



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Efecto del tiempo hasta el inicio de la
terapia antibiótica adecuada sobre la
mortalidad intrahospitalaria a treinta
días en pacientes de cuidado
intensivo con bacteriemia por
*Pseudomonas aeruginosa***

Andrés Leonardo González Rangel

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá, Colombia
2011**

**Efecto del tiempo hasta el inicio de la
terapia antibiótica adecuada sobre la
mortalidad intrahospitalaria a treinta días
en pacientes de cuidado intensivo con
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa***

Andrés Leonardo González Rangel

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Epidemiología Clínica

Director

MD, MSc Ricardo Sánchez Pedraza

Codirectora

MD, MSc Aura Lucía Leal Castro

Línea de investigación

Epidemiología clínica de enfermedades infecciosas

Grupo de investigación

Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá (GREBO)

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá, Colombia
2011**

Resumen

Introducción: *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos más importantes en las infecciones nosocomiales. **Objetivo:** Estimar la asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en cuidado intensivo. **Métodos:** Cohorte retrospectiva multicéntrica. Se usó análisis de supervivencia bivariado y regresión paramétrica. **Resultados y conclusiones:** Se estudiaron 178 pacientes, un 55.6% recibieron al menos un antibiótico adecuado con una media de inicio de 2.4 días. La mortalidad a 30 días fue de 42%. No se encontró una asociación entre el tiempo hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad intrahospitalaria (razón de tiempo al evento, métrica de tiempo acelerado 1.08, intervalo de confianza del 95% 0.89-1.3). Se encontró una tendencia hacia el efecto protector de la terapia adecuada (razón de tiempo al evento 1.78, intervalo de confianza del 95% 0.92-3.43).

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*; Bacteriemia; Agentes antibacterianos; Análisis de supervivencia; Farmacorresistencia microbiana.

Abstract

Background: *Pseudomonas aeruginosa* is one of the most important pathogens in hospital-acquired infections. **Objective:** To estimate the association between time from diagnosis to onset of adequate antimicrobial therapy and hospital mortality in critical care patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. **Methods:** Multicenter historic cohort study. Survival analysis and parametric survival regression was used. **Results and conclusions:** 178 patients were studied, 55.6% of them received at least one antibiotic considered adequate, with a mean onset of 2.4 days. 30-day mortality was 42%. An association between time to onset of adequate antimicrobial therapy and mortality was not found (time ratio, accelerated failure time metric 1.08, 95% confidence interval 0.89-1.3). A trend was found towards a protector effect of adequate antimicrobial therapy (time ratio 1.78, 95% confidence interval 0.92-3.43).

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; Bacteremia; Anti-Bacterial Agents; Survival Analysis; Drug Resistance, Microbial.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	V
Lista de figuras.....	X
Lista de tablas.....	XI
Lista de abreviaturas.....	XIII
Introducción.....	1
1. Planteamiento del problema.....	3
2. Marco teórico.....	5
3. Estado del arte.....	9
3.1 Búsqueda de la literatura.....	9
3.2 Análisis crítico.....	10
4. Justificación.....	15
5. Objetivos.....	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos.....	17
6. Metodología.....	19
6.1 Diseño.....	19
6.2 Población.....	19
6.2.1 Criterios de inclusión.....	19
6.2.2 Criterios de exclusión.....	19
6.3 Pregunta de investigación e hipótesis.....	20

6.4	Tamaño de muestra y poder	20
6.5	Definiciones operativas de las variables	21
6.6	Recolección y procesamiento de la información	23
6.7	Control de calidad	24
6.8	Análisis estadístico.....	24
6.8.1	Análisis descriptivo.....	25
6.8.2	Análisis bivariado	25
6.8.3	Análisis multivariable	26
6.8.4	Análisis de sensibilidad	29
7.	Resultados	31
7.1	Análisis descriptivo.....	31
7.1.1	Características sociodemográficas.....	31
7.1.2	Estado clínico al ingreso	32
7.1.3	Características de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia.....	33
7.1.4	Propiedades de la bacteriemia	34
7.1.5	Tratamiento instaurado	35
7.1.6	Exposición estudiada	36
7.1.7	Evolución.....	37
7.1.8	Desenlace	39
7.2	Análisis bivariado	41
7.2.1	Variables asociadas con la exposición.....	41
7.2.2	Determinantes de mortalidad intrahospitalaria a treinta días	44
7.3	Análisis multivariable.....	45
7.3.1	Terapia antibiótica adecuada	45
7.3.2	Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado.....	49
7.3.3	Inicio temprano de la terapia antibiótica adecuada	52

7.4	Análisis de sensibilidad	53
8.	Discusión.....	55
8.1	Conclusiones e interpretación de los resultados	55
8.1.1	Hallazgos principales.....	55
8.1.2	Otros hallazgos.....	56
8.2	Limitaciones	58
8.2.1	Confusión residual.....	58
8.2.2	Sesgo de clasificación no diferencial.....	58
8.2.3	Otras limitaciones	59
8.3	Fortalezas.....	60
8.4	Recomendaciones.....	60
9.	Consideraciones éticas	63
10.	Fuentes de financiación	65
A.	Anexo: Manual operativo del investigador	67
B.	Anexo: Formato de captura de datos clínicos	103
	Bibliografía	109

Lista de figuras

	Pág.
Figura 6-1: Esquema teórico de relaciones entre las variables a estudio	27
Figura 7-1: Distribución de edad según sexo	31
Figura 7-2: Distribución de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia	34
Figura 7-3: Comportamiento del manejo antibiótico	35
Figura 7-4: Idoneidad de la terapia antibiótica	36
Figura 7-5: Distribución del tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado.....	37
Figura 7-6: Distribución de la estancia hospitalaria posterior a la bacteriemia	39
Figura 7-7: Funciones de supervivencia y peligro para mortalidad a treinta días.....	40
Figura 7-8: Funciones de supervivencia y peligro según exposición.....	44
Figura 7-9: Diagnósticos visuales del modelo para terapia adecuada	47
Figura 7-10: Funciones ajustadas de supervivencia y peligro	48
Figura 7-11: Diagnósticos visuales del modelo para el TIAA	51
Figura 7-12: Diagnósticos visuales del modelo para inicio temprano	53

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Estrategia de búsqueda	9
Tabla 3-2: Resumen del estado del arte	11
Tabla 6-1: Análisis de sensibilidad del poder estadístico.....	21
Tabla 6-2: Definiciones operativas de las principales variables del estudio	22
Tabla 7-1: Frecuencia de los diagnósticos de ingreso.....	32
Tabla 7-2: Comorbilidades resumidas en el índice de Charlson.....	33
Tabla 7-3: Perfil de resistencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
Tabla 7-4: Esquemas antibióticos iniciados luego del reporte del antibiograma	36
Tabla 7-5: Dinámica de la respuesta clínica a la bacteriemia	38
Tabla 7-6: Otras infecciones intrahospitalarias diagnosticadas	38
Tabla 7-7: Tasas de mortalidad intrahospitalaria.....	39
Tabla 7-8: Variables asociadas con terapia adecuada	41
Tabla 7-9: Variables asociadas con el inicio tardío de la terapia adecuada	42
Tabla 7-10: Efecto de la terapia adecuada en los desenlaces clínicos	43
Tabla 7-11: Efecto del inicio temprano de la terapia en los desenlaces clínicos	43
Tabla 7-12: Determinantes de mortalidad intrahospitalaria	45
Tabla 7-13: Modelo de asociación para terapia adecuada	46
Tabla 7-14: Observaciones con valores extremos o influyentes.....	49
Tabla 7-15: Modelo para terapia adecuada tras remoción de un dato influyente	49

Tabla 7-16: Modelo para tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado	49
Tabla 7-17: Estrategias para el control de la causalidad reversa	52
Tabla 7-18: Modelo para inicio temprano del antibiótico adecuado.....	52
Tabla 7-19: Análisis de sensibilidad para la definición de terapia adecuada.....	54

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
AAP	Antibiótico anti- <i>Pseudomonas</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APACHE	<i>Acute physiology and chronic health evaluation</i>
CART	<i>Classification and regression tree analysis</i>
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	<i>Clinical laboratory and standards institute</i>
CRF	<i>Case report format</i>
DE	Desviación estándar
DOM	Disfunción Orgánica Múltiple
GREBO	Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAH	Infección adquirida en el hospital
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
OMS	Organización mundial de la salud
OR	<i>Odds ratio</i>
RR	Riesgo relativo
RT	Razón de tiempo
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOFA	<i>Sepsis related organ failure assessment</i>
TIAA	Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado
UCI	Unidad de cuidado intensivo

Introducción

Las infecciones adquiridas en el hospital (IAH) son una de las amenazas más serias a la seguridad del paciente, con una alta incidencia y letalidad. El problema es mayor en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), donde las condiciones espaciales tanto ambientales como del paciente llevan a una mayor incidencia. Gran parte de las IAH son causados por gérmenes Gram negativos, patógenos de importancia en UCI por su virulencia y rápido desarrollo de resistencia a antibióticos. Entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa* es representativo por afectar más comúnmente a personas críticamente enfermas.

La bacteriemia o infección del torrente sanguíneo es la segunda causa de muerte entre todas las IAH. A su vez, *P. aeruginosa* es el tercer causante de bacteriemia entre los Gram negativos. Bajo estas condiciones, especialmente en los días previos a la confirmación del patógeno, el clínico tratante se enfrenta a una encrucijada: usar tratamiento de amplio espectro o iniciar terapia dirigida, con el riesgo que ésta sea inadecuada y sus respectivas consecuencias. Por el bien del paciente la primera opción es la preferida, pero ésta genera problemas a mediano y largo plazo pues induce la resistencia de la bacteria a los antimicrobianos, reduciendo las opciones terapéuticas disponibles en futuros casos.

El fenómeno de la resistencia bacteriana como causa de terapia inadecuada en los pacientes con IAH ha sido ampliamente estudiado, con resultados muy variables en la literatura. La mayoría de los estudios coinciden en señalar a la terapia inadecuada es un factor de mal pronóstico. Sin embargo, la gran heterogeneidad en los diseños, escenarios clínicos y definiciones de idoneidad del tratamiento requieren la realización de estudios que determinen el rol de la terapia inadecuada en el pronóstico de los pacientes colombianos. Asimismo, el papel del retraso en el inicio de la terapia adecuada ha sido poco estudiado y requiere ser dilucidado en éste escenario particular.

El presente trabajo busca estimar la asociación entre la terapia adecuada así como el retraso en su inicio y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* en Unidades de Cuidado Intensivo. Para ello se diseñó una cohorte histórica anidada a un estudio existente realizado en 17 instituciones de la ciudad entre los años 2005 y 2008. Se utilizó análisis de supervivencia bivariado y multivariable, el cual refleja mejor la cualidad dinámica de la situación estudiada y permite obtener el máximo provecho de los datos. Al ser un estudio retrospectivo, la idoneidad de la información obtenida depende enteramente de calidad de los registros clínicos, lo que representa una limitación importante.

El estudio tiene un alcance distrital debido a la selecta población de la que proviene, y sus conclusiones pueden ser aplicadas únicamente al escenario clínico específico estudiado. Se espera aportar un trabajo que contribuya a resolver el vacío en el conocimiento planteado en el estudio y aportar nueva información sobre el papel del retraso en el inicio de la terapia adecuada y otros factores pronósticos prevenibles de los pacientes con bacteriemia por *P aeruginosa*. La publicación de los resultados contribuirá al estado del arte, de manera que la pregunta general de investigación pueda resolverse mediante estudios integrativos.

Las técnicas de análisis usadas en el presente trabajo son novedosas en el ámbito local. Ésta tesis busca, además de enriquecer el conocimiento clínico del problema, sentar las bases para una mayor comprensión y utilización de los métodos epidemiológicos y estadísticos aquí descritos, de manera que la experiencia adquirida sea enriquecedora para otros investigadores que deseen resolver la pregunta con estudios observacionales similares.

1. Planteamiento del problema

Las infecciones adquiridas en el hospital (IAH) se han convertido en una de las amenazas más serias a la seguridad del paciente. Según los datos más recientes del CDC para Estados Unidos, la incidencia es de 9.3 casos por cada mil días-paciente, con una mortalidad de 9.2% y una letalidad de 63.6%. El problema es mayor en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), donde la incidencia es de 13.04 casos por cada mil días-paciente. La bacteriemia es la segunda causa de muerte entre todas las IAH, con una mortalidad atribuible del 25% en los pacientes de UCI (1). En Finlandia un 5.7% de todas las hospitalizaciones tienen al menos una IAH, un 9.8% de los pacientes infectados fallecen en el primer mes y en un 32% de los casos la muerte es atribuible a la infección, cifra que asciende a 50% si se excluyen los pacientes con enfermedades rápidamente fatales (2).

De todas las IAH, las causadas por gérmenes Gram negativos –un 70% del total– constituyen una fuente especial de peligro debido a su virulencia, su creciente prevalencia y sus múltiples, adaptativos y fácilmente transmisibles mecanismos de resistencia bacteriana, convirtiéndose en un reto terapéutico constante (3). *Pseudomonas aeruginosa* es el tercer causante de bacteriemia entre los Gram negativos (4;5), siendo un patógeno institucional por excelencia debido a su tendencia a afectar poblaciones vulnerables, su capacidad de sobrevivir en ambientes hostiles, su relación con dispositivos invasivos y su rapidez para desarrollar resistencia tras el uso previo de antibióticos (6).

La resistencia bacteriana es un fenómeno dinámico que depende principalmente de la ecología del microorganismo y de los esfuerzos dirigidos a reducirla. La prevalencia de aislamientos resistentes varía ampliamente según el país, el año, el uso local de antibióticos y el tipo de infecciones vigiladas, impidiendo extrapolar los hallazgos de una región a otra. En Estados Unidos, por ejemplo, datos del CDC del 2007 mostraron que un 30.7% de los aislamientos de *P aeruginosa* son resistentes a fluoroquinolonas, 17.5% a piperacilina –con o sin tazobactam–, 6% a amicacina, 25.3% a carbapenémicos y 11.2% a cefepima (7). Dichas frecuencias son notoriamente diferentes si se comparan con las cifras europeas del mismo año, de Estados Unidos cuatro años antes, o de Latinoamérica diez años atrás (4;8;9). A nivel local la resistencia bacteriana es estudiada por varios grupos, entre ellos el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO), creado en el 2002 como parte de una red de vigilancia y que actualmente recopila reportes estandarizados de 27 hospitales a nivel distrital y un número creciente de instituciones en otros Departamentos. Datos del año pasado en UCI muestran que del total de aislamientos de *P aeruginosa*, 22.2% son resistentes a ceftazidima, 8% a ciprofloxacina, 14.7% a imipenem y 18% a meropenem, con un comportamiento estable en los últimos seis años (10).

La principal consecuencia clínica de la resistencia bacteriana es la reducción de las opciones terapéuticas efectivas. La hipótesis más aceptada es que los gérmenes resistentes aumentan la mortalidad al retrasar el inicio de la terapia adecuada, permitiendo el progreso de la enfermedad a puntos de difícil retorno (11). A mayor prevalencia de resistencia menor es la probabilidad que el tratamiento instaurado de forma empírica funcione, especialmente cuando la bacteria reduce su susceptibilidad a varios antibióticos simultáneamente.

Basado en lo anterior, es de esperarse que las infecciones intrahospitalarias causadas por *P aeruginosa* resistente se asocien con una mayor mortalidad. Sin embargo, este hallazgo no es constante en la literatura (12-22). Esto puede deberse a que muchos estudios evalúan un mecanismo de resistencia o antimicrobiano específicos, lo que puede diluir los efectos observados pues una parte de los expuestos –resistentes al antibiótico estudiado– son tratados adecuadamente con otros medicamentos. Por el contrario, los estudios que han evaluado el papel de la idoneidad de la antibioticoterapia inicial sobre la mortalidad muestran resultados más consistentes, aunque muy variables. Las razones de estas diferencias se discuten a fondo en el análisis del estado del arte.

En pacientes críticamente enfermos con IAH, especialmente ante sospecha de bacteriemia por gérmenes Gram negativos, los clínicos tratantes se enfrentan a una situación difícil: iniciar una terapia empírica efectiva que detenga el avance de la infección pero a su vez evitando el uso de combinaciones de antibióticos de amplio espectro que induzcan resistencia bacteriana, aspecto crucial en *P aeruginosa*. Entre la toma del hemocultivo y el conocimiento del patógeno causante junto con su perfil microbiológico hay un periodo de incertidumbre cuyo impacto sobre el pronóstico del paciente es desconocido. Es necesario esclarecer el efecto de este tiempo sobre la mortalidad para justificar la necesidad de nuevas intervenciones –como la introducción de técnicas diagnósticas más rápidas y terapias escalonadas– y orientar la toma de decisiones encaminadas a incrementar la seguridad del paciente.

2. Marco teórico

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo aerobio no fermentador aislado por primera vez en 1882 a partir de pus verde e identificado desde entonces como el causante de diversas infecciones como sepsis neonatal, infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, neumonía asociada a ventilador, infecciones de quemaduras y bacteriemia en pacientes oncológicos con neutropenia. Posee varias características que lo convierten en un patógeno de importancia en UCI: su capacidad para sobrevivir en entornos poco favorables como agua destilada y equipos de ventilación mecánica, su predilección por afectar pacientes inmunocomprometidos y especialmente su rápido desarrollo de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos (23;24).

El microorganismo posee dos patrones conocidos de virulencia: la colonización crónica de la vía respiratoria y la infección invasiva, este último mediado por diversos mecanismos como exotoxinas A, S y U, elastasa, proteasa alcalina, citocinas, fosfolipasa C, fenazinas, pili, flagelos y lipopolisacaridasas, responsables en gran parte de la sepsis grave y choque séptico ocurridos en la bacteriemia (23;24).

El diagnóstico de las infecciones incluye tanto criterios clínicos como de confirmación microbiológica (25;26). En Colombia se usan las normas del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) para la identificación y determinación del perfil de susceptibilidad de los microorganismos patógenos. La recolección de muestra, su procesamiento, cultivo y puntos de corte para resistencia siguen procedimientos estandarizados descritos con detalle en varios manuales y publicaciones.

El arsenal disponible para tratar las infecciones por *P aeruginosa* comprende un puñado de antibióticos con diferentes mecanismos de acción (23;27;28):

- Penicilinas antipseudomonas, como la ticarcilina y la piperacilina, las cuales inhiben la síntesis de la pared bacteriana.
- Combinaciones de una penicilina antipseudomonas con un inhibidor de la betalactamasa, como ticarcilina clavulanato o piperacilina tazobactam.
- Cefalosporinas de tercera generación como la ceftazidima y la cefoperazona, inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana pero resistentes a las betalactamasas gracias a su estructura de anillo beta-propiolactámico.
- Cefalosporinas de cuarta generación como cefepima, un betalactámico igualmente resistente a la acción de las betalactamasas.

- Aminoglicósidos como gentamicina, tobramicina y ampicacina, los cuales actúan al unirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, interfiriendo con la síntesis proteica.
- Aztreonam, un monobactámico estable al efecto de los betalactámicos.
- Quinolonas como ciprofloxacina y levofloxacina, los cuales inhiben la ADN girasa impidiendo la replicación del material genético.
- Carbapenémicos como imipenem, meropenem y doripenem, los cuales son potentes betalactámicos de alta afinidad con resistencia a las betalactamasas.
- Otros, como las polimixinas, considerados el último recurso en caso de infecciones por *P aeruginosa* multirresistente. Actúan al unirse con los lipopolisacáridos de la membrana, incrementando la permeabilidad del microorganismo a electrolitos conduciendo a lisis celular.

Aún más rápido que el desarrollo de nuevos antibióticos es la aparición de resistencia a los mismos. *P aeruginosa* goza de varios mecanismos comunes a los Gram negativos, que incluyen (3):

- Pérdida de las porinas, impidiendo la entrada de carbapenémicos.
- Betalactamasas en el espacio periplásmico, degradando los beta-lactámicos.
- Sobre-expresión de la bomba de flujo transmembrana, que expulsa antibióticos como meropenem, quinolonas y aminoglicósidos antes que puedan actuar.
- Enzimas que modifican el antibiótico, impidiendo que aminoglicósidos y ciprofloxacina puedan interactuar con su blanco intracelular.
- Mutaciones en la ADN girasa que impiden la unión de las quinolonas.
- Mutaciones ribosomales que evitan la unión de los aminoglicósidos.
- Mutaciones en la estructura de los lipo-polisacáridos, impidiendo la acción de las polimixinas.

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana en pacientes con infecciones por *P aeruginosa*. Los más importantes son el uso previo de antibióticos, la estancia hospitalaria prolongada, la inmunosupresión, ciertas enfermedades de base y la presencia de dispositivos invasivos (16;29-33).

La resistencia bacteriana está relacionada de manera indirecta con el pronóstico clínico al reducir la probabilidad de recibir terapia idónea. La American Thoracic Society y la Infectious Disease Society of America definen la terapia inapropiada como "(...) el uso de antibióticos sin actividad o con pobre actividad *in vitro* contra los organismos identificados causantes de la infección en el tejido sitio de la infección" (34). La definición, aceptada por los diferentes autores, ha sido posteriormente modificada para hacer énfasis en sus diferentes componentes (35).

Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia cuantifican los componentes de la definición de terapia adecuada, dando origen a los esquemas terapéuticos utilizados actualmente (36). La terapéutica moderna se adapta a metas farmacológicas que garanticen concentraciones de antibiótico en los tejidos blanco suficientes para erradicar la infección. La actividad *in vitro*, medida con la concentración inhibitoria mínima (CIM), se complementa con la capacidad de la sustancia de concentrarse en el tejido afectado, lo que se mide con otros parámetros farmacocinéticos que varían según la sustancia. Por ejemplo, para bacteriemia por *P aeruginosa* tratada con aminoglicósidos, la razón entre la concentración pico y la CIM predice el pronóstico del paciente, con un valor mayor o igual a ocho como asociado a una probabilidad de supervivencia superior al 90% (37).

Además de la susceptibilidad antimicrobiana y el esquema de dosificación, diferentes autores han evaluado el rol del componente tiempo como parte de la definición de terapia antibiótica adecuada. El papel pronóstico de la oportunidad del inicio del tratamiento ha sido estudiado en infecciones diferentes a bacteriemia y causadas por microorganismos distintos a *P aeruginosa*. Por ejemplo, en pacientes con bacteriemia por *S aureus* se encontró que un retraso de más de 44.75 horas en la instauración del antibiótico adecuado estaba asociado con un incremento de casi cuatro veces el chance de muerte atribuible a la infección (38). Resultados similares aunque variables se observan en pacientes críticamente enfermos: en una cohorte retrospectiva se cuantificó un OR para mortalidad de 1.119 por cada hora de retraso en el inicio de la terapia adecuada desde el inicio de la hipotensión en casos de choque séptico (39), mientras que en un estudio anidado a un ensayo clínico en una población similar no se halló dicha asociación (40). En pacientes con cáncer y choque séptico el OR obtenido fue de 7.05 cuando el retraso en el inicio fue superior a dos horas (41). Ante tal heterogeneidad se hace necesario explorar la asociación de interés en el escenario específico de las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *P aeruginosa*.

