Median Sternotomy". *Chinese Medical Journal* 2010; 123:2803-2806.
13. Muñoz P, Menasalvas A, Bernardo de Quirós JCL, Desco M, Vallejo JL, Bouza E. "Postsurgical Mediastinitis: A Case-Control Study". *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:1060-1064.
14. Betancourt Rodríguez JI, Lemus Lanziano JE, García del Río C, Urina Triana M. *Manejo Postoperatorio de Cirugía Cardiovascular del Adulto. Cuidado Crítico Cardiovascular*, Colombia, Ed Panamericana 2003: 193-206. ISBN 97065-3-3.
15. Molina JE. "Primary Closure for Infected Dehiscence of the Sternum". *Ann Thorac Surg* 1993; 55:459 – 463.
16. "Standards of Medical Care in Diabetes – 2012". *Diabetes Care* 2012; 35: S11-S63.
17. Kohut K, Meehan A, Chan M, Chinn R, Marx J, Ristaino P. "Guide for the Prevention of Mediastinitis Surgical Site Infection Following Cardiac Surgery". *APIC* 2008: 1-45.
18. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Smith EM, Reppen ML, Jarvis WJ. "Risk Factors for Radial Artery Harvest Site Infection Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery". *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 270 – 275.
19. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. "Glucose Control Lowers the Risk of Wound Infection in Diabetics After Open Heart Operations". *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356 – 361.
20. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS Jr. "The Association of Diabetes and Glucose Control With Surgical – Site Infections Among Cardiothoracic Surgery Patients". *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2001; 22: 607 – 612.
21. Zanetti G, Goldie S.J., Platt R. "Intraoperative Redosing of Cefazolin and Risk for Surgical Site Infection in Cardiac Surgery". *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 828 – 831.
22. Zanetti G, Goldie SJ, Platt R. "Clinical Consequences and Cost of Limiting Use of Vancomycin for Perioperative Prophylaxis: Example of Coronary Artery Bypass Surgery". *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 820 – 827.
23. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Sweet JrRL, Wenzel RP. "Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures". *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18. 422 – 427.
24. O'Grady NP, Barie PS, BartlettJG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W, Pasquale MD, Tribett DL, Masur H. "Practice Guidelines for Evaluating New Fever in Critically Ill Adult Patients". *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:1042 – 1059.
25. Mathias, JM. "Mediastinitis: Targeting Zero Infections". *OR Manager* 2008; Jun 24 (6): 20-21.