3. Estado del arte

3.1 Búsqueda de la literatura

Para establecer qué se conoce del papel de la terapia antibiótica inadecuada y el retraso en el inicio de la misma sobre la mortalidad de pacientes en UCI con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, se realizó una búsqueda altamente sensible en PubMed descrita en la Tabla 3-1, obteniéndose 237 resultados en su última actualización el 1 de agosto de 2011.

Los resultados se evaluaron para obtener cuarenta artículos elegibles. Se buscó el texto completo de cada una de las publicaciones y se sometieron a un segundo escrutinio para determinar su inclusión en el análisis crítico. Se consideraron estudios de cohortes o de casos y controles que midieran la magnitud de la asociación entre la resistencia bacteriana (terapia inapropiada), la terapia inicial inadecuada o el retraso en su inicio y la mortalidad (intra-hospitalaria, cruda, atribuible o a treinta días) en pacientes hospitalizados con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Tras este filtro el número final de publicaciones estudiadas fue trece.

Para el análisis crítico se tuvieron en cuenta aspectos como el control de la confusión, el riesgo de sesgos, la existencia de una hipótesis *a priori*, el cálculo previo del tamaño de muestra, la definición adecuada de la exposición, el desenlace y las covariables, la comparabilidad clínica de los grupos según su exposición y las pérdidas al seguimiento.

Tabla 3-1: Estrategia de búsqueda

("Bacteremia"[Mesh] or "Sepsis"[Mesh] or "bacteremias"[All Fields] or "bacteraemia"[All Fields] or "bacteraemias"[All Fields] or "septicemia"[All Fields] or "septicemias"[All Fields] or "pyemia"[All Fields] or "pyemias"[All Fields] or "pyohemia"[All Fields] or ("sepsis"[MeSH Terms] or "sepsis"[All Fields]) or "pyaemia"[All Fields] or ("sepsis"[MeSH Terms] or "sepsis"[All Fields]) or "blood poisoning"[All Fields] or "blood poisonings"[All Fields]) and ("Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] or "Pseudomonas aeruginosa"[All Fields] or "Pseudomonas cepacia"[All Fields]) and ("Mortality"[Mesh] or "mortality"[All Fields]) and (((inappropriate[All Fields] or inadequate[All Fields]) and ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] or "anti-bacterial"[All Fields] and "agents"[All Fields]) or "anti-bacterial agents"[All Fields] or "antibiotic"[All Fields] or "anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] or antimicrobial[All Fields] or ("therapy"[Subheading] or "therapy"[All Fields] or "therapeutics"[MeSH Terms] or "therapeutics"[All Fields] or "treatment"[All Fields]))) or ("resistance"[All Fields] or "resistant"[All Fields]))
--

3.2 Análisis crítico

En la Tabla 3-2 se resumen los trabajos más recientes que estudian la asociación entre terapia inicial inadecuada y mortalidad en adultos hospitalizados con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. La mayoría fueron realizados en una institución y de forma retrospectiva, excepto los de Gómez-Gómez, Chamot y Schechner, cuyos diseños son prospectivos. Este último adicionalmente es multicéntrico. Los resultados son consistentes en señalar la terapia inicial inadecuada como factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria, con un amplio intervalo de confianza. La alta variabilidad de la asociación encontrada puede explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones hospitalizadas, la aparición de nuevos antibióticos antipseudomonas y el desarrollo de resistencia a los mismos durante los veinte años que cubren las publicaciones, las múltiples definiciones de terapia adecuada usadas y las diferentes variables de confusión consideradas en el análisis multivariable.

Se cree que los estudios de Suárez y de Osih no encontraron una asociación estadísticamente significativa debido a que en el primero todos los aislamientos estudiados son resistentes a carbapenémicos, y en el segundo a causa de la potencial confusión generada por la bacteriemia polimicrobiana. En ausencia de un análisis multivariable, se desconoce la verdadera magnitud de la asociación del trabajo de Joo.

Estudios en infecciones causadas por *P. aeruginosa* distintas a bacteriemia también muestran un efecto protector de la terapia inicial adecuada, como de Zavascki y el de Kang (21;42). Los trabajos hechos por Zaragoza e Ibrahim en pacientes de UCI con infecciones por varios gérmenes muestran resultados diferentes (43;44). El primero, con 166 pacientes, no encontró diferencias de mortalidad entre los grupos, mientras que el segundo con 492 sujetos, halló un riesgo relativo ajustado de 6.9 con un intervalo de confianza significativo.

El estudio de Kang fue el primero en abordar el tiempo hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada, la cual en su medio fue de 3.5 ± 1.3 días (11). Aunque su exposición de interés fue dicotómica, encontraron una tendencia creciente no significativa entre el tiempo de demora y la mortalidad, siendo de 27.73% para los pacientes con terapia adecuada iniciada antes de un día, 31.3% entre uno y tres días, 42.9% entre tres y cinco días y 54.8% para más de cinco días. En el trabajo hecho por Lodise hijo y colaboradores se midió el tiempo entre la toma del hemocultivo y el inicio del antibiótico adecuado en horas, pero éste no se tomó como variable continua, sino que se usó un análisis de árbol de clasificación y regresión (CART por sus siglas en inglés) para escoger el punto de corte con mejores características de predicción de la mortalidad y de esta forma ensamblar dos grupos de comparación.

Tabla 3-2: Resumen del estado del arte

Estudio	Lugar y año	Desenlace	N	Asociación*	Variables de confusión consideradas
Schechner 2011 (45)	Israel 2006 a 2008	Mortalidad intrahospitalaria	76	9.6 [†]	Sepsis grave o choque séptico, foco de alto riesgo, hospitalización reciente, pobre estado funcional.
Joo 2011 (46)	Korea 2006 a 2009	Mortalidad a treinta días	202	1.14 (0.57 – 2.3) [‡]	Enfermedad renal, uso reciente de corticosteroides, bacteriemia polimicrobiana y puntuación de Pitt.
Vitkauskienė 2010 (47)	Lituania 2003 a 2007	Mortalidad a treinta días	80	11.1 (3.1 – 33.3) [§]	No se controló la confusión.
Suárez 2009 (22)	España 2003 a 2005	Mortalidad a treinta días	108	1.6 (0.4 – 4.2)	Edad, sexo, Charlson, sepsis grave, foco de alto riesgo y terapia no antimicrobiana.
Cheong 2008 (48)	Korea 2000 a 2005	Mortalidad a treinta días	106	4.3 (1.4 – 13.2)	Charlson, puntuación de Pitt y presencia de catéter venoso central.
Lodise Jr 2007 (49)	Estados Unidos 2001 a 2006	Mortalidad a treinta días	100	4.1 (1.2 – 13.9)	Estancia previa a la bacteriemia, estancia en UCI, ventilación mecánica y úlceras de decúbito.
Osih 2007 (50)	Estados Unidos 2001 a 2005	Mortalidad global	167	1.04 (0.3 – 3.2)	Ventilación mecánica, APACHE III modificado, falla renal aguda y tiempo previo al hemocultivo.
Micek 2005 (51)	Estados Unidos 1997 a 2002	Mortalidad global	305	2.04 (1.4 – 2.9)	Raza, foco de infección, falla renal aguda, escala SAP, falla respiratoria, choque séptico y servicio de hospitalización.
Gómez 2004 (52)	España 1992 a 1998	Muerte atribuible	211	4 (1.5 – 10.9)	Tratamiento inadecuado no fue incluido en el análisis multivariable, se muestra el estimador crudo.
Kang 2003 (11)	Korea 1998 a 2001	Mortalidad a treinta días	136	4.6 (1.2 – 18.1)	Terapia definitiva inefectiva, choque séptico, neumonía, APACHE II y estancia en UCI.
Chamot 2003 (53)	Suiza 1988 a 1998	Mortalidad a treinta días	115	5 ^{**} (1.2 – 20.4)	Terapia definitiva inadecuada, hospitalización en UCI quirúrgica, bacteriemia de origen vascular o urinario y sepsis grave.
Sifuentes 1998 (54)	Méjico 1981 a 1994	Mortalidad global	153	4.2 (1.2 – 14.5)	Edad mayor de 40 años, antecedente de esplenectomía, choque séptico, ventilación mecánica, neumonía y antibiótico previo.
Bisbe 1988 (55)	España 1983 a 1985	Mortalidad global	133	4.8 ^{††}	Choque séptico, neutropenia y metástasis séptica.

* Odds Ratio ajustado por las variables de confusión descritas en observaciones. Para el estudio de Chamot la unidad es el *Hazard Ratio*.

† Intervalo no reportado, p 0.037. Se encontró una interacción con sepsis grave que no se probó en el modelo.

‡ Odds Ratio crudo. Se realizó análisis multivariable únicamente en el subgrupo de focos de alto riesgo, donde la terapia inadecuada predice independiente la mortalidad (OR 8.7, IC95% 1.9 – 40.6)

§ Odds Ratio crudo. El estudio no realiza análisis multivariable.

** La terapia de combinación adecuada fue la categoría de referencia. El Hazard Ratio para monoterapia adecuada fue de 3.7 (1 – 14.1).

†† Intervalo de confianza no reportado, p de la asociación 0.001.

Tabla 3-2 (Continuación)

Estudio	Características de la muestra	Definición de terapia adecuada	Mort (%)
Schechner 2011 (45)	Bacteriemia diagnosticada al ingreso, incluyen polimicrobianas.	Recepción de un antibiótico activo <i>in vitro</i> en las primeras 24 horas después de la toma del hemocultivo.	36
Joo 2011 (46)	Incluyen bacteriemias polimicrobianas, 25% pacientes de UCI, 9% origen comunitario.	Recepción de un antibiótico al que <i>P aeruginosa</i> fuese susceptible, dentro de las primeras 24 horas luego del hemocultivo.	25.2
Vitkauskienė 2010 (47)	Excluyen bacteriemias polimicrobianas.	Recepción de un antibiótico al que <i>P aeruginosa</i> aislada fuese sensible.	58.8
Suárez 2009 (22)	Todos los aislamientos resistentes a imipenem	Recepción de al menos un antibiótico activo <i>in vitro</i> contra <i>P aeruginosa</i> , excepto monoterapia con aminoglicósido activo para neumonía.	41
Cheong 2008 (48)	Bacteriemias adquiridas en la comunidad, 83% patología oncológica	Recepción de un antibiótico activo <i>in vitro</i> en las primeras 24 horas después de la toma del hemocultivo con dosis y vía de administración de acuerdo a los estándares.	26.4
Lodise Jr 2007 (49)	Bacteriemias adquiridas en el hospital	Recepción de un antibiótico intravenoso al que <i>P aeruginosa</i> fuese susceptible dentro de las primeras 52 horas luego del hemocultivo, excepto monoterapia con aminoglicósido.	31
Osih 2007 (50)	Incluye pacientes con bacteriemia polimicrobiana	Recepción de un antibiótico antipseudomonas activo <i>in vitro</i> , excepto monoterapia con aminoglicósido o aztreonam.	36.5
Micek 2005 (51)	Excluye pacientes con bacteriemia polimicrobiana	Recepción de un antimicrobiano activo <i>in vitro</i> contra <i>P aeruginosa</i> .	21
Gómez 2004 (52)	Pacientes consecutivos	Terapéutica inicial incluía al menos un antibiótico con actividad <i>in vitro</i> frente a <i>P aeruginosa</i> .	28
Kang 2003 (11)	Excluye pacientes con bacteriemia polimicrobiana, 43% pacientes oncológicos	Recepción de un antibiótico activo <i>in vitro</i> en las primeras 24 horas después de la toma del hemocultivo.	39
Chamot 2003 (53)	Episodios independientes de bacteriemia, 50% pacientes mayores de 65 años	Recepción de un antibiótico al cual <i>P aeruginosa</i> fuese susceptible, con dosis y vía de administración de acuerdo a los estándares.	32.4
Sifuentes 1998 (54)	46% de pacientes oncológicos, frecuencia mayor de inmunosupresión	Recepción de un antibiótico antipseudomonas al cual <i>P aeruginosa</i> fuese susceptible, a la dosis recomendada para <i>Pseudomonas</i> y dado por al menos diez días.	46
Bisbe 1988 (55)	Bacteriemias tanto adquiridas en el hospital como en la comunidad	Recepción de al menos un antibiótico efectivo contra <i>P aeruginosa</i> , tanto en la terapia empírica como en la definitiva, con dosis, patrón y duración de acuerdo con los estándares.	50

Aunque no se evidenció un alto riesgo de sesgos, los trabajos evaluados presentan algunas limitaciones metodológicas. La falta de reporte de un cálculo de tamaño de muestra, incluso en los estudios más recientes, sugiere que no era clara la presencia de una hipótesis previa al inicio del estudio. Sin embargo, lo anterior puede ser un defecto de la publicación más que del trabajo. Por otro lado, aunque el control de la confusión se consideró adecuado, las variables usadas para el ajuste diferían ampliamente entre los trabajos, y en ninguno de ellos fue explícito el uso de un modelo de asociación. Los distintos análisis multivariable se orientaron a predecir la mortalidad más que a calcular un estimador ajustado de la relación entre la terapia inadecuada y la mortalidad, haciendo que los hallazgos sean susceptibles al potencial efecto de variables de confusión no consideradas. No obstante, las disimilitudes en las covariables seleccionadas puede deberse exclusivamente a diferencias en las características de sus poblaciones, especialmente en las enfermedades de base y en la gravedad de la infección.

Por último, una de las principales fuentes de heterogeneidad fue la falta de una única definición de terapia adecuada, lo que imposibilita la comparación entre los estudios y afecta su capacidad para generalizar los resultados. Considerar la monoterapia con aminoglicósido como terapia inadecuada independiente de la susceptibilidad antimicrobiana, como hicieron los estudios de Suárez, Lodise y Osih, es algo sujeto a discusión. Evitar el uso de ciertas moléculas como monoterapia (específicamente amicacina, aztreonam, ciprofloxacina e imipenem) es una medida sensata en la práctica, ya que existe un riesgo elevado de fracaso terapéutico a causa de la alta prevalencia de resistencia bacteriana tanto previa como adquirida a estos antibióticos. Sin embargo, no hay argumentos teóricos para considerar la administración de estas moléculas como terapia inadecuada en presencia de susceptibilidad *in vitro* y un esquema de dosificación adecuado.

La principal fuente de evidencia que soporta el uso de terapia combinada sobre la monoterapia es una revisión sistemática que encontró que la primera opción reduce la mortalidad en el caso específico de *P aeruginosa* (56). No obstante, hay tres elementos a criticar: primero, la conclusión se basó en cuatro cohortes retrospectivas y una prospectiva, lo que incrementa el riesgo de sesgos; segundo, no se consideró la forma como los estudios evaluados abordaron la confusión, en especial el papel de la resistencia bacteriana en el desenlace; y tercero, la revisión excluyó estudios primarios en los que no hubo decesos en ambos brazos de comparación, que puede considerarse un sesgo de selección.

Por otro lado, la monoterapia con imipenem, aminoglicósidos y quinolonas se ha utilizado en ensayos clínicos (57) y en estudios farmacocinéticos (37) antes del surgimiento de resistencia a estas sustancias, lo que apoya la teoría que no es la molécula en sí misma lo que hace a la terapia inadecuada. Adicionalmente, el estudio de Schechner no encontró diferencias en mortalidad intrahospitalaria en pacientes que recibieron monoterapia con aminoglicósido o beta-lactámico y aquellos que recibieron tratamiento combinado en el subgrupo de pacientes con terapia adecuada según la definición usada (45). La controversia aún se encuentra vigente, y los libros de texto consideran que la terapia empírica adecuada para la bacteriemia por *P aeruginosa* debería incluir los agentes contra los cuales exista el menor nivel de resistencia dentro de la institución (23).

4. Justificación

Del estado del arte puede concluirse que existe gran evidencia a favor de una asociación entre la terapia inicial inadecuada y el incremento de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes institucionalizados con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. La magnitud encontrada es altamente variable, lo que sugiere que ésta depende en gran medida de las variables de confusión utilizadas, así como las características de base de los pacientes estudiados.

Tanto la base teórica como algunos hallazgos publicados sugieren que dicha relación presenta un comportamiento de dosis-respuesta, cuya cuantificación no ha sido confirmada por los diferentes estudios para este escenario clínico particular. Para que una asociación potencialmente causal genere interés distinto al académico debe justificar y posteriormente conducir a estrategias de intervención sobre el factor de riesgo identificado, permitiendo así la toma de decisiones en la práctica clínica.

Lo anterior, sumado a los resultados de una cohorte multicéntrica local que demuestra el papel de la terapia inadecuada como factor independiente de mortalidad en pacientes de UCI con infecciones nosocomiales por *P aeruginosa* y *A baumannii* (58), hace necesario un estudio con alto rigor metodológico que además de cuantificar la asociación entre la terapia inadecuada y la mortalidad intrahospitalaria en nuestro medio, estime el riesgo existente por cada día de demora.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Estimar la asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad intrahospitalaria a treinta días en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en Unidades de Cuidado Intensivo.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población de pacientes con bacteriemia por *P aeruginosa* en Unidades de Cuidado Intensivo de los hospitales del distrito.
- Caracterizar clínicamente a la población a estudio en los siguientes aspectos: antecedentes, estado al ingreso, propiedades de la bacteriemia, desenlaces de gravedad de la infección y mortalidad intrahospitalaria.
- Estimar la asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del antibiótico adecuado y la tasa de mortalidad intrahospitalaria a treinta días, tanto cruda como ajustada por variables de confusión y modificadores del evento.
- Estimar la asociación entre la recepción de terapia antibiótica adecuada y la tasa de mortalidad intrahospitalaria a treinta días, tanto cruda como ajustada por variables de confusión y modificadores del evento.

6. Metodología

6.1 Diseño

Estudio de cohorte, con las siguientes características:

- La exposición y el evento de interés ocurrieron en el pasado y la información del seguimiento se obtiene a partir de registros (histórica o retrospectiva¹) (59).
- Los sujetos entran y salen en momentos diferentes del tiempo (dinámica).
- Los sujetos entran al estudio en puntos diferentes de la historia natural de su enfermedad.

6.2 Población

6.2.1 Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Hospitalización en una de las 17 instituciones participantes entre enero de 2005 y diciembre de 2008, que incluya estancia en UCI.
- Diagnóstico de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* confirmado con hemocultivo tomado durante la estancia en UCI de la hospitalización, el cual no incluye otros gérmenes patógenos diferentes a *P aeruginosa* en su reporte final (bacteriemia poli-microbiana). En pacientes con más de una bacteriemia por *Pseudomonas* durante su estancia en UCI se consideró únicamente el primer episodio.

6.2.2 Criterios de exclusión

- Bacteriemia sin manifestaciones clínicas de infección.

¹ Según la clasificación de Rothman, sin embargo, esta sería una cohorte prospectiva, pues la obtención de la información sobre la exposición antecede la ocurrencia del desenlace de interés pese al carácter histórico de la misma. El autor señala que el elemento clave en la distinción entre retrospectivo y prospectivo es que la ocurrencia del evento no influya en la clasificación de la exposición. Sin embargo, aunque acertada, pocos autores usan esta clasificación debido a la confusión generada por el amplio uso de los términos antiguos.

- Registro clínico incompleto o ilegible, que incluye hemocultivo de interés sin antibiograma disponible.

6.3 Pregunta de investigación e hipótesis

- ¿Cuál es la asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados en cuidado intensivo con bacteriemia nosocomial por *P aeruginosa*?
- Hipótesis nula: *Hazard ratio* = 1. El retraso en el inicio de la terapia antibiótica adecuada no está asociado con la mortalidad intrahospitalaria.
- Hipótesis alterna: *Hazard ratio* > 1. El retraso en el inicio de la terapia antibiótica adecuada está asociado positivamente con la mortalidad intrahospitalaria, esperándose una relación dosis-respuesta.

6.4 Tamaño de muestra y poder

El proyecto “Impacto Clínico y Económico de la Resistencia Bacteriana en los Hospitales del Distrito”, al cual está anidado el presente estudio, obtuvo una muestra final de 278, que corresponde a todos los pacientes de todas las instituciones entre el 2005 y 2008 que cumplieron los criterios de selección. De ese total, 178 cumplen con los criterios de inclusión para este estudio. Se calculó el poder que esta muestra tiene para detectar la diferencia planteada con el fin de determinar la necesidad de recolectar información adicional para los años 2009 y 2010. El cálculo se realizó usando el programa Stata versión 11.1 (StataCorp, 2009) ingresando los siguientes parámetros:

- Muestra actual: 178
- Nivel de confianza: 95%
- Hazard Ratio esperado: 2. Este valor fue escogido por ser la mínima diferencia clínicamente relevante encontrada en los estudios del estado del arte descritos en la Tabla 3-2 y el estudio local que exploró dicha asociación (58).
- Probabilidad de desarrollar el evento, en este caso muerte a 30 días: 40.2%. Este dato se conoce del proyecto principal.
- Cuadrado del coeficiente de correlación múltiple entre la variable de interés y las demás covariables del modelo: 0.5. Este dato se asumió al ser desconocido.
- Desviación estándar de la variable de interés (tiempo en días desde la toma del hemocultivo hasta el inicio del primer antibiótico adecuado): 0.6. Este dato se asumió al ser desconocido.

Los resultados se muestran en la Tabla 6-1 junto con un análisis de sensibilidad para los dos valores asumidos que incluye escenarios peores al planteado. El programa usa la fórmula creada por Schoenfeld (60) y adaptada por Hsieh y Lavori (61) para calcular tamaños de muestra para modelos de riesgos proporcionales de Cox en los que la

variable de interés no es dicotómica ni independiente de las covariables por las que se ajusta, mostrada en la Ecuación 6.1.

$$D = ((Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 [\sigma^2 (\log\Delta)^2]^{-1}) / (1 - R^2) \quad (6.1)$$

Donde D es el número de muertes requeridas para encontrar la diferencia esperada (que se lleva al total de pacientes dividiendo por la probabilidad de desarrollar el evento), sigma cuadrado es la varianza de la variable de interés, delta el *hazard ratio* (HR) esperado tras el aumento de una unidad en la variable explicativa, R el coeficiente de correlación múltiple, alfa la probabilidad de cometer un error tipo I y beta la probabilidad de cometer un error tipo II. Basado en los hallazgos de la literatura, se utilizó hipótesis a una cola para el cálculo del poder. A partir de los parámetros del análisis de sensibilidad se estimó la mínima diferencia detectable con un poder del 80% en el peor y mejor escenario, obteniendo HR entre 2.45 y 1.6 respectivamente.

Tabla 6-1: Análisis de sensibilidad del poder estadístico

	R^2	0.7	0.6	0.5	0.4
DE					
0.6		61.1	71.91	80.03	86
0.7		72.68	82.92	89.57	93.75
0.8		82.23	90.69	95.27	97.66

6.5 Definiciones operativas de las variables

La descripción detallada de cada variable recolectada se encuentra en el Manual Operativo del Investigador escrito para el proyecto principal (Anexo A). Las variables adicionales utilizadas en el presente trabajo se definen en la Tabla 6-2.

Tabla 6-2: Definiciones operativas de las principales variables del estudio

Variable	Definición	Tipo	Valores
Mortalidad a treinta días	Fallecimiento ocurrido durante la hospitalización dentro de los treinta días del diagnóstico de bacteriemia.	Catagórica nominal	Evento Censura
Tiempo de seguimiento	Tiempo en días desde la toma del hemocultivo hasta el evento o censura.	Numérica continua	1 – 30
Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado	Tiempo en días desde la toma del hemocultivo hasta la primera dosis del primer antibiótico considerado adecuado que se haya suministrado luego de la sospecha clínica de bacteriemia.	Numérica discreta	0 – 7
Terapia antibiótica adecuada	Tratamiento con un antimicrobiano al cual la cepa de <i>P aeruginosa</i> aislada fuese sensible <i>in vitro</i> de acuerdo con los criterios del CLSI (26), administrado por vía intravenosa y a la dosis recomendada para bacteriemia según los estándares de tratamiento actuales.	Catagórica nominal	Sí No
Infección concomitante con la bacteriemia	Infección nosocomial de acuerdo con las definiciones del CDC (25) causada por un microorganismo diferente a <i>P aeruginosa</i> diagnosticada entre los siete días previos y los siete días posteriores al inicio de la bacteriemia.	Catagórica ordinal	Bacteriemia Otra No
Infección previa a la bacteriemia	Infección nosocomial causada por un microorganismo diferente a <i>P aeruginosa</i> diagnosticado antes de siete días previos al inicio de la bacteriemia.	Catagórica ordinal	Bacteriemia Otra No
Infección posterior a la bacteriemia	Infección nosocomial causada por un microorganismo diferente a <i>P aeruginosa</i> diagnosticado después de los primeros siete días de la bacteriemia.	Catagórica ordinal	Bacteriemia Otra No
Bacteriemia adquirida en UCI	Paciente con hemocultivo positivo y evidencia clínica de infección que se desarrolló después de 48 horas del ingreso a UCI.	Catagórica nominal	Sí No
Bacteriemia penetrante	Bacteriemia que surge mientras se encuentra bajo tratamiento antibiótico adecuado (62).	Catagórica nominal	Sí No
Fuente de bacteriemia removible	Infección origen de la bacteriemia que está sujeta a esfuerzos terapéuticos diferentes al manejo antibiótico, como lo son lavados peritoneales, drenaje de abscesos y remoción de dispositivos invasivos.	Catagórica nominal	Sí No

Ante la ausencia de información en la historia clínica que permitiera definir la terapia adecuada en términos farmacodinámicos se usó el subrogado utilizado en los trabajos del estado del arte, el cual consiste en una combinación de criterios: vía de administración, dosis y resistencia *in vitro*. El proceso para determinar la presencia de terapia antibiótica adecuada fue el siguiente:

- Para cada paciente se buscaron todos los antibióticos antipseudomonas que se hayan iniciado entre el día de la toma del hemocultivo y hasta siete días después.

Este límite superior establecido a partir de la premisa que es muy poco probable que un antibiótico iniciado luego de una semana esté dirigido a tratar la bacteriemia.

- Se estableció, a partir de los datos del antibiograma, la ausencia de resistencia antimicrobiana para cada antibiótico detectado en el paso anterior. No se realizaron asunciones en caso de no existir información en el antibiograma para el antibiótico evaluado. Todo aislamiento reportado como de sensibilidad intermedia se consideró resistente.
- Se comparó el esquema de dosificación de cada uno de los antimicrobianos detectados en el paso anterior contra los estándares de tratamiento actuales, excepto en los pacientes con antecedente de falla renal o con niveles de creatinina elevados al ingreso a UCI donde se asumió que la dosis fue ajustada y se consideró correcta.
- A partir de los datos obtenidos en todos los pasos anteriores se determinó si el paciente recibió o no un antibiótico adecuado y posteriormente se midió el tiempo transcurrido entre la toma del hemocultivo y el inicio del mismo. En caso de haber recibido más de un antibiótico adecuado se seleccionó el menor de los tiempos medidos.

Otra información recolectada para el estudio comprende:

- Datos sociodemográficos.
- Condición al ingreso (diagnósticos de ingreso, referido de otra institución, hospitalizaciones previas, enfermedades de base).
- Fechas (de ingreso, egreso, estancia en UCI, toma del hemocultivo).
- Intervenciones quirúrgicas previas a la bacteriemia.
- Dispositivos invasivos previos a la bacteriemia.
- Terapia antibiótica, tanto previa a la bacteriemia como posterior a ésta.
- Características de la bacteriemia (perfil microbiológico del microorganismo, clasificación, lugar de adquisición, foco y erradicación del mismo).
- Evolución (sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple y gravedad de la misma, requerimiento de inotrópicos, respuesta clínica, respuesta microbiológica, recaídas), otras infecciones.
- Desenlaces (egreso vivo, muerte, muerte atribuible a la bacteriemia).

6.6 Recolección y procesamiento de la información

La lista de pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio se obtuvo gracias a las bases de datos que las distintas instituciones proveen a la red de vigilancia de las infecciones intrahospitalarias creada por el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO), usando el software WHONET versión 5.4 (OMS, 2007).

Se creó un formato de reporte de caso (CRF por sus siglas en inglés) que fue usado por un equipo de médicos generales previamente entrenados para extraer la información de la historia clínica de cada paciente (Anexo B). En los casos donde la historia clínica no tenía adjuntos los reportes de microbiología, dicha información se obtuvo de consultas directas a los registros de los distintos laboratorios.

El entrenamiento del grupo médico encargado de extraer la información consistió en la explicación detallada del formato, indicación de las fuentes de información específica dentro de la historia clínica, los códigos y criterios diagnósticos a utilizar, revisión en conjunto de una historia clínica real, supervisión directa de los primeros tres formatos diligenciados y posteriormente resolución de dudas por vía telefónica. Cada médico contaba con el Manual Operativo del Investigador y una lista rápida de códigos.

Se realizaron reuniones semanales entre los médicos revisores y los investigadores especialistas en Infectología del proyecto, en las cuales se presentaba el caso clínico, se resolvían dudas adicionales y se definían variables cruciales, tales como terapia adecuada y mortalidad atribuible.

Los CRF diligenciados y revisados fueron digitalizados a través de un escáner usando el software Teleform versión 10.2 (Cardiff, 2006), el cual reconoce el formato de recolección de datos y extrae la información registrada en el mismo, almacenándola como texto delimitado por tabulaciones.

6.7 Control de calidad

En un primer paso previo a la digitalización, todos los formatos se revisaron en busca de información faltante o campos mal diligenciados. Una vez escaneados, se realizó una revisión de formato por formato y variable por variable para detectar y corregir errores de interpretación del software causados por caracteres similares. En el tercer paso, la base de datos resultante se pasó por un algoritmo de detección de inconsistencias especialmente diseñado para tal fin. Posteriormente los datos se revisaron de forma manual en busca de códigos inexistentes y valores extremos. Las inconsistencias detectadas se resolvieron inicialmente por el equipo de control de calidad y en caso de no lograr una solución se contactó al médico responsable de su diligenciamiento para que corrigiese con la historia clínica. La base de datos corregida se pasó por el detector hasta que no se encontraron errores.

6.8 Análisis estadístico

La información se mostró en su totalidad independientemente de la significación estadística de los resultados. Todos los análisis se plantearon *a priori* en un esquema previo al conocimiento de los resultados del proyecto principal, y todo hallazgo *pos hoc* fue debidamente declarado como tal.

Para variables categóricas se usaron tablas de frecuencia para la descripción y la prueba de hipótesis para la comparación entre grupos se hizo con la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher según la frecuencia esperada en las celdas de la tabla. Las variables continuas se describieron en términos de media y desviación estándar o mediana y rango inter-cuartil según el resultado del test de Shapiro-Wilk para normalidad de la distribución.

Este mismo test, aplicado en subgrupos, determinó si la comparación de los valores entre categorías se realizaba con la prueba T de Student o la suma de rangos de Wilcoxon (paramétrico y no paramétrico respectivamente). En los resultados de las pruebas de hipótesis se incluyeron intervalos de confianza del 95% y el respectivo valor de p.

6.8.1 Análisis descriptivo

Se indicaron las características de la muestra estudiada en el siguiente orden:

- Datos sociodemográficos: número total de pacientes, distribución de la edad, frecuencia de sexo, tipo de afiliación a la seguridad social.
- Condición al ingreso: frecuencia de los diagnósticos de ingreso, remisión y tipo de institución referente; índice de Charlson, clasificación de McCabe, presencia de inmuno-supresión y condiciones causantes de la misma.
- Características de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia: días de estancia, antecedente de cirugía, uso de antibióticos y dispositivos invasivos.
- Propiedades de la bacteriemia: frecuencia del foco de la infección, clasificación según su origen, perfil de resistencia antimicrobiana.
- Tratamiento: esfuerzos de erradicación del foco, características de la antibioticoterapia empírica y la instaurada posterior al reporte del antibiograma.
- Exposición estudiada: tiempo desde la toma del hemocultivo hasta el inicio del antibiótico adecuado.
- Evolución: proporción de incidencia de sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple, gravedad de la disfunción de órgano (escalas SOFA y DOM), frecuencia de requerimiento de soporte inotrópico, respuesta clínica a los días tres, siete y catorce, respuesta microbiológica.
- Otros: presencia de infecciones concomitantes y frecuencia de las mismas, estancia hospitalaria posterior a la bacteriemia.
- Desenlace: tasas de incidencia de la mortalidad general, a treinta días y atribuible a la bacteriemia, mediana de supervivencia.

6.8.2 Análisis bivariado

Se compararon las variables mencionadas en la sección anterior a través de los niveles de exposición, tanto de manera específica (días hasta el inicio de la terapia adecuada en los pacientes que la recibieron) como general (recepción de terapia adecuada), creando categorías de riesgo usando el punto de corte de dos días sugerido por la literatura (49).

Posteriormente se buscaron los determinantes de mortalidad intrahospitalaria a treinta días mediante la comparación de curvas de supervivencia de Kaplan Meier y el test de rangos logarítmicos entre grupos para variables categóricas o una regresión de Cox de variable única para las continuas. Se reportaron las razones de tasas de incidencia

crudas con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p de la comparación. Todas las variables con una p menor o igual a 0.1 fueron consideradas para el análisis multivariable (63).

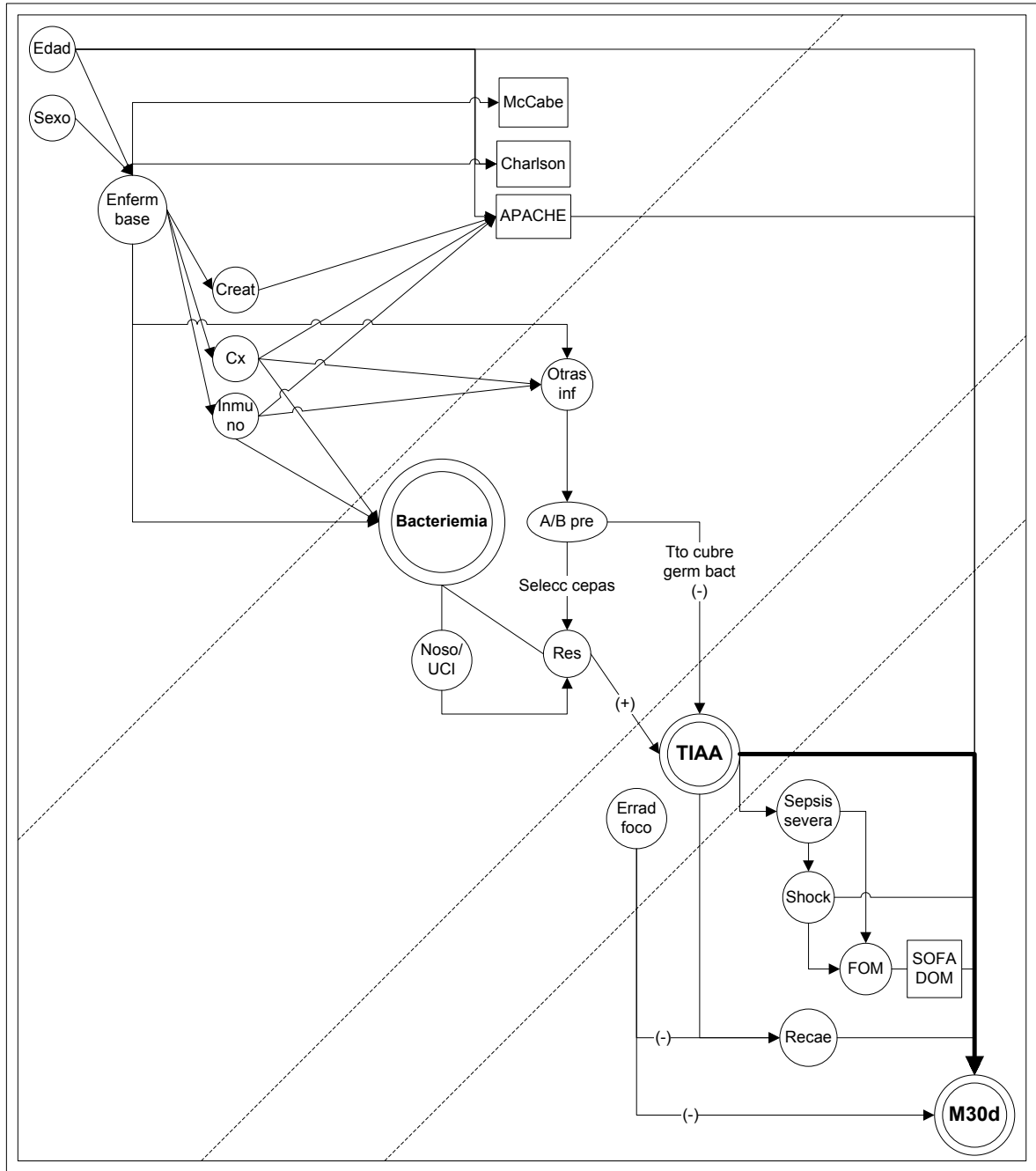
6.8.3 Análisis multivariable

Se ajustaron modelos de asociación para cumplir con los objetivos del estudio. Para ello primero se seleccionaron las variables que a partir de la segunda parte del análisis bivariado o por importancia clínica tuvieran el potencial de confundir la asociación entre el tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado y la mortalidad intrahospitalaria a treinta días, las cuales se clasificaron en tres grupos: inherentes al paciente, propios de la bacteriemia y secundarios al tratamiento (Figura 6-1).

Se usó la estrategia *forward* con una modificación del coeficiente de regresión ajustado del 10% o superior como criterio de inclusión. El criterio clínico prevaleció sobre el estadístico al momento de incluir variables en el modelo. Las variables se probaron dentro de los grupos descritos y en el orden mencionado.

Inicialmente se planteó una regresión de Cox. Sin embargo, al encontrarse una violación al supuesto de riesgos proporcionales se realizó una regresión de supervivencia paramétrica usando la misma estrategia. La violación del supuesto de riesgos proporcionales en el análisis bivariado fue comprobada mediante la prueba de Grambsch y Therneau a partir del análisis de los residuales de Schoenfeld tanto para la variable de terapia adecuada como para el tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado (64). La regresión de Cox asume que la función basal de peligro, sin importar la forma que tenga, es la misma para todos los sujetos de la muestra, y que la acción de las covariables modifica su magnitud únicamente en forma proporcional (65). Los modelos paramétricos, por su parte, asumen una forma específica de la función de peligro basal (constante, ascendente, descendente o variable respecto al tiempo de seguimiento), lo que les otorga una mayor eficiencia al momento de calcular los coeficientes de regresión a partir de los datos (66).

Figura 6-1: Esquema teórico de relaciones entre las variables a estudio



Las flechas indican una relación directamente proporcional salvo que se indique lo contrario con el signo (-). Las diagonales discontinuas separan las variables en grupos afines. Abreviaturas: Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado (TIAA), mortalidad a treinta días (M30d), requerimiento de cirugía (Cx), inmuno-supresión (inmuno), antibiótico (A/B), nosocomial (noso), resistencia (res), tratamiento (tto).

La selección de la función de peligro basal es crucial para evitar especificaciones erróneas y debe basarse en el conocimiento clínico del problema. Para un paciente con bacteriemia en cuidado intensivo, el riesgo instantáneo de fallecer es inicialmente alto y disminuye gradualmente a medida que transcurre el tiempo, lo que se traduce en una función de peligro descendente. Para escoger entre las regresiones disponibles se utilizó el criterio de información de Akaike, que pondera la verosimilitud de cada modelo según la cantidad de parámetros del mismo, incluyendo aquellos específicos a la distribución utilizada. El modelo con el menor valor del criterio de Akaike es el preferido, siempre y cuando tenga sentido desde el punto de vista clínico (67). Se ajustó un modelo inicial usando la distribución gamma, la más general, y una vez seleccionadas las variables del modelo final se ajustó nuevamente para cada una de las funciones de peligro descendentes disponibles calculando el criterio de información de Akaike de cada una.

Las funciones de peligro basal seleccionadas fueron la lognormal y la loglogistic, las cuales no permiten expresar los resultados como razones de peligro (*hazard ratios*) debido a que carecen de una interpretación en términos de riesgos proporcionales. Éstas usan en su lugar la métrica de tiempo al evento acelerado, donde el efecto de las covariables es adelantar o retrasar la ocurrencia del evento, en este caso muerte. Los resultados se expresan como Razón de Tiempo hasta el evento (*time ratio*), donde valores menores a uno implican factores de riesgo y valores mayores factores protectores (66). Ambas regresiones se expresan como se indica en la Ecuación 6.2.

$$\ln(t_j) = \beta_0 + \mathbf{x}_j \boldsymbol{\beta}_x + u_j \quad (6.2)$$

Donde t_j es el tiempo al evento de un paciente en particular j , β_0 es el intercepto de la regresión y $\mathbf{x}_j \boldsymbol{\beta}_x$ la sumatoria de la multiplicación de cada coeficiente con el respectivo valor de la variable. El valor u_j para el caso de la regresión lognormal tiene una distribución normal estándar con media 0 y desviación estándar σ , el cual es un parámetro del modelo. Para la regresión loglogistic u_j sigue una distribución logística con media 0 y desviación estándar $\pi\gamma/\sqrt{3}$, del cual gamma es un parámetro del modelo. Usando los coeficientes de regresión del modelo puede calcularse la supervivencia predicha para un paciente a partir de sus datos (67).

Se realizaron los siguientes diagnósticos al modelo final:

- Matriz de correlación para detectar colinealidad.
- Link test para la detección de variables omitidas (64;68).
- Prueba de Grønnesby y Borgan (utilizando el cálculo de May y Hosmer) para bondad de ajuste (64;68).
- Análisis visuales de los residuales de Cox-Snell, martingale y deviance para la detección de valores extremos e influyentes (64).
- Diagrama de Arjas para bondad de ajuste, el cual a partir de los residuales de Cox-Snell muestra qué tanto el modelo se aleja del ajuste perfecto. En el extremo derecho del diagrama se espera cierta desviación debido al efecto de las censuras a la derecha (64).

6.8.4 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad tanto bivariado como multivariable para tener en cuenta la variabilidad en la definición de terapia adecuada encontrada en la literatura. Se consideraron las siguientes variantes:

- Se consideró terapia inadecuada aquella en la que el único antibiótico suministrado fue gentamicina, amicacina, imipenem, ciprofloxacina o aztreonam.
- Se consideraron correctas todas las dosis de antibiótico suministradas independientemente de si se ceñían o no a los estándares. Se asumió que el clínico tratante analizó todas las condiciones del paciente al momento del inicio de la terapia, tales como peso, función renal, factores que afecten el volumen de distribución de los medicamentos.

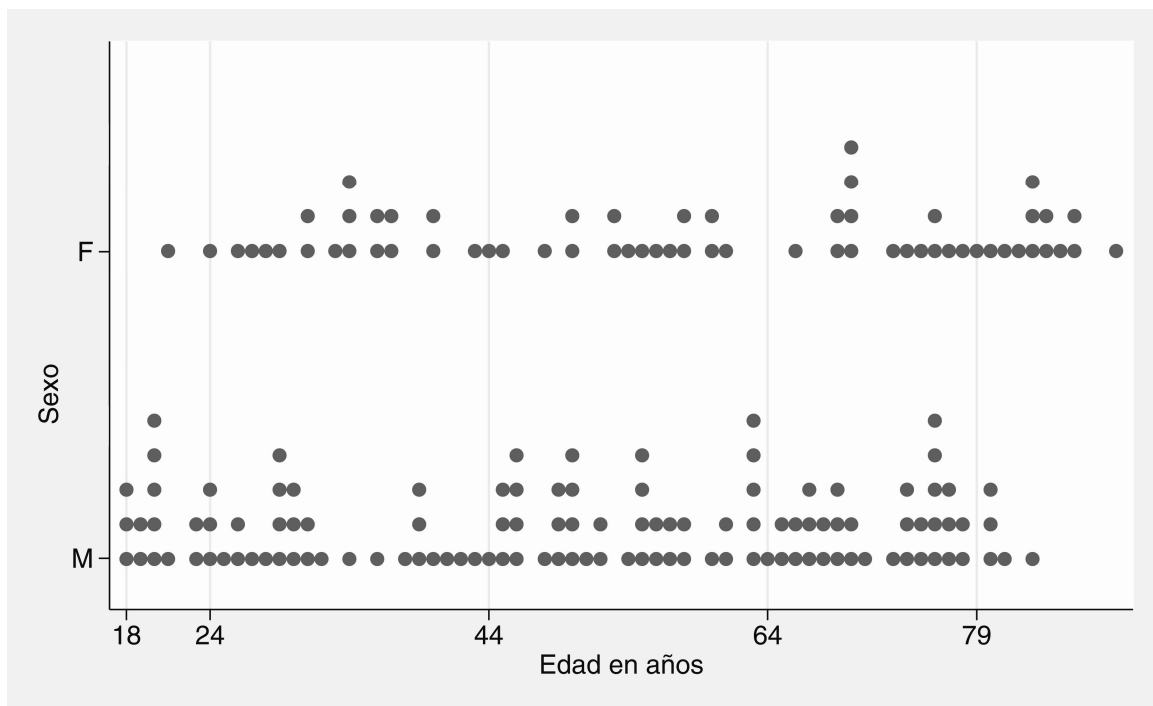
7. Resultados

7.1 Análisis descriptivo

7.1.1 Características sociodemográficas

Un total de 178 pacientes conformaron la muestra del estudio, de los cuales 116 (65.2%) fueron de sexo masculino. La edad varió entre 18 y 89 años con una mediana de 55 (IC95% 50 a 58). La distribución de edad según sexo es mostrada en la Figura 7-1. El régimen de afiliación a la seguridad social fue principalmente contributivo (54.2%) seguido por subsidiado (19.2%), vinculado (19.2%), seguro contra accidentes (3.4%), medicina prepagada (2.8%) y particular (1.1%).

Figura 7-1: Distribución de edad según sexo



Cada punto representa a un paciente. Las líneas del eje Y delimitan las categorías clínicas de edad.

7.1.2 Estado clínico al ingreso

Se registraron hasta dos diagnósticos de ingreso por paciente, su frecuencia se muestra en la Tabla 7-1. Un 51.1% fueron remitidos de otra institución, 95.6% de ellos de un hospital.

Según la clasificación de McCabe la enfermedad de base fue considerada rápidamente fatal en el 13.6% de los casos, últimamente fatal en el 29.5% y no fatal en el 56.8%. El índice de comorbilidades de Charlson osciló entre cero y doce, con una mediana de tres (IC95% 2 a 3). La frecuencia de las condiciones resumidas por el índice se muestra en la Tabla 7-2.

Un 50.6% de los pacientes presentaba una condición inmunosupresora, siendo quemadura grave la más frecuente (27%) seguida por diabetes mellitus (26%), cáncer (23%), falla de órgano (22%), desnutrición grave (9%), farmacológica (9%), enfermedad del colágeno (6%), quimioterapia (2%) y SIDA (2%).

Tabla 7-1: Frecuencia de los diagnósticos de ingreso

Diagnóstico de ingreso a la institución	Frecuencia	Porcentaje
Trauma	74	41.6
Quemaduras	28	38
Otros	46	62
Enfermedades cardiovasculares	56	31.5
Enfermedad cerebro-vascular	14	25
Isquemia cardiaca	8	14
Diabetes	5	9
Renal	5	9
Otras	24	42
Infección	37	20.8
Gastrointestinales	33	18.5
Respiratorias	28	15.7
Patología oncológica	15	8.4
Neurológica primaria	11	6.2
Otros	10	5.6
Porcentajes calculados sobre el total de pacientes (n = 178). Porcentajes de subcategorías (en cursiva) calculados sobre el total de la categoría principal.		

Tabla 7-2: Comorbilidades resumidas en el índice de Charlson

Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
Infarto agudo de miocardio	16	9
Insuficiencia cardiaca congestiva	38	21.3
Enfermedad vascular periférica	4	2.2
Enfermedad cerebro-vascular	18	10.1
Demencia	5	2.8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	37	20.8
Enfermedad del tejido conectivo	7	3.9
Úlcera péptica	11	6.2
Enfermedad hepática leve	0	0
Diabetes sin órgano blanco	11	6.2
Hemiplejía	9	5.1
Enfermedad renal grave	20	11.2
Diabetes con órgano blanco	15	8.4
Tumor sin metástasis	12	6.7
Leucemia	4	2.2
Linfoma	0	0
Enfermedad hepática grave	5	2.8
Tumor sólido metastático	7	3.9
SIDA	2	1.1

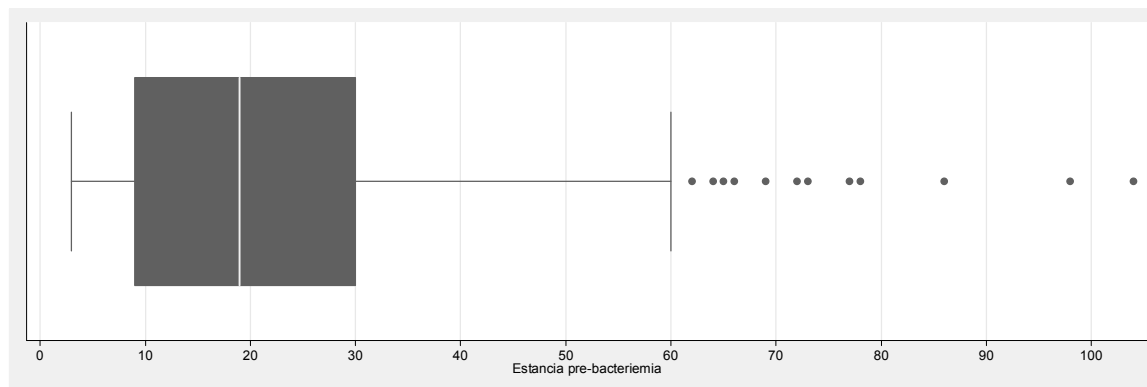
7.1.3 Características de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia

La duración de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia fue de 19 días en mediana (IC95% 15 a 22). Su distribución se muestra en la Figura 7-2.

El antecedente de cirugía fue positivo en el 80.3% de los pacientes. La cirugía abdominal fue el procedimiento más común (89 intervenciones, 11 de ellas gastrostomía), seguido por traqueostomía, manejo quirúrgico de las quemaduras, toracostomía cerrada, neurocirugía, cirugía cardiovascular y ortopédica (42, 28, 17, 17, 16 y 9 procedimientos respectivamente).

El uso de antibióticos previos a la hospitalización índice fue documentado en 14.7% de los pacientes. El antimicrobiano utilizado con mayor frecuencia fue ampicilina-sulbactam (23.1%), aunque en la mayoría de los casos (57.7%) no fue especificado. El uso de antibióticos entre el ingreso y la bacteriemia fue reportado en un 88.1% de los pacientes. Las familias más comúnmente administradas fueron penicilinas (71%), carbapenémicos (42%), cefalosporinas (42%), glicopéptidos (vancomicina, 41%) y aminoglicósidos (18%). La indicación de estos antimicrobianos fue registrada cuando ésta era una infección nosocomial (365 de 535 esquemas documentados), siendo las más frecuentes bacteriemia por otro microorganismo (33%), neumonía (28%), infección urinaria (13%) e infección de sitio quirúrgico (10%).

Se registraron infecciones previas a la bacteriemia en 99 pacientes (55.6%), en 50 (50.5%) de ellos se trataba de una bacteriemia previa por otro microorganismo.

Figura 7-2: Distribución de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia

Se documentó el uso de dispositivos invasivos previos a la bacteriemia en el 96.6% de los pacientes, de los cuales en un 37.8% se encontraban presentes desde el ingreso hospitalario. Los dispositivos más frecuentemente usados fueron catéter venoso central (94% de los pacientes), tubo endotraqueal (87%), sonda vesical (85%), cánula de traqueostomía (31%), sonda nasogástrica (22%), tubo de toracostomía (20%) y sonda orogástrica (19%).

El puntaje de APACHE II al ingreso a UCI osciló entre 0 y 34 con una media de 14.2 (IC95% 13 a 15.3). En 18 pacientes (10.1%) el dato no estaba disponible.

7.1.4 Propiedades de la bacteriemia

El resultado del hemocultivo fue reportado entre uno y ocho días después de la toma, con una media de 3.8 (IC95% 3.7 a 4). En ocho pacientes la fecha de reporte no estaba disponible.

El foco de la bacteriemia fue identificado en el 67.4% de los casos, siendo los más frecuentes tracto respiratorio (32.5%), catéter venoso central (31.7%), tracto gastrointestinal (11.7%) y piel o tejidos blandos (8.3%). El foco se clasificó como removible en un 43.3% de los pacientes y como no removible en el resto. En los 52 pacientes cuyo foco de bacteriemia fue considerado removible, este fue removido en 50 (96.2%).

El perfil de resistencia se muestra en la Tabla 7-3. La ocurrencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* multiresistente fue del 41.6%. De las seis familias de antibióticos evaluadas, la resistencia a ninguna (multi-sensible) fue de 37.6%. El porcentaje no acumulado de resistencia a una, dos, tres, cuatro, cinco y seis familias fue de 14, 6.7, 11.2, 15.2, 11.8 y 3.4 por ciento respectivamente.

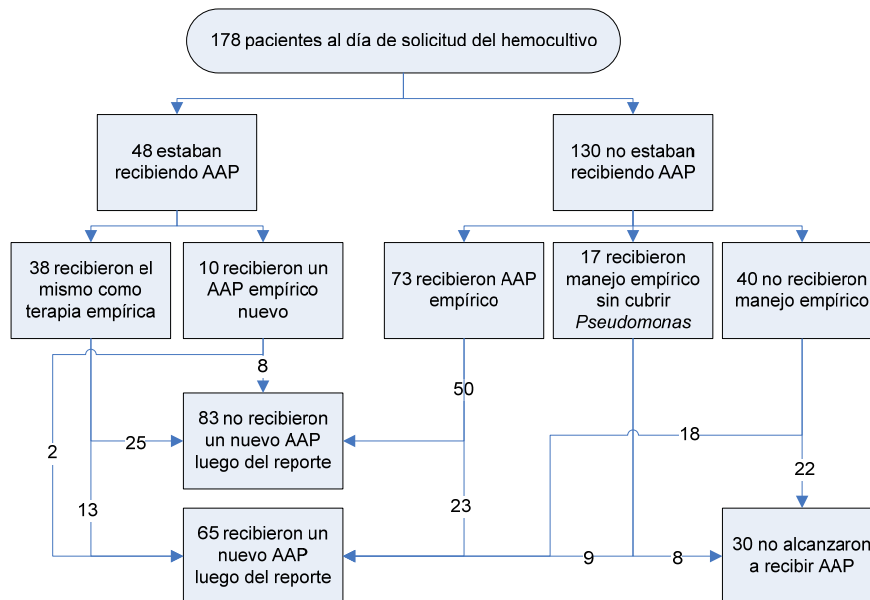
Tabla 7-3: Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Antimicrobiano	Total aislamientos	Resistencia*
Amicacina	160	40 (25)
Gentamicina	167	57 (34.1)
Cefepima	173	68 (39.3)
Ceftazidima	138	57 (41.3)
Piperacilina - tazobactam	172	49 (28.5)
Ciprofloxacina	175	48 (27.4)
Levofloxacina	119	36 (30.3)
Imipenem	175	57 (32.6)
Meropenem	158	39 (24.7)
Aztreonam	113	58 (51.3)

* Expresada como aislamientos resistentes, número (porcentaje)

7.1.5 Tratamiento instaurado

El comportamiento de la terapia antimicrobiana instaurada a los pacientes se muestra en la Figura 7-3. Los antibióticos usados con mayor frecuencia como terapia empírica fueron meropenem (38 pacientes, 28%), vancomicina (22%), piperacilina-tazobactam (15%), cefepima (14%), amicacina (9%) y ampicilina-sulbactam (9%). Se inició terapia anti-*Pseudomonas* posterior al reporte del antibiograma en 65 pacientes (36.5%), los esquemas se muestran en la Tabla 7-4. Las características de la terapia antibiótica instaurada en relación a su idoneidad son expuestas en la Figura 7-4. Para cada paciente fue considerada la mejor situación de los tratamientos recibidos durante el periodo de la bacteriemia, independiente de si el antibiótico instaurado fue empírico o no.

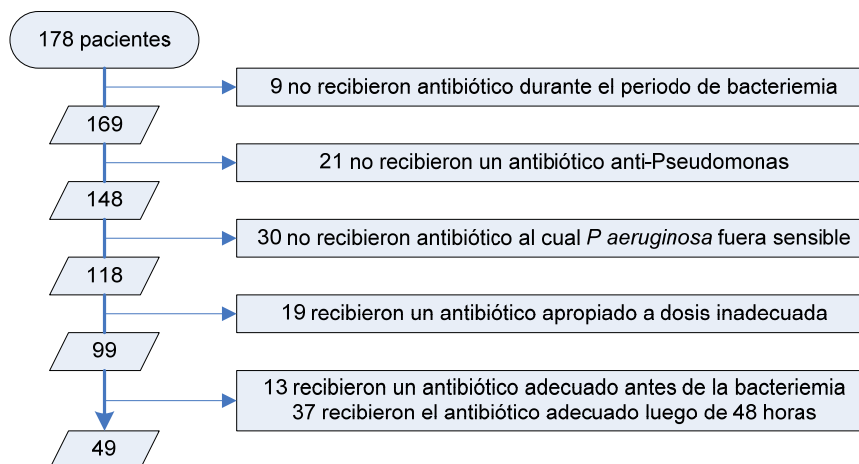
Figura 7-3: Comportamiento del manejo antibiótico

AAP: Antibiótico anti-*Pseudomonas*

Tabla 7-4: Esquemas antibióticos iniciados luego del reporte del antibiograma

Esquema	Frecuencia
Monoterapia con meropenem	15
Monoterapia con piperacilina - tazobactam	10
Monoterapia con cefepima	9
Monoterapia con aminoglucósido	7
Monoterapia con imipenem	4
Combinación meropenem y aminoglucósido	4
Combinación cefepima y amicacina	2
Combinación piperacilina - tazobactam y aminoglucósido	2
Monoterapia con ciprofloxacina	2
Secuencia piperacilina - tazobactam → amicacina	2
Combinación cefepima y ciprofloxacina	1
Combinación ciprofloxacina, amicacina y cefepima	1
Combinación meropenem y ciprofloxacina	1
Secuencia amicacina → cefepima	1
Secuencia ciprofloxacina → cefepima	1
Secuencia levofloxacina → amicacina	1
Secuencia piperacilina - tazobactam → meropenem	1
Secuencia piperacilina - tazobactam → meropenem → amicacina	1

El primer antibiótico de la secuencia fue posteriormente reemplazado o combinado con los otros.

Figura 7-4: Idoneidad de la terapia antibiótica

7.1.6 Exposición estudiada

Del total de la muestra, 99 pacientes (55.6%) recibieron un antibiótico adecuado. La distribución del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del antibiótico adecuado se muestra en la Figura 7-5, con una media de 2.4 días (IC95% 1.98 a 2.74) y una mediana de dos (IC95% 2 a 3). Se encontraron 20 casos (11.2%) de bacteriemia penetrante en los que el medicamento fue iniciado entre uno y doce días previos al hemocultivo.

7.1.7 Evolución

La proporción de incidencia de sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple fue de 64, 45.5 y 29.8% respectivamente. De los 53 pacientes que presentaron falla orgánica múltiple, existía información suficiente para calcular los puntajes de SOFA en 45 casos y de DOM en 35. La escala SOFA tuvo una mediana de 8 con un rango de 1 a 16 y la escala DOM tuvo una mediana de 7 con un rango de 1 a 15. Ambos puntajes están fuertemente correlacionados ($r = 0.87$, IC95% 0.76 a 0.93). La respuesta clínica a la bacteriemia a los días tres, siete y catorce de la infección se encuentra detallada en la Tabla 7-5. Ocurrió mejoría favorable o completa en 58, 72 y 79% de los pacientes respectivamente.

En 59 pacientes (33%) fue practicado un hemocultivo de control. En 34 de ellos (58%) el control fue negativo para *P aeruginosa*. De los veinticinco restantes, a diez se les tomó un segundo control, cuyo resultado fue favorable en seis. La mediana del tiempo a la toma del primer hemocultivo posterior al índice fue diez días (IC95% 7 a 12). Se documentó recaída de la bacteriemia en once pacientes (6.4%). Se diagnosticó una segunda infección del torrente sanguíneo por otro microorganismo durante los primeros siete días de la bacteriemia índice en 18 pacientes (10.1%) y luego de la primera semana en 11 (6.2%). Ocurrieron infecciones concomitantes con la bacteriemia en 57 pacientes y posteriores en 12. La frecuencia de las infecciones intrahospitalarias más comúnmente registradas durante toda la estancia se muestra en la Tabla 7-6.

Figura 7-5: Distribución del tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado

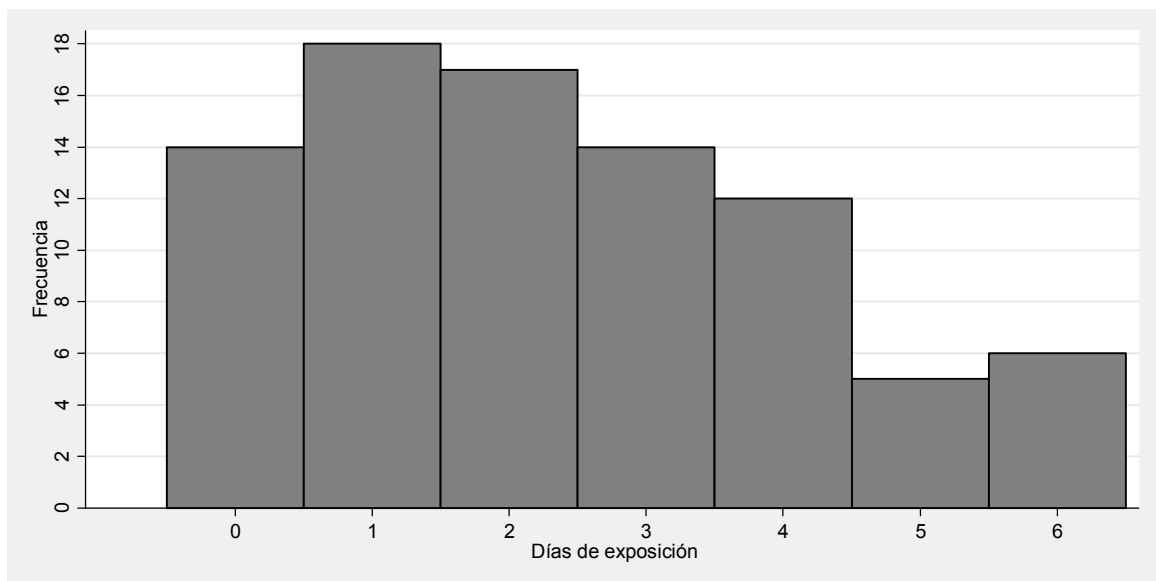


Tabla 7-5: Dinámica de la respuesta clínica a la bacteriemia

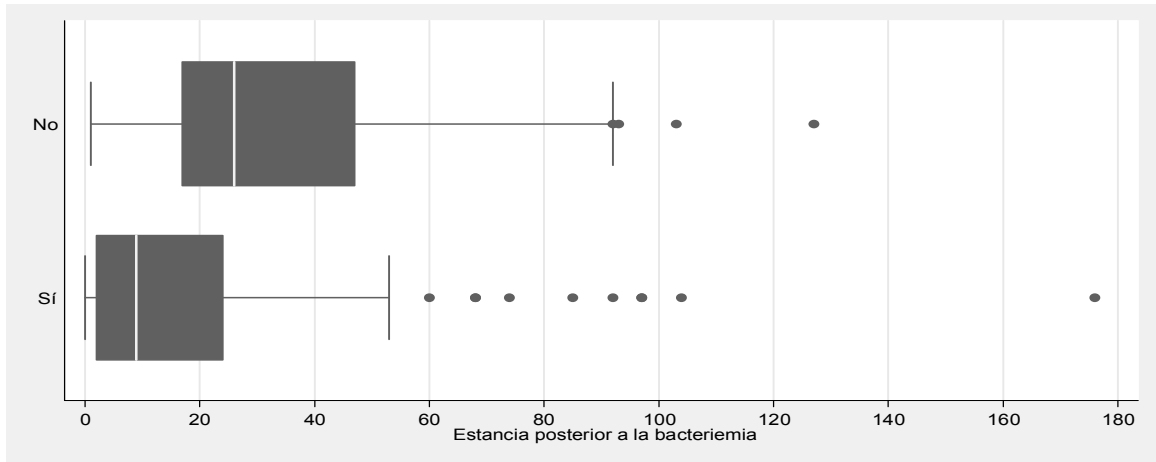
Respuesta clínica		Inicio	→	Día 3	→	Día 7	→	Día 14
Completa	C				10		29	
	S	0		11	1	35	2	70
	E				0		4	
Favorable	C				22		40	
	F				44		12	
	D	0		75	7	61	5	20
	S				0		1	
	E				2		3	
Desfavorable	C				2		1	
	F				15		8	
	D	0		63	29	37	19	24
	S				0		0	
	E				17		9	
Sin dato	C		11		1		0	
	F		75		1		0	
	D	178	63	4	1	1	0	4
	S		4		1		1	
	E		25		0		0	
Egreso	E	0		25		44		60

Las letras son iniciales de los estados de respuesta clínica descritos en la primera columna. Egreso y mejoría Completa son estados irreversibles.

La estancia hospitalaria posterior a la bacteriemia osciló entre cero (fallecimiento el mismo día de la toma del hemocultivo) y 176 días, con una mediana de 18 (IC95% 16 a 23). En la Figura 7-6 se muestra la distribución de la estancia según el estado vital al egreso, siendo más corta en los pacientes que fallecen que en los que egresan vivos (mediana 9 versus 26, $p < 0.00001$).

Tabla 7-6: Otras infecciones intrahospitalarias diagnosticadas

Infección	Episodios (n = 302)		Pacientes (n = 118)	
Bacteriemia	101	33%	63	53%
Infección urinaria	53	18%	40	34%
Neumonía	47	16%	37	31%
Infección de sitio quirúrgico	39	13%	16	14%
Infección intra-abdominal	18	6%	10	8%
Bronquitis	16	5%	11	9%
Infección de piel y tejidos blandos	6	2%	4	3%

Figura 7-6: Distribución de la estancia hospitalaria posterior a la bacteriemia

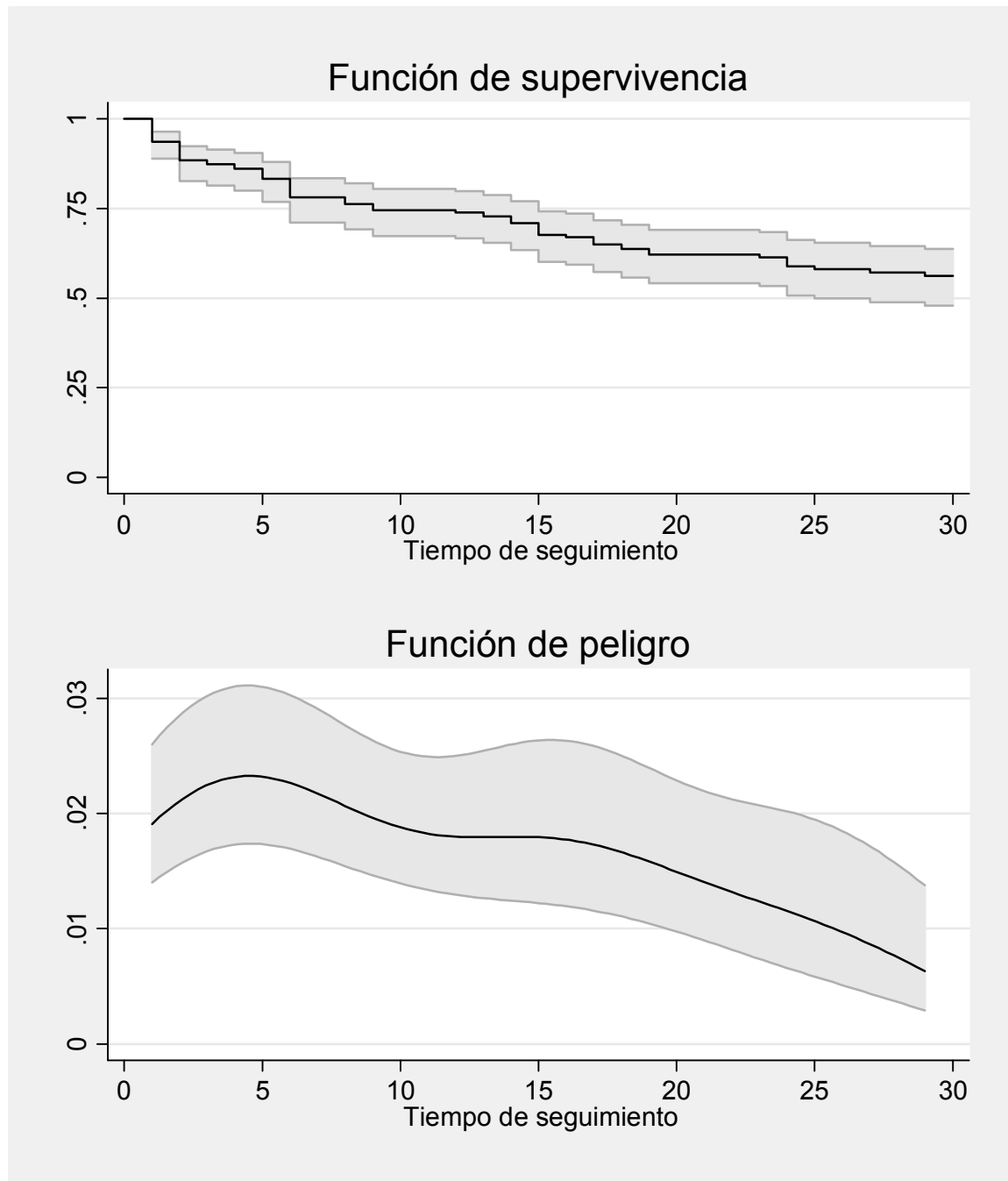
7.1.8 Desenlace

Durante la hospitalización fallecieron 93 pacientes, para una mortalidad de 52.3%. En 55 pacientes (59.1%) la muerte se consideró atribuible a la bacteriemia, 37 de ellos (67.3%) clasificados como muertes directamente atribuibles. La mortalidad a 30 días fue de 42%. Las diferentes tasas de mortalidad intrahospitalaria se resumen en la Tabla 7-7. Cuatro pacientes con menos de un día de seguimiento (muerte el mismo día del hemocultivo) no fueron incluidos en el cálculo de las tasas. Ninguno de ellos alcanzó a recibir manejo antibiótico antipseudomonas. De haberse incluido con 0.5 días de seguimiento, las tasas serían respectivamente 1.9, 2.3, 1.7 y 1.15. Las funciones de supervivencia y de peligro se muestran en la Figura 7-7.

Tabla 7-7: Tasas de mortalidad intrahospitalaria

Mortalidad	Eventos	Tiempo a riesgo	Tasa de incidencia	IC95%		T de supervivencia		
						p25	p50	p75
General	89	4892	1.819	1.478	2.239	9	42	97
A 30 días	70	3223	2.172	1.718	2.745	9	-	-
Atribuible a 30 días	50	3223	1.551	1.176	2.047	13	-	-
Atribuible directa a 30 días	34	3223	1.052	0.754	1.476	-	-	-

IC95%: Intervalo de confianza del 95% de la tasa de incidencia, T: tiempo, p: percentil
 El tiempo de supervivencia está expresado en días, el tiempo a riesgo en días-paciente y la tasa de incidencia en casos por cada 100 días-paciente. Los guiones en los tiempos de supervivencia indican que la probabilidad acumulada de muerte nunca excede 0.25, 0.5 o 0.75 respectivamente.

Figura 7-7: Funciones de supervivencia y peligro para mortalidad a treinta días

Funciones de supervivencia (método de Kaplan Meier) y de peligro (suavizada mediante una función de kernel Gaussiana) con intervalos de confianza del 95% para mortalidad intrahospitalaria.

7.2 Análisis bivariado

7.2.1 Variables asociadas con la exposición

En las Tablas 7-8 y 7-9 se comparan las características clínicas basales y de la bacteriemia según la idoneidad del tratamiento y el tiempo hasta el inicio del mismo respectivamente. Se destaca el papel de la resistencia a imipenem, meropenem y piperacilina - tazobactam en el inicio tardío de la terapia.

Tabla 7-8: Variables asociadas con terapia adecuada

Variable	Terapia adecuada (n = 99)	Terapia inadecuada (n = 79)	Valor p
Edad	51 (35)	56 (34)	0.188
Puntaje Charlson	3 (5)	3 (6)	0.762
Estancia pre-bacteriemia	18 (18)	20 (24)	0.594
Puntaje APACHE II	13 (10)	14 (10)	0.148
Sexo masculino	67 (67.7)	50 (63.3)	0.54
<i>Clasificación McCabe</i>			0.769
Rápidamente fatal	13 (13.1)	11 (14.3)	
Últimamente fatal	32 (32.3)	21 (27.3)	
No fatal	54 (54.5)	45 (58.4)	
Inmunosupresión	48 (48.5)	41 (51.9)	0.651
<i>Infección previa a la bacteriemia</i>			0.818
No	46 (46.7)	33 (41.8)	
Otra infección	26 (26.3)	23 (29.1)	
Bacteriemia	27 (27.3)	23 (29.1)	
Cirugía previa a la bacteriemia	83 (83.8)	59 (74.7)	0.131
Antibiótico previo a la bacteriemia	85 (86.7)	71 (89.9)	0.521
Dispositivo invasivo previo	95 (96)	77 (97.5)	0.579
Fuente removible	34 (34.3)	18 (22.8)	0.092
Pseudomonas multirresistente	35 (35.4)	40 (50.6)	0.04
<i>Resistencia bacteriana</i>			
Amicacina	13 (14)	27 (40.3)	<0.001
Aztreonam	28 (45.9)	30 (57.7)	0.211
Cefepima	30 (31.6)	38 (48.7)	0.022
Ceftazidima	26 (33.8)	32 (52.5)	0.018
Ciprofloxacina	17 (17.2)	31 (40.8)	0.001
Gentamicina	23 (24.5)	34 (46.6)	0.003
Imipenem	24 (23.7)	34 (43.6)	0.008
Levofloxacina	13 (20)	23 (42.6)	0.008
Meropenem	13 (14.3)	26 (38.8)	<0.001
Piperacilina tazobactam	24 (25.32)	26 (33.8)	0.167

Valores expresados como mediana (rango intercuartil) o número (porcentaje) según el caso.

Tabla 7-9: Variables asociadas con el inicio tardío de la terapia adecuada

Variable	Inicio ≤ 2 días (n = 49)	Inicio > 2 días (n = 37)	Valor p
Edad	51 (33)	50 (29)	0.291
Puntaje Charlson	3 (5)	2 (4)	0.248
Estancia pre-bacteriemia	19 (17)	15 (15)	0.305
Puntaje APACHE II	13 (6.1)	14.1 (8.3)	0.51
Sexo masculino	28 (57.1)	30 (81.1)	0.019
<i>Clasificación McCabe</i>			0.364
Rápidamente fatal	6 (12.2)	6 (16.2)	
Últimamente fatal	19 (38.8)	9 (24.3)	
No fatal	24 (49)	22 (59.5)	
Inmunosupresión	26 (53.1)	17 (45.9)	0.514
<i>Infección previa a la bacteriemia</i>			0.769
No	25 (51)	16 (43.2)	
Otra infección	11 (22.5)	10 (27)	
Bacteriemia	13 (26.5)	11 (29.7)	
Cirugía previa a la bacteriemia	40 (81.6)	31 (83.8)	0.795
Antibiótico previo a la bacteriemia	39 (81.3)	33 (89.2)	0.313
Dispositivo invasivo previo	47 (95.9)	35 (94.6)	0.773
Fuente removible	17 (34.7)	15 (40.5)	0.579
<i>Pseudomonas multirresistente</i>	16 (32.7)	15 (40.5)	0.451
<i>Resistencia bacteriana</i>			
Amicacina	5 (11.6)	5 (13.5)	0.799
Aztreonam	15 (46.9)	11 (55)	0.569
Cefepima	13 (27.1)	13 (38.2)	0.285
Ceftazidima	13 (36.1)	10 (35.7)	0.974
Ciprofloxacina	8 (16.3)	7 (18.9)	0.754
Gentamicina	9 (18.8)	10 (30.3)	0.228
Imipenem	8 (16.7)	12 (33.3)	0.076
Levofloxacina	7 (20.6)	5 (22.7)	0.849
Meropenem	4 (8.7)	7 (21.9)	0.1
Piperacilina tazobactam	9 (18.4)	12 (36.4)	0.067

Valores expresados como mediana (rango intercuartil) o número (porcentaje) según corresponda. APACHE expresado como media (desviación estándar).

El riesgo de los diferentes desenlaces clínicos y su asociación con la terapia adecuada es presentado en la Tabla 7-10. La relación tiende a ser protectora para todos ellos excepto para sepsis grave, aunque sin alcanzar la significación estadística. Los puntajes de las escalas SOFA y DOM en los pacientes con falla orgánica múltiple no difieren entre grupos (media 8 vs. 8.2 puntos, $p = 0.81$ y 7 vs. 6.6 puntos, $p = 0.74$ respectivamente). La estancia posterior a la bacteriemia es mayor en quienes reciben terapia adecuada (mediana 23 vs. 15 días, $p = 0.01$).

En la Tabla 7-11 se resume el cambio en el riesgo causado por el inicio temprano del antibiótico adecuado en los diferentes desenlaces clínicos. Contrario a lo esperado, en esta fase del análisis el inicio temprano de la terapia adecuada tiende a asociarse con un peor pronóstico, excepto por el desarrollo de recaída.

Tabla 7-10: Efecto de la terapia adecuada en los desenlaces clínicos

Desenlace	Terapia inadecuada*	RR (IC95%)
Sepsis grave	60.8%	1.11 (0.89 - 1.39)
Choque séptico	46.8%	0.98 (0.71 - 1.35)
Falla orgánica múltiple	30.8%	0.99 (0.63 - 1.56)
Respuesta clínica al día 7	76%	0.92 (0.75 - 1.13)
Recaída	8.3%	0.67 (0.21 - 2.1)
Muerte intrahospitalaria	57.0%	0.85 (0.64 - 1.13)
Mortalidad a 30 días†	2.52	0.76 (0.46 - 1.26)

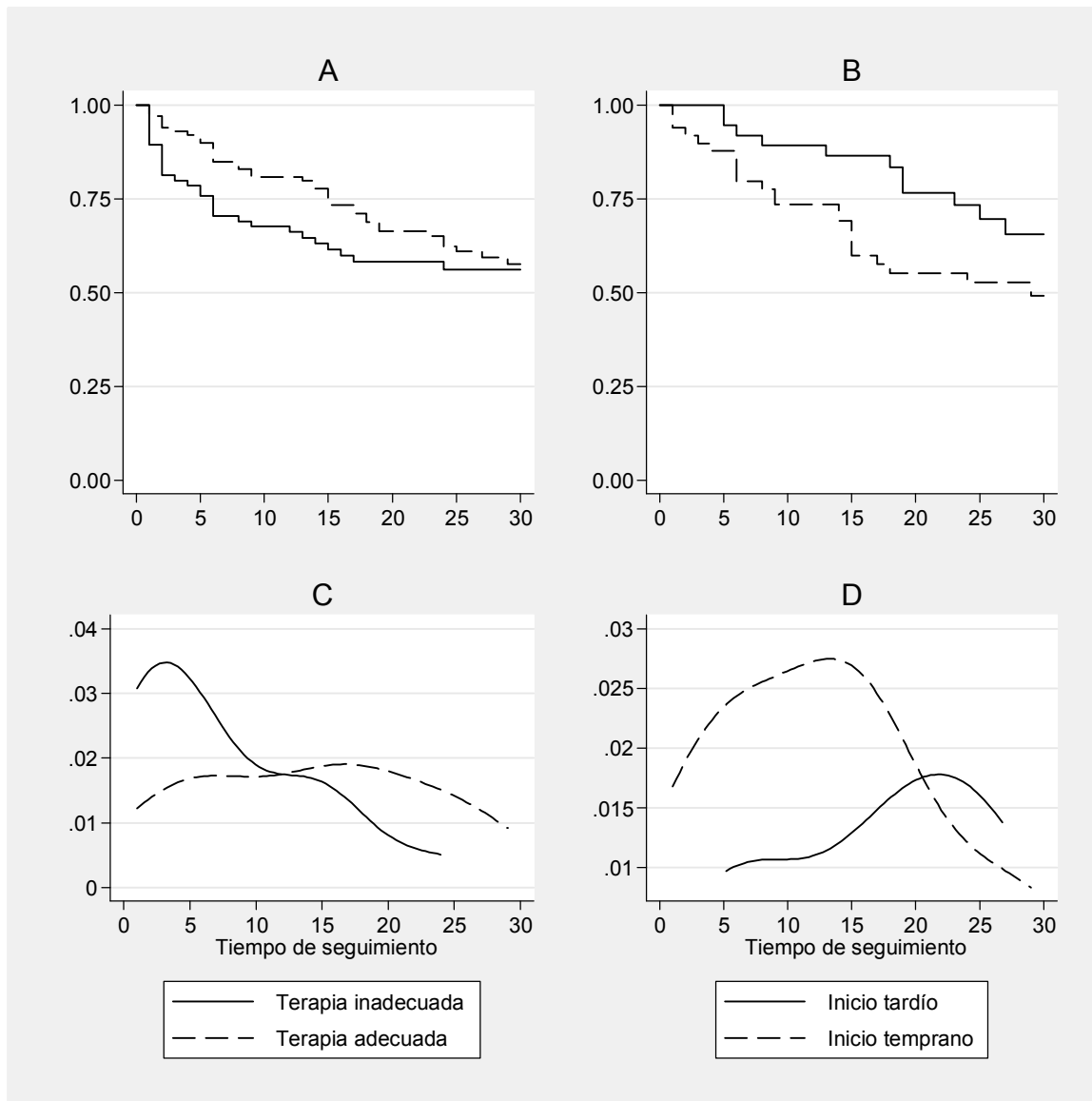
RR: Riesgo Relativo de la terapia adecuada. IC: Intervalo de confianza.
 * Riesgo en el grupo de referencia.
 † Expresado como tasa de incidencia por cada cien días-paciente.

Tabla 7-11: Efecto del inicio temprano de la terapia en los desenlaces clínicos

Desenlace	Inicio > 2 días*	RR (IC95%)
Sepsis grave	64.9%	1.09 (0.81 - 1.47)
Choque séptico	34.3%	1.52 (0.89 - 2.59)
Falla orgánica múltiple	22.2%	1.69 (0.83 - 3.44)
Respuesta clínica al día 7	64.7%	1.15 (0.84 - 1.57)
Recaída	5.9%	0.39 (0.04 - 4.18)
Muerte intrahospitalaria	46%	1.16 (0.75 - 1.79)
Mortalidad a 30 días†	1.31	1.95 (0.93 - 4.08)

Comparación entre inicio temprano (primeras 48 horas) y tardío de la terapia adecuada. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de confianza del 95%.
 * Riesgo en el grupo de referencia.
 † Expresado como tasa de incidencia por cada cien días-paciente.

En la Figura 7-8A se comparan las curvas de supervivencia según las categorías de exposición. Aunque visualmente diferentes, con una distancia de nueve días en el percentil 25 del tiempo de supervivencia (seis vs. quince días), el test de rangos logarítmicos no permite concluir que lo sean ($p = 0.28$). La diferencia en las curvas de supervivencia respecto al tiempo de inicio es más acentuada (Figura 7-8B), aunque opuesta a lo esperado y sin alcanzar la significación estadística ($p = 0.067$). Por otro lado, el entrecruzamiento de las funciones de peligro indica una potencial violación del supuesto de riesgos proporcionales (Figuras 7-8C y 7-8D), la cual fue posteriormente confirmada usando la prueba de Grambsch y Therneau.

Figura 7-8: Funciones de supervivencia y peligro según exposición

Funciones de supervivencia (arriba) y de peligro (abajo) para mortalidad a treinta días según categorías de exposición: terapia adecuada versus inadecuada (izquierda) y tiempo de inicio de terapia adecuada temprano versus tardío (derecha).

7.2.2 Determinantes de mortalidad intrahospitalaria a treinta días

Las diferentes variables con el potencial de modificar el desenlace principal son listadas en la Tabla 7-12. Destacan el efecto protector de una fuente de bacteriemia removible (por ejemplo, catéter venoso central) y el gran incremento en el riesgo al presentar complicaciones sépticas como choque y falla orgánica. Algunas de las asociaciones encontradas en esta fase del análisis pueden ser explicadas parcial o completamente por el efecto de la confusión.

Tabla 7-12: Determinantes de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Razón de riesgo*	Intervalo de confianza
Relacionados con el paciente o su enfermedad de base		
Edad [†]	1.02	1.01 - 1.03
Sexo masculino	0.46	0.28 - 0.75
APACHE [†]	1.06	1.02 - 1.1
Charlson [†]	1.21	1.12 - 1.31
Clasificación de McCabe [‡]		
Rápidamente fatal	2.01	1.05 - 3.86
Últimamente fatal	1.69	1 - 2.88
Cirugía previa a la bacteriemia	0.52	0.3 - 0.9
Inmunosupresión	1.51	0.92 - 2.48
Fuente de la bacteriemia removible	0.47	0.25 - 0.87
Infección concomitante con la bacteriemia [‡]		
Otra infección	0.62	0.35 - 1.08
Bacteriemia	0.5	0.2 - 1.27
Infección posterior a la bacteriemia [‡]		
Otra infección	0.42	0.13 - 1.35
Bacteriemia	0.3	0.07 - 1.22
Bacteriemia penetrante (n = 99)	1.2	0.53 - 2.67
Complicaciones de la infección		
Recaída	0.14	0.02 - 1.17
Sepsis grave	1.88	1.08 - 3.29
Choque séptico	3.46	2.03 - 5.89
Falla orgánica múltiple	4.68	2.77 - 7.9
SOFA [†]	1.12	1.01 - 1.24
DOM [†]	1.09	0.98 - 1.22
Exposición estudiada		
Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado [†]	0.94	0.78 - 1.14
* Expresado como razón de tasas de incidencia a menos que se indique lo contrario.		
† Razón de riesgo por cada incremento de una unidad en la variable.		
‡ Expresado como razón de peligros. En McCabe la categoría No fatal es el valor de referencia.		

7.3 Análisis multivariable

7.3.1 Terapia antibiótica adecuada

A partir del análisis bivariado se seleccionaron las siguientes variables como candidatas a entrar al modelo: edad (centrada a 18 años), sexo, puntajes de los índices APACHE II y comorbilidades de Charlson, antecedente de cirugía, clasificación de McCabe, inmunosupresión, fuente removible, sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple. El modelo final para la relación entre la terapia adecuada y mortalidad intrahospitalaria a treinta días es presentado en la Tabla 7-13.

Tabla 7-13: Modelo de asociación para terapia adecuada

Variable	Coefficiente	Razón de tiempo	Intervalo de confianza del 95%		Valor de p*
Terapia adecuada	0.577	1.78	0.92	3.43	0.084
Sexo masculino	0.754	2.13	1.07	4.23	0.031
Puntaje Charlson†	-0.121	0.89	0.80	0.98	0.024
Puntaje APACHE II†	-0.043	0.96	0.92	1.00	0.065
Fuente removible	0.575	1.78	0.80	3.96	0.159
Falla orgánica múltiple	-1.541	0.21	0.11	0.43	<0.001
Intercepto‡	4.255		3.198	5.312	<0.001
<i>Parámetros de la distribución</i>					
Sigma‡	1.645		1.349	2.006	<0.001

n = 151. Log-Verosimilitud: -153.33, p < 0.0001.
* Test de Wald.
† Coeficiente y razón de tiempo para el cambio en una unidad de la variable.
‡ Se muestra el intervalo de confianza del coeficiente.

La ecuación del modelo es la siguiente:

$$E\{\ln(t_j) | \text{terapia adecuada, sexo masculino, Charlson, APACHE, fuente removible, falla orgánica múltiple}\} = 4.255 + 0.577 \text{ terapia adecuada} + 0.754 \text{ sexo masculino} - 0.121 \text{ puntaje charlson} - 0.043 \text{ puntaje apache} + 0.575 \text{ fuente removible} - 1.541 \text{ falla orgánica múltiple} \quad (7.1)$$

Las pruebas de desempeño del modelo fueron favorables: el link test para variables omitidas no rechazó la hipótesis nula ($p = 0.143$), y la prueba de Grønnesby y Borgan (utilizando el cálculo de May y Hosmer), sugiere que no hay evidencia que el modelo no se ajuste a los datos. El diagnóstico visual del modelo es mostrado en la Figura 7-9. En el diagrama de Arjas puede verse que el modelo se aleja del ajuste perfecto (línea discontinua), en especial en la parte derecha, donde puede esperarse dicha desviación por el efecto de las censuras a la derecha. Las curvas de supervivencia y peligro tras el modelo seleccionado son exhibidas en la Figura 7-10.

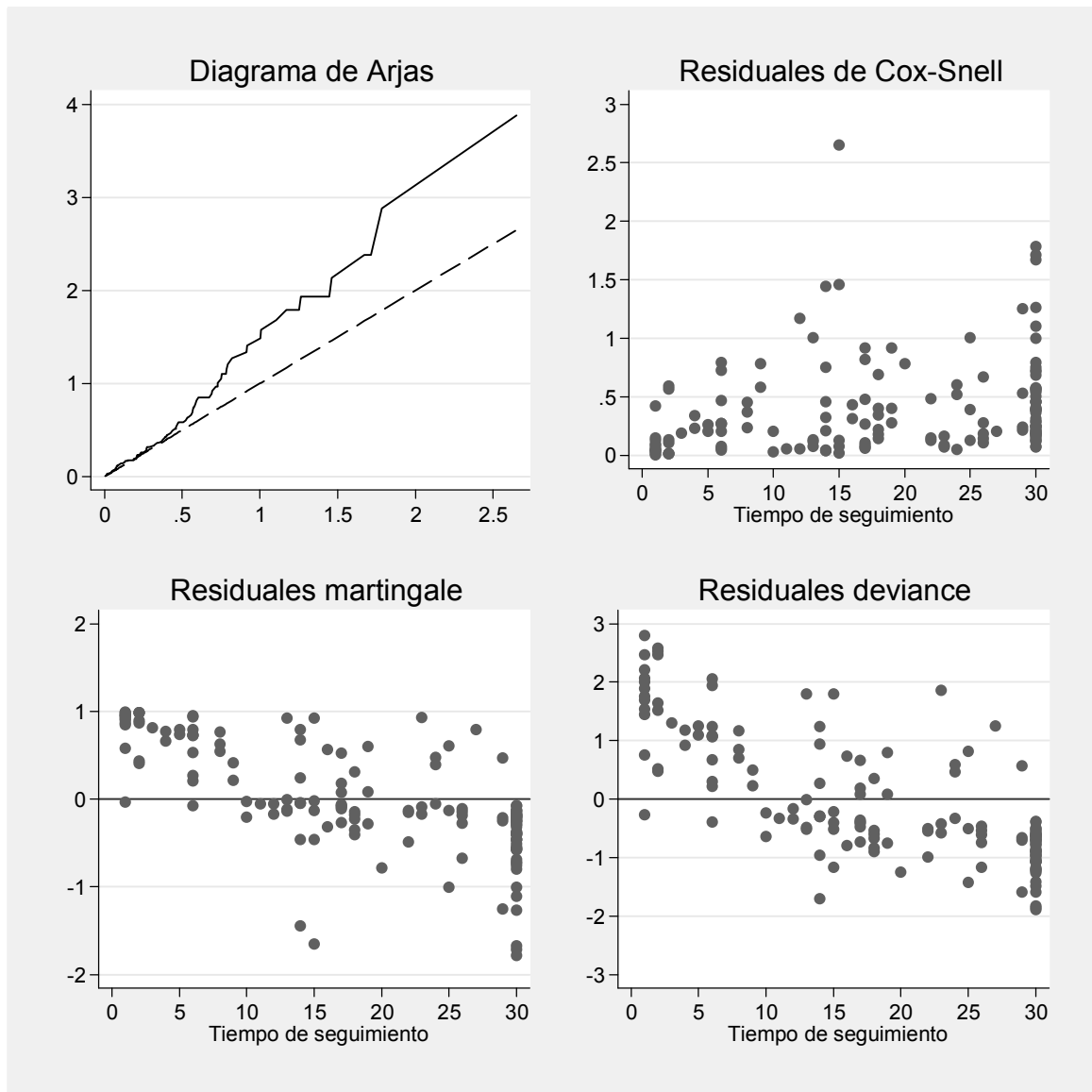
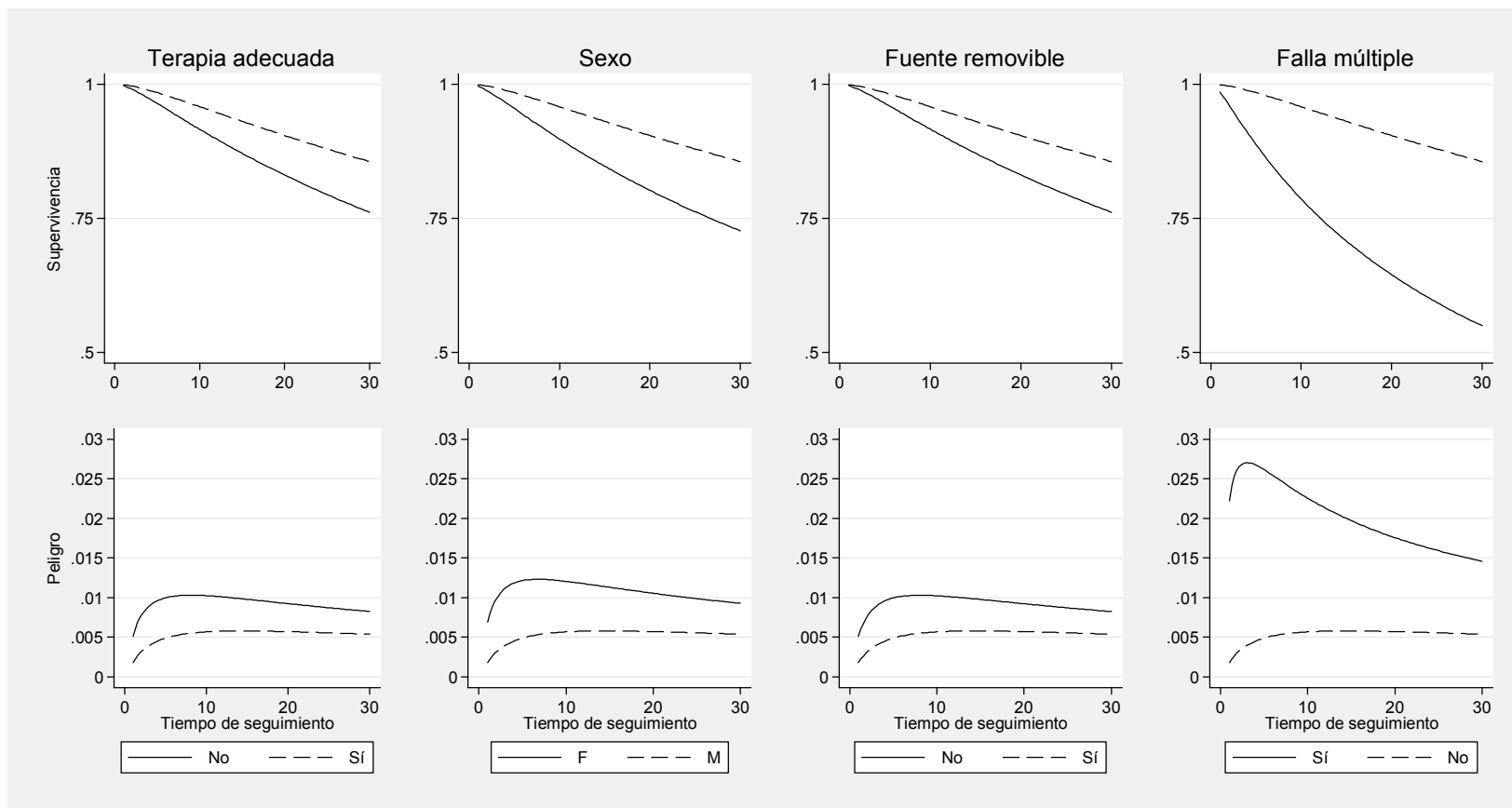
Figura 7-9: Diagnósticos visuales del modelo para terapia adecuada

Figura 7-10: Funciones ajustadas de supervivencia y peligro

Funciones de supervivencia (arriba) y peligro (abajo) según las categorías de terapia adecuada, sexo, fuente removible y falla orgánica múltiple tras la regresión lognormal. La línea punteada representa el riesgo basal. Se utilizaron los valores promedio de Charlson y APACHE II.

Abreviaturas: F = sexo femenino, M = sexo masculino.

A partir de la inspección de los residuales se detectaron cinco casos inusuales, cuya información relevante se expone en la Tabla 7-14. Tres presentaron censuras a la derecha, uno de ellos por egreso vivo y dos por muerte más allá del día treinta. El paciente 45 no tiene antecedentes, ingresa por herida en tórax con choque hipovolémico y desarrolla, además de la bacteriemia, una neumonía por *S aureus*. El corto tiempo al evento en este paciente dista del esperado para alguien con sus características clínicas. La remoción de este paciente modifica los coeficientes e incrementa la precisión de todas las covariables del modelo (Tabla 7-15). Sin embargo, ninguno de los pacientes fue removido pues sus valores de variables son plausibles en el contexto clínico.

Tabla 7-14: Observaciones con valores extremos o influyentes

Código	Sexo	Puntaje APACHE II	Puntaje Charlson	Fuente removible	Falla orgánica	Tiempo de seguimiento	Desenlace
45	M	14	0	Sí	Sí	1	Muerte
104	M	32	7	No	Sí	30	Censura
152	M	27	3	No	Sí	30	Censura
165	F	18	4	No	Sí	14	Censura
170	F	19	0	No	Sí	30	Censura
193	F	31	9	No	Sí	15	Muerte

Tabla 7-15: Modelo para terapia adecuada tras remoción de un dato influyente

Variable	Coficiente	Razón de tiempo	Intervalo de confianza del 95%		Valor de p
Terapia adecuada	0.641	1.9	1.003	3.59	0.049
Sexo masculino	0.807	2.24	1.15	4.37	0.018
Puntaje Charlson [†]	-0.131	0.88	0.79	0.97	0.012
Puntaje APACHE II [†]	-0.043	0.96	0.92	1.002	0.06
Fuente removible	0.767	2.15	0.96	4.82	0.062
Falla orgánica múltiple	-1.388	0.25	0.13	0.49	<0.001
Intercepto [‡]	4.124		3.103	5.145	<0.001
<i>Parámetros de la distribución</i>					
Sigma [‡]	1.589		1.302	1.94	<0.001
n = 150. Log-Verosimilitud: -148.59, p < 0.0001.					
* Test de Wald.					
† Coeficiente y razón de tiempo para el cambio en una unidad de la variable.					
‡ Se muestra el intervalo de confianza del coeficiente.					

7.3.2 Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado

Para el modelo con el tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado (TIAA) como exposición se seleccionaron para su ingreso las mismas variables del modelo de terapia adecuada. Adicionalmente, el antecedente de bacteriemia penetrante fue incluido por consideración teórica. El resultado de la regresión lognormal se resume en la Tabla 7-16. La prueba de Grønnesby y Borgan y parcialmente el link test indican que el ajuste del modelo es insuficiente (p = 0.023 y 0.064 respectivamente). Los diagnósticos visuales del modelo se muestran en la Figura 7-11.

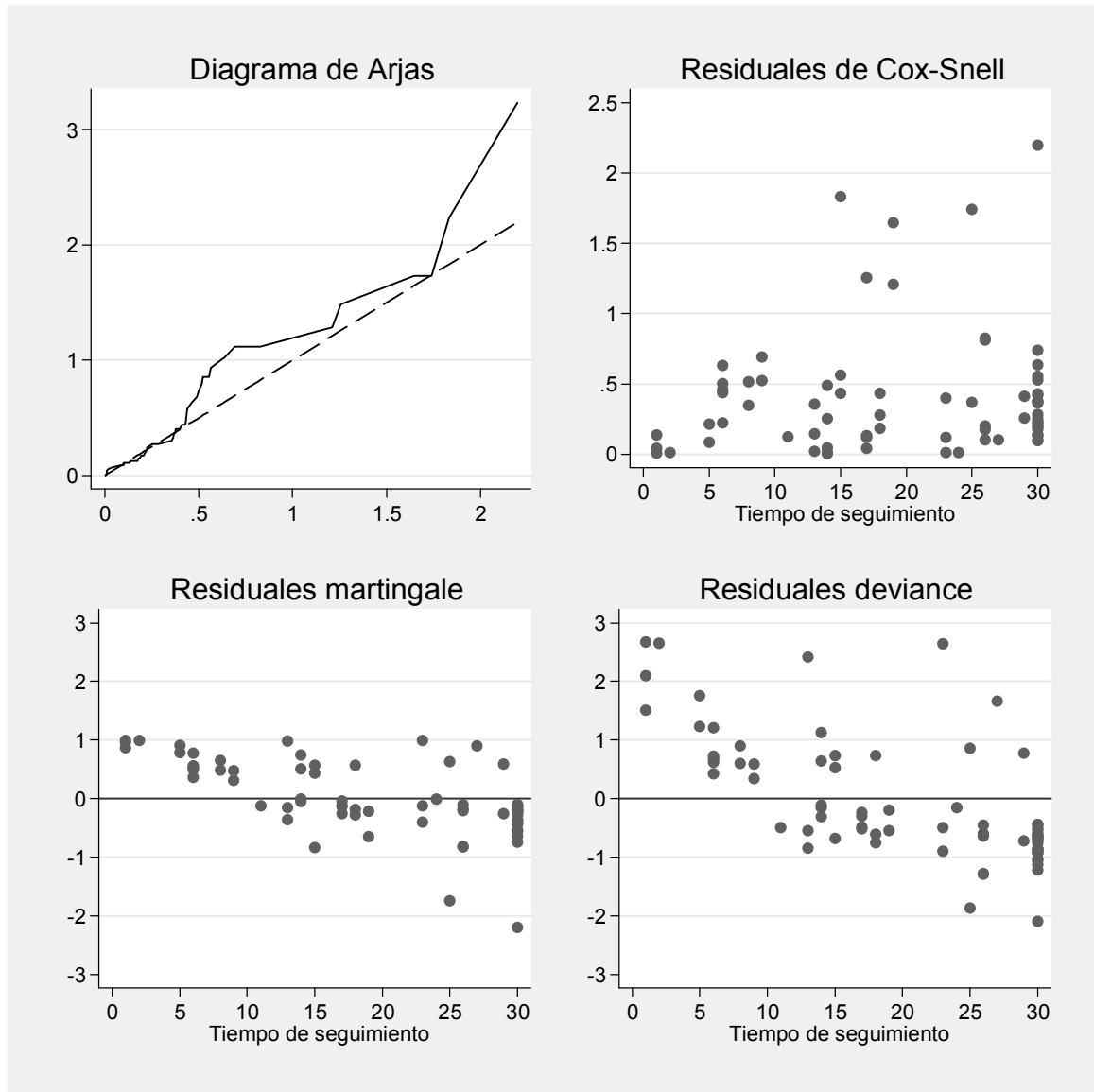
Tabla 7-16: Modelo para tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado

Variable	Coefficiente	Razón de tiempo	Intervalo de confianza del 95%		Valor de p*
TIAA ^{†‡}	0.076	1.08	0.89	1.30	0.426
Sexo masculino	0.925	2.52	1.25	5.09	0.01
Puntaje APACHE II [‡]	-0.096	0.91	0.86	0.96	<0.001
Bacteriemia penetrante	-0.931	0.39	0.12	1.30	0.126
Fuente removible	0.627	1.87	0.89	3.94	0.099
Choque séptico	-1.068	0.34	0.17	0.69	0.003
Intercepto**	4.347		3.331	5.364	<0.001
<i>Parámetros de la distribución</i>					
Sigma**	1.106		0.840	1.455	0.475

n = 71. Log-Verosimilitud: -61.26, p < 0.0001.
 * Test de Wald.
 † Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado (en días).
 ‡ Coeficiente y razón de tiempo para el cambio en una unidad de la variable.
 ** Se muestra el intervalo de confianza del coeficiente.

La ecuación del modelo es la siguiente:

$$\begin{aligned}
 E\{\ln(t_j)|_{TIAA, \text{ sexo masculino, APACHE, bacteriemia penetrante, fuente removible, choque séptico}}\} = & 4.347 + 0.076 \text{ TIAA} \\
 & + 0.925 \text{ sexo masculino} - 0.096 \text{ puntaje APACHE} - 0.931 \text{ bacteriemia penetrante} + \\
 & 0.627 \text{ fuente removible} - 1.068 \text{ choque séptico}
 \end{aligned}
 \tag{7.2}$$

Figura 7-11: Diagnósticos visuales del modelo para el TIAA

La regresión muestra una asociación entre el TIAA y la mortalidad que, aunque no es estadísticamente significativa, tiende a ser protectora. Considerando la posible acción del fenómeno de causalidad reversa, se intentaron diferentes abordajes *pos hoc* para el control de la misma que se resumen en la Tabla 7-17. Aunque el tercero y quinto invierten la relación, ésta no gana significación estadística.

Tabla 7-17: Estrategias para el control de la causalidad reversa

Descripción	n	RT TIAA	IC95%	
Sin ajuste (referencia)	71	1.08	0.89	1.3
Tomar la fecha de inicio del antibiótico adecuado como inicio del seguimiento	67	1.09	0.88	1.36
Tomar el día séptimo de la bacteriemia como inicio del seguimiento	60	0.98	0.76	1.27
Correr un modelo con TIAA como variable dependiente de tiempo	71	1.04	0.88	1.24
Regresión logística	71	1.03	0.73	1.47

RT: Razón de tiempo, TIAA: Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado, IC95%: Intervalo de confianza del 95%, n: tamaño de muestra del modelo en cada estrategia.
* Para esta estrategia se muestra la Razón de Odds.

7.3.3 Inicio temprano de la terapia antibiótica adecuada

Las mismas covariables del modelo para TIAA fueron consideradas para su inclusión en la regresión con la versión categorizada de la exposición estudiada. La regresión utilizada fue la loglogistic, el modelo se muestra en la Tabla 7-18. La prueba de Grønnesby y Borgan para bondad de ajuste fue desfavorable ($p = 0.002$), pero el link test estuvo a favor ($p = 0.119$). Los diagnósticos visuales del modelo se muestran en la Figura 7-12.

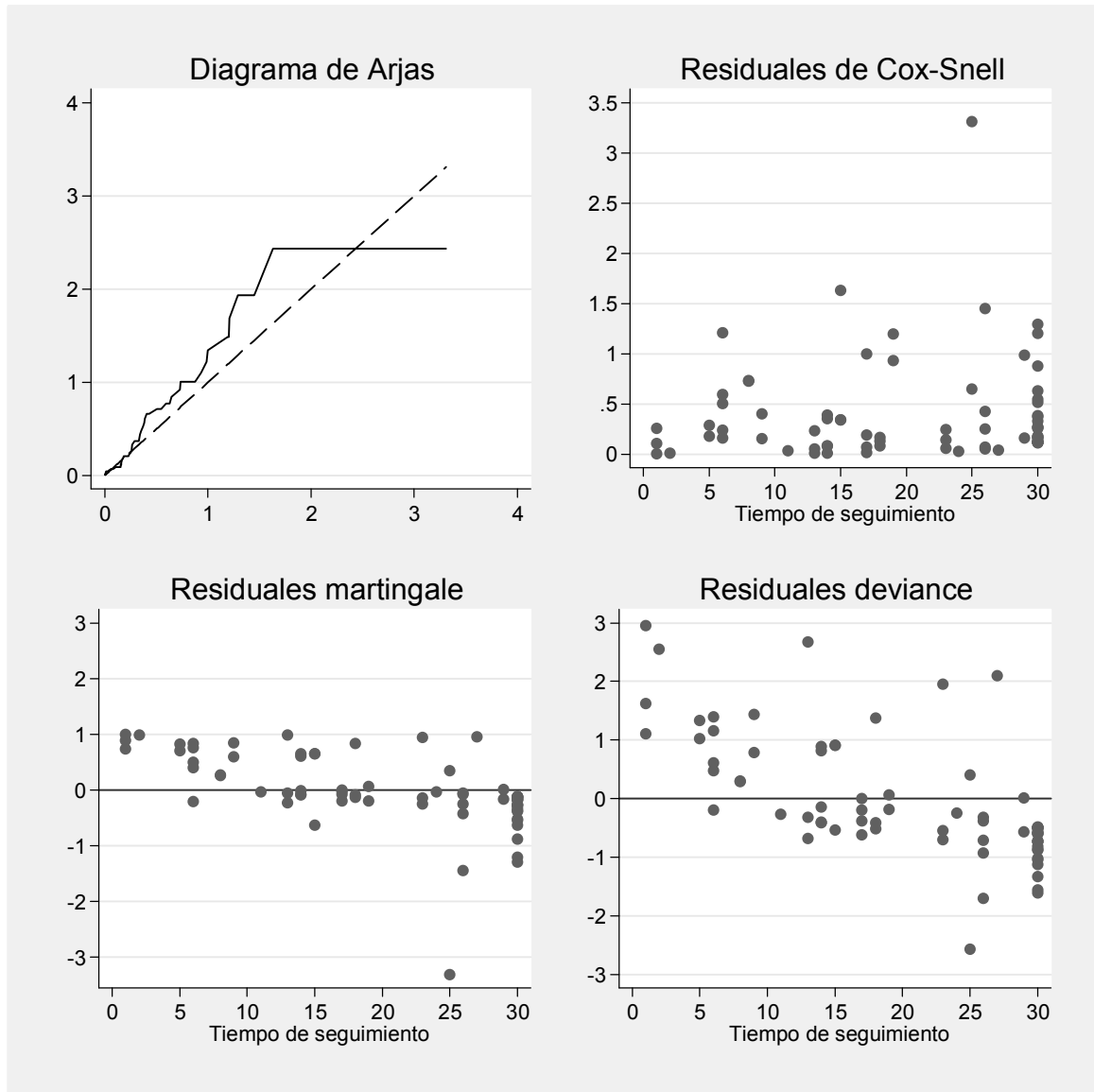
Tabla 7-18: Modelo para inicio temprano del antibiótico adecuado

Variable	Coefficiente	Razón de tiempo	Intervalo de confianza del 95%		Valor de p*
Inicio temprano	-0.324	0.72	0.38	1.38	0.323
Sexo masculino	0.681	1.98	1.06	3.68	0.031
Puntaje APACHE II†	-0.088	0.92	0.88	0.96	<0.001
Cirugía previa	1.044	2.84	1.34	6.02	0.007
Choque séptico	-1.172	0.31	0.16	0.59	<0.001
Intercepto‡	4.043		2.853	5.234	<0.001
<i>Parámetros de la distribución</i>					
Gamma‡	0.565		0.416	0.767	<0.001

n = 71. Log-Verosimilitud: -58.97, $p < 0.0001$.
* Test de Wald.
† Coeficiente para el cambio en una unidad de la variable.
‡ Se muestra el intervalo de confianza del coeficiente.

La ecuación del modelo es la siguiente:

$$E\{\ln(t_j) | \text{inicio temprano, sexo masculino, APACHE, choque séptico, cirugía previa}\} = 4.043 - 0.324 \text{ inicio temprano} + 0.681 \text{ sexo masculino} - 0.088 \text{ puntaje APACHE} + 1.044 \text{ cirugía previa} - 1.172 \text{ choque séptico} \quad (7.3)$$

Figura 7-12: Diagnósticos visuales del modelo para inicio temprano

7.4 Análisis de sensibilidad

Al considerar tratamiento inadecuado aquel consistente en monoterapia con los antimicrobianos debatidos en la literatura (variante 1), el número de pacientes que recibieron terapia adecuada se redujo de 99 (55.6%) a 83 (46.6%). Al considerar correctas todas las dosis suministradas (variante 2), el número de pacientes que recibieron terapia adecuada aumentó de 99 a 118 (66.3%). Los cambios en los diferentes resultados se resumen en la Tabla 7-19. La primera variante tiende a modificar todas las medidas de asociación calculadas hacia la nula, excepto por la asociación ajustada entre la terapia adecuada y la mortalidad. Sin embargo, la conclusión no cambia en ninguno de los casos. Por otro lado, la segunda variante desplaza significativamente la asociación

entre la terapia adecuada y la mortalidad lejos de la nula, confirmando su efecto protector.

Tabla 7-19: Análisis de sensibilidad para la definición de terapia adecuada

Resultado	Valor original	Variante 1	Variante 2
Tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado [mediana (IC95%)]	2 (2 a 3)	2 (1.3 a 3)	2 (1 a 2.4)
Inicio temprano del antibiótico adecuado	49 (57.0)	39 (55.7)	61 (59.8)
Mortalidad a treinta días			
Terapia inadecuada*	2.52	2.29	3.08
RR terapia adecuada (IC95%)	0.76 (0.46 - 1.26)	0.88 (0.54 - 1.43)	0.58 (0.35 - 0.97)
Asociación ajustada terapia adecuada y mortalidad a 30 días [RT (IC95%)]	1.78 (0.92 - 3.43)	1.9 (0.98 - 3.69)	2.35 (1.2 - 4.6)
Asociación cruda TIAA y mortalidad a 30 días [RR (IC95%)]	0.94 (0.78 - 1.14)	0.99 (0.83 - 1.19)	0.97 (0.81 - 1.16)
Asociación ajustada TIAA y mortalidad a 30 días [RT (IC95%)]	1.08 (0.89 - 1.30)	0.99 (0.84 - 1.17)	1.07 (0.89 - 1.29)
Asociación ajustada inicio temprano y mortalidad a 30 días [RT (IC95%)]	0.72 (0.38 - 1.38)	0.88 (0.43 - 1.81)	0.88 (0.41 - 1.87)
IC95%: intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. TIAA: tiempo hasta el inicio del antibiótico adecuado. RT: Razón de tiempo hasta el evento. * Expresado como tasa de incidencia por cada cien días-paciente.			

8. Discusión

8.1 Conclusiones e interpretación de los resultados

8.1.1 Hallazgos principales

El presente estudio no encontró una asociación entre el tiempo hasta el inicio de la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad intrahospitalaria a treinta días en pacientes de cuidado intensivo con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Tampoco pudo confirmarse el efecto protector de la terapia adecuada, lo que coincide con los estudios de Suárez, Osih y Joo (22;46;50), pero contrasta con los resultados de los demás estudios resumidos en la Tabla 3-2, que muestran una asociación estadísticamente significativa de gran magnitud.

Una de las posibles causas para los resultados obtenidos es el insuficiente poder estadístico, causado en parte por la sobreestimación de la magnitud esperada del efecto: a partir de la literatura se previó una medida relativa de dos, mientras que la observada fue de 1.4, inferior a la mínima detectable con 178 pacientes incluso en el mejor escenario planteado en la sección 6.4. Tampoco se esperaba que alrededor de la mitad de los pacientes no recibiese un antibiótico adecuado, lo que redujo aún más la muestra disponible para la comparación de los pacientes según su tiempo hasta el inicio del mismo. Otro aspecto que pudo favorecer el resultado obtenido es el efecto de una variable de confusión no medida que distorsione la magnitud de la asociación hacia la hipótesis nula, lo que se discute en la sección de limitaciones.

Sin embargo, la magnitud del efecto encontrada puede ser real y ser explicada por el tipo de población evaluada. La principal diferencia de este trabajo con aquellos publicados en la literatura es su enfoque hacia una población blanco mucho más uniforme. En primer lugar, ninguno de los estudios anteriores se basa en pacientes con bacteriemias adquiridas únicamente en UCI. Vitkauskienė y colaboradores encontraron diferencias en los factores de riesgo para terapia inadecuada y en el pronóstico clínico de los pacientes que desarrollaron la bacteriemia en cuidado intensivo comparado con aquellos que no lo hicieron (47). Ser paciente de la UCI modifica tanto la exposición estudiada como la probabilidad del desenlace, lo que probablemente explica por qué muchos de los artículos del estado del arte incluyen variables asociadas a la UCI en sus modelos de regresión (17;49-51).

Por otro lado, pocos estudios sobre el tema estudian la asociación terapia-mortalidad en pacientes con bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*; la mayoría aborda la misma asociación en pacientes con cualquier infección intrahospitalaria o con bacteriemia causada por microorganismos de una familia o grupo. Esto garantiza un tamaño de

muestra superior pero también hace que las estimaciones obtenidas dependan de la frecuencia de estas variables adicionales, dificultando su extrapolación en escenarios clínicos diferentes. Los trabajos de Zavascki y Micek son ejemplos de este abordaje más amplio (21;69).

Al usar el mecanismo de la restricción en lugar del de ajuste para prevenir el efecto de la confusión, el presente trabajo hizo énfasis en una situación clínica bastante específica en la que el efecto de interés puede ser menor al visto en otros escenarios, o incluso inexistente. Dicha especificidad en la población a la que se aplicarán los resultados también le confiere al estudio una validez externa reducida.

Algunos fenómenos microbiológicos también pueden contribuir a la magnitud de la asociación encontrada. En primer lugar, *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo altamente virulento que tiende a afectar personas gravemente enfermas, lo que implica un mal pronóstico independientemente del perfil de susceptibilidad o el tratamiento recibido (6;23). De esta forma, el alto riesgo basal pone un límite a la magnitud del incremento relativo en la mortalidad causado por la terapia inadecuada. Por otro lado, la resistencia bacteriana en *P aeruginosa* es un fenómeno dinámico que no se evalúa correctamente al utilizar un único cultivo como referencia del perfil de susceptibilidad. *P aeruginosa* es capaz de desarrollar resistencia *in vivo* durante el tratamiento tanto al antibiótico que está expuesto como a otros (70). Este fenómeno, conocido como resistencia secundaria, es la principal causa de la alta prevalencia de *P aeruginosa* no sensible observada en las UCI (71). Puesto que la selección de cepas resistentes puede darse en menos de diez días independientemente del antimicrobiano utilizado (72), un tratamiento que era adecuado según el antibiograma inicial puede dejar de serlo durante el transcurso de la infección, diluyendo la asociación entre la idoneidad de la terapia y la mortalidad.

8.1.2 Otros hallazgos

La muestra representa adecuadamente el perfil clínico de la población blanco: un gran porcentaje de los pacientes es mayor de 45 años, reflejando los requerimientos de UCI asociados a este grupo de edad. Por otro lado, el predominio masculino no es explicable por el muestreo y significa que los hombres son más propensos a ser hospitalizados en UCI o a desarrollar bacteriemia, probablemente debido al efecto indirecto de sus enfermedades de base. La gran diversidad en los motivos de admisión a cuidados intensivos causa la alta variabilidad en variables como la estancia previa a la bacteriemia, el tipo de enfermedades de base, los antibióticos suministrados y los procedimientos invasivos realizados. Aunque la frecuencia de cada perfil clínico basal puede estar determinada adicionalmente por el aporte que cada institución participante realizó al estudio, esto no afecta la representatividad de la muestra.

Las características clínicas basales de la muestra estudiada difieren poco de las descritas en otras publicaciones. Por ejemplo, el promedio del puntaje de Charlson es igual al mostrado en Suárez y colaboradores, mientras que el de APACHE II es menor al descrito por Lodise y por Marra en sus respectivos estudios (17;22;49). La frecuencia de los diferentes antecedentes patológicos refleja la situación Colombiana (73), la cual es naturalmente diferente a la de países más desarrollados. Respecto a las características de la bacteriemia, tanto la frecuencia del foco de infección como de la resistencia a los antimicrobianos es similar a los reportados en la literatura y en los sistemas de vigilancia

locales. Es llamativa la alta resistencia a los medicamentos de elección en cuidado intensivo: cefalosporinas y carbapenémicos.

El alto porcentaje de pacientes que no recibieron terapia adecuada es llamativo. En comparación, en las cohortes descritas por Suárez y Kang, la frecuencia es de 11 y 10% respectivamente (11;74). Si bien la principal causa de esta diferencia es el uso de una definición distinta de terapia adecuada, otras posibles razones para la alta frecuencia observada son la sospecha inicial de otro microorganismo como agente causal de la infección del torrente sanguíneo, la característica impredecible de la bacteriemia penetrante y en especial el efecto de la resistencia bacteriana, donde la selección de cepas resistentes inducida por tratamientos anteriores incrementa la probabilidad de terapia inadecuada cuando los mismos antimicrobianos se usan de forma empírica para tratar la bacteriemia y su foco (6).

El tiempo hasta el inicio del tratamiento adecuado fue menor en comparación al de 3.5 días reportado por Kang (11). Aunque Lodise no reportó un promedio del tiempo, al estudiar los puntos de corte descritos puede ubicarse la mediana del mismo alrededor de las 52 horas, lo que se acerca bastante al de nuestra población (49). Llama la atención que el inicio oportuno de la terapia adecuada es más común en las mujeres, diferencia que podría explicarse por patrones terapéuticos o de resistencia bacteriana asociados a patologías de base específicas del género.

En cuanto a los desenlaces clínicos, la mortalidad cruda es la más alta entre todos los trabajos evaluados en el estado del arte, y es superada únicamente por la cohorte de Vitkauskienė con 59% (47). Lo anterior es natural considerando que todos los pacientes del estudio son de la UCI, factor que está fuertemente asociado con la mortalidad (46). Una situación similar ocurre con la frecuencia de las complicaciones de la infección y la duración de la estancia hospitalaria. Las tasas de mortalidad mostradas en la Tabla 7-7 pueden ser subestimaciones de la real debido a la exclusión de pacientes con menos de un día de seguimiento para su cálculo. Adicionalmente, la tasa real puede ser mayor debido al efecto de los pacientes que fallecen antes que se confirme la bacteriemia mediante la toma del hemocultivo.

Se destaca el papel protector de una fuente removible de bacteriemia, que aunque no fue un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, muestra una gran diferencia en el análisis bivariado. Si bien de formas diferentes, en varios trabajos de la literatura se considera el papel de la naturaleza del foco de infección. Por ejemplo, los estudios de Bisbe y Suárez usan una variable similar: el foco de "alto riesgo", donde agrupan las bacteriemias originadas en el tracto respiratorio inferior, tejidos blandos, piel, abdomen o sitio desconocido y las comparan con aquellas provenientes de catéter venoso central o tracto urinario (22;55;74). Los pacientes con un foco de alto riesgo presentaron mayor mortalidad, y en los trabajos de Suárez la asociación persistió tras el ajuste por otros determinantes de mortalidad (22;74). Una clasificación similar es usada en la cohorte de Joo, donde la terapia inadecuada únicamente se asocia con mortalidad en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (46). Para el estudio de Schechner se consideró foco de alto riesgo aquel de origen respiratorio o desconocido, encontrando una asociación con mortalidad (45). En el trabajo de Harris y colaboradores se logró una incidencia de curación de las infecciones por *P aeruginosa* multirresistente del 68%, la que los autores atribuyen en gran parte a las intervenciones quirúrgicas realizadas como parte del tratamiento (75).

Por otro lado, no pudo demostrarse el rol de la bacteriemia penetrante como factor de mal pronóstico en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *P aeruginosa*, aunque se observó una tendencia sin significación estadística. A diferencia del trabajo de López Dupla y colaboradores, esta variable no fue un predictor independiente de muerte (62).

Este trabajo muestra algunos resultados que van en contra de lo esperado: aunque sin lograr significación estadística, la magnitud de la asociación con la mortalidad tendió a ser protectora en variables como recaída, infección posterior e incluso tiempo hasta el inicio de la terapia adecuada. Una explicación para estos resultados es la causalidad reversa, una forma específica de confusión que surge cuando el desenlace causa la exposición o la condiciona (76). En el caso de este estudio, quien vive lo suficiente para adquirir la exposición ocasiona que ésta se asocie con una mayor supervivencia, y quien fallece rápidamente acumula poco tiempo de exposición (o no se expone), fortaleciendo el falso efecto protector. Pese a los esfuerzos realizados, la acción de la causalidad reversa no pudo controlarse completamente.

8.2 Limitaciones

8.2.1 Confusión residual

La principal limitación del presente estudio es su alta vulnerabilidad a la acción de la confusión residual causada por la no disponibilidad de la información necesaria para establecer variables del paciente importantes para cumplir con el objetivo principal. Una posible explicación a los resultados negativos y contradictorios es el efecto de una variable de confusión cuyo ajuste fue insuficiente: la gravedad de la infección –de la bacteriemia, su foco u otra concomitante- al momento de la toma del hemocultivo, la cual condicionaría el inicio del antibiótico y determinaría el pronóstico del paciente. Un paciente críticamente enfermo con signos de sepsis grave recibiría terapia empírica de amplio espectro (lo que se traduciría en una mayor probabilidad de inicio temprano del tratamiento adecuado) y a su vez tendría una alta probabilidad de muerte intrahospitalaria. De la misma manera, pacientes estables sin signos de sepsis grave en el momento de la toma del hemocultivo tendrían buen pronóstico y en consecuencia recibirían una terapia empírica conservadora o incluso ninguna, lo que causaría un inicio tardío del antibiótico adecuado. Las variables usadas para el ajuste de las condiciones de base del paciente (APACHE II y Charlson) no proveen un control adecuado ya que fueron medidas antes del diagnóstico de la bacteriemia; lo mismo sucede con las variables como sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple, que al ser medidas posterior al diagnóstico de la bacteriemia no permiten un control ideal, ya que pueden ser consecuencia de la infección de base en unos casos, de la bacteriemia en otros e incluso del tratamiento recibido en un tercer grupo.

8.2.2 Sesgo de clasificación no diferencial

La falta de datos como el peso para calcular la dosis adecuada de manera individual también representó una limitación importante. El tratamiento antibiótico debe dosificarse de forma individual a partir del peso del paciente, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento, y ciertas condiciones de base que afectan la

biodisponibilidad del mismo. Al no tener datos suficientes, el componente de la dosis de la definición de antibiótico adecuado se basó en la posología estándar recomendada para bacteriemia (basada en un adulto masculino de setenta kilogramos de peso), lo que causa un sesgo de clasificación no diferencial. Pacientes jóvenes o con peso inferior al estándar pudieron recibir dosis personalizadas que, al ser inferiores a la típica, fueron erróneamente clasificadas como inadecuadas, aumentando de forma artificial el tiempo de exposición. La situación opuesta ocurriría con pacientes con sobrepeso, en quienes una dosis típica sería clasificada como adecuada siendo en realidad insuficiente. Aunque las posologías observadas en los pacientes de este estudio son en su mayoría típicas, aquellas que no lo fueron reflejan que la dosificación individualizada del tratamiento antimicrobiano de acuerdo al peso o condiciones como falla renal o hepática es una práctica clínica común, indicando que la probabilidad de ocurrencia del sesgo descrito es alta. El análisis de sensibilidad realizado mostró que la modificación de la definición en este aspecto cambia las conclusiones del estudio, mostrando un efecto protector de la terapia adecuada cuando todas las dosis se consideraron correctas.

8.2.3 Otras limitaciones

Los efectos de la falta de información fueron evidentes en otros resultados del estudio. Por ejemplo, la frecuencia de bacteriemias asociadas a catéter venoso central y muchas otras infecciones asociadas al cuidado de la salud probablemente se encuentre subestimada debido a la ausencia de información necesaria para corroborar la presencia de todos los criterios diagnósticos. Lo mismo sucedió con la incidencia de recaída, que requería evidencia microbiológica de resolución previa de la bacteriemia, lo que no es realizado de forma rutinaria en todos los pacientes. La naturaleza retrospectiva del estudio hace que la calidad de los datos dependa principalmente de los registros clínicos usados como fuente de información. Aunque se consultaron todas las partes de la historia clínica y el registro en las UCI es el más detallado de los servicios médicos, en el entorno asistencial no se consignan rutinariamente todos los datos requeridos para investigación.

Si bien se priorizó el registro de datos clínicos a aquellos relacionados con la bacteriemia permitiendo responder la pregunta de investigación, algunos datos no extraídos impidieron una mayor comprensión de la situación clínica de cada paciente. Por ejemplo, el tope impuesto para el registro de los diagnósticos de ingreso (dos), procedimientos quirúrgicos (tres), dispositivos invasivos (diez), antibióticos suministrados (catorce) y otras infecciones (cinco) no permite conocer la verdadera frecuencia de los mismos. Igualmente, al registrar únicamente la indicación del antibiótico previo a la bacteriemia cuando ésta era una infección nosocomial impidió conocer la frecuencia de otros usos como profilaxis quirúrgica, infección adquirida en la comunidad o terapia empírica.

Finalmente, la falta de datos sobre los pacientes no incluidos en el estudio constituye otra limitación del mismo. Dado que no fue posible describir las características clínicas esenciales de los pacientes que no ingresaron al estudio y compararlas con la muestra analizada, no puede descartarse la presencia de sesgos de selección.

8.3 Fortalezas

El presente estudio incluyó a todos los pacientes elegibles de diecisiete instituciones en el distrito durante cuatro años, obteniendo un tamaño de muestra importante considerando los estrictos criterios de selección. Entre las investigaciones descritas en el estado del arte este trabajo es el tercero en cantidad de pacientes, consecuencia del esfuerzo realizado por los investigadores para obtener una muestra representativa de la población con el problema clínico estudiado.

Otra fortaleza fue el uso de análisis de supervivencia, el cual permite un uso más eficiente de los datos. Excepto por el artículo de Chamot y colaboradores, ningún otro de los evaluados en el estado del arte utiliza dicha técnica de análisis (53). Otros estudios recientes relacionados con el tema están empezando a utilizar este abordaje, como lo son los trabajos de Suárez y Cheong, donde compararon curvas de supervivencia según la exposición estudiada sin llegar a técnicas avanzadas como regresión paramétrica (48;74).

La objetividad en las definiciones es un punto fuerte adicional del estudio. El uso de índices clínicos validados en diferentes escenarios, definiciones operativas ampliamente aceptadas y variables con poco o ningún elemento subjetivo garantizan la reproducibilidad de las condiciones de la investigación y facilitan la comparación con otros escenarios clínicos. Lo anterior, sumado a las medidas tomadas para la prevención y control de la confusión, incrementa la validez interna del estudio.

El presente trabajo describe detalladamente las características y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia por *P aeruginosa* adquirida en UCI. Al provenir de un gran número de hospitales del distrito con diversas características (públicos, privados, centros de docencia), esta información es altamente representativa de los habitantes de la región y por ende es de utilidad para el equipo tratante, que ahora cuenta con el comportamiento del paciente típico en la unidad. Los resultados también ofrecen un primer vistazo a las causas de terapia inadecuada en estos pacientes, lo que le permite a las instituciones analizar sus diseñar acciones encaminadas a prevenirla. Aunque no se encontró una asociación entre la terapia inadecuada y la mortalidad en esta población, los hallazgos enriquecerán los protocolos de diagnóstico y manejo de las infecciones intrahospitalarias en las instituciones del distrito.

8.4 Recomendaciones

A partir de la experiencia de este trabajo surgen varias sugerencias para investigadores interesados en realizar futuros estudios locales que busquen evaluar la asociación entre la terapia adecuada (o el tiempo hasta su inicio) y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con bacteriemia:

- Utilizar un diseño prospectivo que permita medir adecuadamente el desenlace, las covariables dependientes de tiempo y especialmente la exposición a evaluar, cuya definición requiere de información no recolectada de forma rutinaria en el ámbito asistencial. Al calcular la dosis adecuada para cada paciente basado en su peso, enfermedades de base y parámetros farmacocinéticos se evita el sesgo de clasificación discutido. El diseño prospectivo también eliminaría la necesidad de usar subrogados como la fecha de toma del hemocultivo para el inicio de la bacteriemia.

- Aumentar la validez externa del estudio y la viabilidad del mismo ampliando la población a pacientes con bacteriemias causadas por varios microorganismos (por ejemplo Gram-negativos) o con infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en el hospital, considerando tanto el control adicional de la confusión que se requiere como las implicaciones del escenario clínico resultante.
- Tener en cuenta el efecto de las múltiples variables de confusión abordadas en este estudio, en particular aquellas difíciles de medir de forma retrospectiva como el estado clínico al momento de la toma del hemocultivo (usando el puntaje APACHE de ese día); así como la posible ocurrencia de la causalidad reversa.
- Considerar un desenlace más directo como mortalidad atribuible, o un subrogado más cercano cronológicamente a la exposición, como muerte a una o dos semanas de la bacteriemia. Si bien a los treinta días pueden presentarse muertes causadas por *P aeruginosa*, la mayor parte de éstas se dan en los primeros tres a cinco días (6). Usar un desenlace más cercano a este pico estudiaría un escenario clínico más relevante y reduciría la confusión causada por los muchos eventos, tanto infecciosos como relacionados con la enfermedad de base, que suceden en las semanas posteriores al diagnóstico de bacteriemia.

9. Consideraciones éticas

El presente es un estudio observacional que se realizó de manera retrospectiva sobre información de historias clínicas. Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se trata de un estudio sin riesgo¹, y de acuerdo al párrafo primero del artículo 16, puede dispensarse el uso del consentimiento informado en estas situaciones.

De acuerdo a la resolución 1995 de 1999, la historia clínica es de propiedad del paciente, y el grupo de investigación podrá tener acceso a ella como parte del equipo de salud (artículo 14), previa autorización por parte de los Comités de Ética e Historias Clínicas de cada una de las instituciones participantes, bajo el compromiso de respetar la privacidad del paciente. Este derecho se respetó al eliminar de la base de datos la información que permitiera identificar los participantes del estudio una vez terminado éste y al presentar los resultados y conclusiones mediante datos agregados en lugar de información individual.

¹ “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

10. Fuentes de financiación

El presente proyecto se encuentra anidado al estudio principal “Impacto Clínico y Económico de la Resistencia Bacteriana en los Hospitales del Distrito”, el cual está financiado con una contrapartida aportada por la Universidad Nacional de Colombia, COLCIENCIAS en el marco de la convocatoria nacional de investigación en salud 408/07 del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, la Secretaría Distrital de Salud y la Asociación Colombiana de Infectología.

A. Anexo: Manual operativo del investigador



IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN
HOSPITALES DE LA RED DISTRITAL

Código Colciencias: 110140820452

Convocatoria 408 de 2007

Código Universidad Nacional: 202010010261 (2069) de 2008

Contrato Colciencias RC No. 259 – 2007

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Dra. Aura Lucía Leal Castro

Febrero 2008

ENTIDADES DEL PROYECTO

Institución	Universidad Nacional de Colombia	Secretaría Distrital de Salud	Asociación Colombiana de Infectología
Ubicación	Sede Bogotá Facultad de Medicina	Bogotá D.C Edificio Administrativo	Bogotá D.C Capítulo Central
Dirección	Carrera 30 No. 45-03 Ciudad Universitaria Edificio 471	Calle 13 # 32 – 69 Localidad Puente Aranda	Calle 118 # 15 - 24 Of. 503 Edificio Gallerie
Teléfono	(57) (1) 3165000	Conmutador: 3649090	2153714
Sitio Web	http://www.unal.edu.co	http://www.saludcapital.gov.co	http://www.acin.org
NIT	899999063	8999990619	830061553
Representante Legal	Carlos Julio Pacheco Consuegra	Héctor Zambrano Rodríguez	Jorge Alberto Cortes Luna
Cédula de Ciudadanía	19.119.066	79.288.376	79.626.318
Rol	EJECUTORA	COEJECUTORA	ACOMPañANTE

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Código: COL0003964 EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y POLÍTICAS EN SALUD

Código: COL0047776 GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Centro Policlínico del Olaya
Fundación Cardio Infantil
Fundación Hospital de La Misericordia
Fundación Hospital San Carlos
Hospital Central de la Policía Nacional
Hospital de Occidente Kennedy
Hospital El Tunal E.S.E
Hospital Militar Central
Hospital Santa Clara E.S.E
Hospital Simón Bolívar III Nivel E.S.E
Hospital Universitario Clínica San Rafael
Hospital Universitario de la Samaritana
Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
Hospital Universitario Mayor
Hospital Universitario San Ignacio
Saludcoop Jorge Piñeros Corpas
Videlmedica

LISTA DE CHEQUEO DE CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

1. Verifique que el número de historia clínica corresponda al nombre del paciente.
2. Revise que el paciente cumpla los criterios de inclusión para ingresar al estudio*.
3. Las historias de los pacientes que no cumplan los requisitos de ingreso deben ser anotadas en el listado que incluya el nombre de la institución, los datos del paciente (nombre completo, número de identificación y/o número de historia clínica) y el motivo por el cual no ingresa al estudio. Este listado lo puede enviar por e-mail o al momento de la entrega semanal de los formatos (ver adelante).
4. A las historias que cumplan todos los criterios de inclusión, se les aplicará los respectivos formatos de recolección de información.

* CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión para *Staphylococcus aureus*:

1. Proveniencia de alguna de las 18 instituciones seleccionadas.
2. Edad >15 años.
3. Pacientes hospitalizados a quienes se les haya aislado el germen al menos en un hemocultivo durante un periodo de hospitalización.
4. Bacteriemia clínicamente significativa, definida como el aislamiento de dos hemocultivos con el mismo microorganismo en un periodo de 48 horas o el aislamiento del germen en cuestión en una ocasión asociado a la presencia de signos o síntomas de infección que no puedan ser explicados por la presencia de otro microorganismo (Horan 2008). *ver anexos*
5. El aislamiento del que se recupera el germen identificado en el sistema debe haberse realizado durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos.
6. Disposición del perfil de susceptibilidad del microorganismo, tipificado por un sistema automatizado Vitek o Microscan que incluya reporte de sensibilidad a la oxacilina.

Criterios de inclusión para *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*:

1. Proveniencia de alguna de las 18 instituciones seleccionadas.
2. Edad >2 años.
3. Criterio 3 y 4 de *S. aureus*.
4. Tipificación con prueba de susceptibilidad en automatizado Vitek que incluya reporte de sensibilidad a la Cefotaxima (perfil potencial BLEE) y que incluya prueba con Acido Clavulánico (confirmación del perfil BLEE) para *K. pneumoniae*.

5. Disposición del perfil de susceptibilidad para carbapenémicos (imipenem o Meropenem), amikacina, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, Cefepima, aztreonam para el caso de *Pseudomonas aeruginosa*.

Criterios de exclusión para los tres marcadores:

1. Bacteriemias polimicrobianas: al menos un germen distinto al aislamiento de importancia en el mismo hemocultivo, incluidos los microorganismos contaminantes (ver criterios anexos).
2. No disponibilidad de un registro clínico legible.
3. No disponibilidad de la información relacionada con los costos de atención.
4. Aislamiento correspondiente a un paciente ya incluido en la cohorte con el mismo microorganismo (segundo aislamiento del mismo germen).

DILIGENCIAMIENTO DE LOS FORMATOS DE CAPTURA DE INFORMACIÓN

1. Antes de iniciar el diligenciamiento de los formatos de recolección de datos asegúrese de utilizar esfero de tinta negra.
2. No utilice corrector ni borrador. En caso que necesite corregir, subraye el ítem correspondiente y comunique al monitor encargado los cambios por escrito en una hoja aparte. El coordinador del grupo se encargará de realizar las respectivas correcciones.
3. No realice tachones ni enmendaduras. Recuerde que los formatos serán sometidos a un proceso de lectura electrónica.
4. En las variables de texto, utilice letras mayúsculas.
5. La entrega de los formatos será de manera personalizada al monitor encargado los días miércoles de cada semana. Cualquier anotación, dificultad o sugerencia en cuanto al proceso de diligenciamiento debe informarse por escrito o por correo electrónico a la mayor brevedad posible. No deje pasar dudas o inquietudes, recuerde que sus observaciones son importantes para la retroalimentación del grupo.
6. El monitor encargado de la recolección de los formatos, llevará una lista de verificación que será firmada cada semana por el responsable de cada institución a medida que se entreguen los formatos.

VISITAS INSTITUCIONALES

La labor de recolección de información estará a cargo del equipo de médicos entrenados para tal fin, bajo la supervisión del coordinador del grupo. Cada investigador tendrá a su cargo entre 4 y 6 instituciones, dependiendo de la disponibilidad de las mismas. Semanalmente, a cada recolector se le suministrará el listado de pacientes por tipo de microorganismo y por institución, junto al número equivalente de formatos de diligenciamiento. A medida que transcurra el proceso se asignarán más o menos pacientes de acuerdo a la evolución de la captura de datos.

Antes de ingresar a las instituciones, se enviarán los oficios de presentación correspondientes para comunicar los nombres de las personas autorizadas para la revisión de historias clínicas y solicitar los permisos para tal fin, a la gerencia o dirección general de cada institución. Además, a cada monitor se le dará una identificación que debe ser portada en un lugar visible al ingresar a las instalaciones de los hospitales. Los procesos de presentación intrainstitucional con los funcionarios de archivo, estadística, laboratorio clínico y demás dependencias se dará de acuerdo a los requerimientos internos de cada entidad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

A continuación encontrará la definición de las variables a diligenciar en los formatos de captura. Es importante la lectura y comprensión del significado de cada variable, pues esto optimizará el proceso de diligenciamiento y garantizará la calidad de los datos. En caso de necesitar mayor orientación para el diligenciamiento de alguna variable, comuníquelo de inmediato al monitor o coordinador encargado, vía e-mail o telefónicamente.

Variables Demográficas

1. No. Consecutivo: Número asignado a cada paciente para su identificación. Los valores oscilarán entre 1 y 1350. La asignación de éstos números se realizará de manera preestablecida por los organizadores del estudio.

2. Institución: Número de dos dígitos asignado a cada institución, así:

- 01 Centro Policlínico del Olaya
- 02 Fundación Cardio Infantil
- 03 Fundación Hospital de La Misericordia
- 04 Fundación Hospital San Carlos
- 05 Hospital Central de la Policía Nacional
- 06 Hospital de Occidente Kennedy
- 07 Hospital El Tunal E.S.E

- 08 Hospital Militar Central
- 09 Hospital Santa Clara E.S.E
- 10 Hospital Simón Bolívar III Nivel E.S.E
- 11 Hospital Universitario Clínica San Rafael
- 12 Hospital Universitario de la Samaritana
- 13 Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
- 14 Hospital Universitario Mayor
- 15 Hospital Universitario San Ignacio
- 17 Saludcoop Jorge Piñeros Corpas
- 18 Videlmédica

3. **Documento de identificación:** tipo de documento de identidad: cédula de ciudadanía, registro civil o tarjeta de identidad según corresponda.
4. **Número de documento de identificación:** Número de cédula, registro civil o tarjeta de identidad.
5. **Historia Clínica:** Número asignado dentro de la Institución.
6. **Sexo:** sexo del paciente según información contenida en los datos de identificación de la historia clínica: Femenino = 0 Masculino = 1
7. **Iniciales del paciente:** anotar la letra inicial del nombre y apellidos del paciente, (tres caracteres).
8. **Sistema de aseguramiento:** Pertenencia a alguno de los regímenes de aseguramiento en el país

1	Subsidiado
2	Contributivo
3	Prepagado
4	Vinculado
5	Particular
6	Seguros de accidente (SOAT, ARP, FOSYGA cuando aplique)
7	Régimen especial (Policía, Fuerzas armadas)

9. **Pagador:** Nombre del asegurador al que pertenece el paciente: EPS, ARS o Particular.

ARS (May) / EPS (Min)	CODIGO
CAFAM	01
Cafesalud EPS S.A.	02
CAJACOPI	03
CAPRECOM	04
Colmédica EPS S.A.	05
Colsánitas	06
COLSUBSIDIO	07
COMPARTA	08
Compensar EPS	09
Convida EPS	10
CoomeEva EPS	11
COOSALUD	12
Cruz Blanca EPS S.A.	13
ECOOPSOS	14
Famisanar Ltda E.P.S.	15
HUMANA VIVIR	16
Humana Vivir S.A. EPS	17
Instituto de Seguros Sociales EPS	18
MUTUAL SER	19
PIJAOS	20
SALUD CONDOR	21
SALUD TOTAL	22

Salud Total E.P.S. S.A.	23
SALUD VIDA	24
Saludcoop EPS	25
Sanitas EPS S.A.	26
Servicios Médicos Colpatria S.A. EPS	27
SOLSALUD	28
Susalud EPS	29
UNICAJAS - COMFACUNDI	30
FONDO FINANCIERO DISTRITAL	31
Seguro Social	32
Capresoca	33
SOAT	34
Seguros Bolívar	35
Ecopetrol	36
Banco de la República	37
Confenalco	38
Caja Salud	39
Liberty seguros	40
Secretaría de Salud de Boyacá	41
Fosyga	42
Secretaria de Salud de Cundinamarca	43
Policía Nacional	44
Nueva EPS	45
Secretaría de Salud del Meta	46
Secretaría de Salud de Vichada	47

Sanidad del ejercito	48
Secretaría de Salud del Huila	49
Secretaría de Salud del Casanare	50
Secretaría de Salud del Caquetá	51
Secretaría de Salud del Caquetá	52
Secretaria de Salud del Putumayo	53
Cafesalud ARS	54
Fundación Médico Preventiva	55
Emsanar EPS	56
Comfaboy	57
Suramericana prepagada	58
Previmedica	59
Redsalud EPS	60
Fondo de desplazados	61
Fondo Financiero Internacional	62
Medicos Asociados	63
Colseguros	64
SURATEP	65

Variables Personales y Antecedentes

10. Fecha de nacimiento: Fecha de nacimiento registrada en la Historia Clínica, (dd-mm-aaaa).
11. Fecha de ingreso: Fecha de ingreso a la institución, (dd-mm-aaaa).
12. Fecha de egreso: Fecha de salida de la institución, punto de finalización de la estancia hospitalaria, (dd-mm-aaaa).
13. Estancia previa en UCI: Reporte en la historia clínica de al menos un día de hospitalización en una Unidad especializada de Cuidado Intensivo, Intermedios,

Quirúrgico, Quemados o Coronario, previo a la bacteriemia en estudio y hasta 6 semanas previas al ingreso institucional. Si = 1 No = 0 ND = 2

14. Fecha de ingreso a UCI: (aplica solo para los pacientes que tuvieron estancia en UCI). Fecha de ingreso a UCI relacionada a la bacteriemia en estudio y en caso de tener otros ingresos a UCI, anotar el último ingreso a UCI previo a la bacteriemia en estudio (dd-mm-aaaa). Registrar en cada caso si la estancia en UCI es relacionada o no con la bacteriemia. Si el día cero de la bacteriemia se encuentra dentro del período de hospitalización en UCI ó si por causa de la bacteriemia requiere manejo en UCI.

15. Fecha de egreso UCI: fecha de salida de cada estancia en UCI, según corresponda (dd-mm-aaaa).

16. Tipo de UCI: Tipo de Unidad en la cual estuvo el paciente, en la última estancia previa a la bacteriemia.

Médica = 1

Quirúrgica = 2

Coronario = 3

Quemados = 4

Pediátrica = 5

Intermedio= 6

17. Diagnósticos de ingreso: Impresión diagnóstica al ingreso institucional. Priorizar el diagnóstico infeccioso en caso de que esté presente al ingreso de la hospitalización. Registrar el nombre en letras con su respectivo código CIE-10.

18. Remitido: paciente que ingresa remitido de otra institución. Si = 1 No = 0

19. Institución de remisión: Tipo de institución de donde proviene el paciente remitido.

Hospital = 1

Hogar de cuidado = 2

Atención ambulatoria = 3

20. Ingresa a UCI: ingresa el paciente para ser atendido en la unidad de cuidado intensivo en las primeras 24 horas. Si = 1 No = 0

21. Fecha Hospitalización previa: última hospitalización anterior a la hospitalización en la cual realizó la bacteriemia, (dd-mm-aaaa). Registrar la fecha del egreso de la última hospitalización.

22. Hospitalización previa: antecedente registrado en la historia clínica de hospitalización previa en el último año, entendida como una estancia hospitalaria mayor a 24 horas. Si = 1 No = 0 ND = 2

23. Número de hospitalizaciones previas: número de hospitalizaciones en el último año. De 1 a 9 ó no disponible ND = 0.

24. Comorbilidades (índice de Charlson): clasifica las comorbilidades de base del paciente permitiendo calcular un índice de comorbilidades agregado. Anotar el puntaje resultante. Adicionalmente marcar las comorbilidades de acuerdo al caso.

Puede marcar más de una opción. Las comorbilidades evaluadas por el Charlson son patologías de evolución crónica incluidas dentro de los antecedentes del paciente. Se deben registrar las comorbilidades crónicas diagnosticadas durante la hospitalización.

Puntaje	Condición
1	Infarto de miocardio (historia, sin cambios electro cardiográficos)
	Falla cardíaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica (Incluye aneurisma aórtico ≥ 6 cm)
	Enfermedad cerebro vascular: ECV con o sin secuelas o AIT
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcera péptica
	Enfermedad hepática leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica)
	Diabetes sin daño en órgano blanco (Excluye la de solo control con dieta)
2	Hemiplejía
	Enfermedad renal moderada a severa
	Diabetes con órgano blanco (retinopatía, neuropatía, nefropatía, o diabetes descompensada)
	Tumor sin metástasis (excluir si tamaño >5)
	Leucemia (aguda o crónica)
	Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa

Puntaje	Condición
6	Tumor sólido metastásico
	SIDA (No solo VIH positivo)
NOTA. Por cada década después de los 40 años de edad, adicionar 1 punto al puntaje general	
Siglas: ECG, electrocardiograma; ECV, Evento cerebro vascular; AIT, accidente isquémico transitorio; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.	

25. Gravedad de la enfermedad crónica de base antes de la Bacteriemia (McCabe):
Clasifica la gravedad de la enfermedad de base del paciente al ingreso al hospital en:

Rápidamente fatal = 1

Últimamente fatal = 2

No fatal = 3

Rápidamente Fatal: enfermedades que implican una expectativa de vida menor a un año, como las leucemias agudas y crónicas en fase blástica y aquellos pacientes cuya enfermedad basal condicione un desenlace inminente.

Últimamente Fatal: pacientes con enfermedades con expectativa de vida inferior a cinco (5) años como Carcinoma con metástasis diagnosticadas, mielomas, linfomas, anemia aplásica, insuficiencia renal grave, cirrosis hepática con hipertensión portal grave, EPOC oxígeno dependiente, enfermedad coronaria, diabetes mellitus con órgano blanco.

No Fatal: Las enfermedades restantes en las que no se espera un desenlace fatal, como aquellas enfermedades crónicas, ej: HTA controlada, DM en manejo.

26. Inmunosupresión: si existe alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune del paciente. Si = 1 No = 0

27. Causa de la inmunosupresión: medicamentos y factores de riesgo previos a la bacteriemia.

Causa de la Inmunosupresión	Definición	Código
Inmunosupresión	- Uso de Corticosteroides (más de 20 mg/día durante	01

Farmacológica	más de 15 días).	
Quimioterapia	- Terapia con quimioterápicos antineoplásicos (Ciclofosfamida, Tacrolimus, etc) para tumor sólido o hematológico en los 6 meses previos a la bacteriemia.	02
Trasplante	Antecedente de trasplante de órgano sólido o de medula ósea.	03
Desnutrición Severa	Desnutrición severa en manejo o no con soporte nutricional ó albúmina <2,5 mg/dl	04
DM	Diagnóstico de Diabetes Mellitus no controlada	05
Falla de órgano	Cirrosis, Insuficiencia Renal Crónica con o sin hemodiálisis	06
CA	Antecedente de proceso neoplásico	07
VIH	Infección por VIH	08
Enfermedad del colágeno	AER, LES, Vasculitis.	09
Quemaduras graves		10
Primaria	Diagnóstico conocido de uno de los síndromes congénitos o genéticos que causa una deficiencia en los mecanismos humoral o celular de la inmunidad.	11

- 28.** Cirugía previa: Reporte de al menos un procedimiento quirúrgico en los 30 días previos a la fecha de ordenado el hemocultivo en el cual se detectó el germen en cuestión, o 12 meses si hay evidencia de cirugía con material protésico. Si = 1, No = 0
- 29.** Tipo de cirugía: Nombre del procedimiento quirúrgico, información tomada de reporte quirúrgico o antecedentes del paciente. Escribir el nombre del procedimiento quirúrgico de forma clara y concisa.
- 30.** Fecha de cirugía: escribir la fecha en que se realizó el procedimiento quirúrgico (dd,mm,aa).
- 31.** Código de la cirugía: anotar el código numérico que corresponda al tipo de procedimiento quirúrgico de acuerdo al listado CUPS. Ver anexo.
- 32.** Antibioticoterapia previa a la hospitalización: exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de 3 meses previo al ingreso al hospital.
Si = 1 No = 0 ND = Dato no disponible

33. Antibioticoterapia durante la hospitalización previa a la bacteriemia: exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de hospitalización previo a la bacteriemia. Si = 1 No = 0 ND = Dato no disponible

Registrar los antibióticos que se hallan iniciado previos al día cero de la bacteriemia.

Si existen datos disponibles en la historia clínica, diligenciar por cada antibiótico lo siguiente:

- Nombre del antibiótico: registrar el código asignado para cada antibiótico. Ver tabla 4.
- Vía de administración: Endovenosa = 1 , Oral (gastrostomía o sonda)= 2, Intramuscular = 3
- Gramos por dosis recibidos de cada antibiótico. No olvidar pasar los miligramos a gramos. Ej: 200 mg = 0.2 gr. Anotar solo los números incluyendo el punto.
- Posología: número de veces / día en que se administra cada antibiótico. Anotar el número de uno a nueve, de acuerdo a la siguiente descripción:

Cada 24 horas	=	1
Cada 12 horas	=	2
Cada 8 horas	=	3
Cada 6 horas	=	4
Cada 4 horas	=	5
Infusión	=	6
Cada 48 horas	=	7
Cada 72 horas	=	8
Cada 5to día	=	9
Dosis única	=	10
Cada 2 horas	=	11
Cada 4to día	=	12
Cada 18 horas	=	13
Semanal	=	14

- Incluir el día de inicio y finalización del AB (dd,mm,aa).
- Tipo de infección según los códigos del CDC si es nosocomial, o código CIE-10 si es comunitaria. Ver anexos.

- Registrar si el Antibiótico es o no genérico y en caso de no tener información anotarlo como ND o no disponible.
- 34.** Antibioticoterapia inicial apropiada: especificar si el tratamiento inicial fue o no el indicado, luego del reporte de laboratorio, teniendo en cuenta la vía, dosis, frecuencia de administración y duración correcta. Además que se haya administrado dentro de las 48 horas siguientes al día cero de la bacteriemia.
- 35.** Cambio de terapia: Cambio de terapia después de conocer el resultado del cultivo, ó adición de un antibiótico adecuado microbiológicamente y farmacológicamente. Si = 1 No = 0.
- 36.** Antibióticos durante la bacteriemia: Por cada antibiótico relacionado en la historia clínica durante el período de la bacteriemia, diligenciar la información correspondiente a:
- Nombre del antibiótico: de acuerdo al código asignado, colocar el número correspondiente al antibiótico.

Nombre del Antibiótico	Grupo	Código
	β -LACTÁMICOS	
Penicilina Cristalina		000
Penicilina Benzatínica	Penicilinas de espectro reducido	001
Oxacilina		002
Dicloxacilina		003
Ampicilina		004
Amoxicilina	Aminopenicilinas	005
Ampicilina Sulbactam		006
Piperacilina Tazobactam	Penicilinas e Inhibidor de β -lactamasas	007
Amoxicilina Clavulanato		008
Cefoperazona Sulbactam		009
Cefalotina	Cefalosporinas 1era generación	010
Cefazolina		011
Cefalexina		012
Cefuroxima	Cefalosporinas 2da	013

	generación	
Cefotaxima	Cefalosporinas 3era generación	014
Ceftazidima		015
Ceftriaxona		016
Cefepima	Cefalosporina 4ta generación	017
Imipenem	Carbapenems	018
Meropenem		019
Ertapenem		020
Doripenem		021
Aztreonam	Monobactámico	022
	MACRÓLIDOS	100
Eritromicina		101
Claritromicina		102
	AMINOGLUCÓSIDOS	200
Gentamicina		201
Amikacina		202
	TETRACICLINAS	300
Tetraciclina		301
Doxiciclina		302
Minociclina		303
Tigeciclina		304
	CLORANFENICOL	400
Cloranfenicol		401
	LINCOSAMIDAS	500
Clindamicina		501

	TRIMET-SULFAMETOXAZOL	600
Trimetoprim sulfametoxazol		601
	NITROIMIDAZOLES	700
Metronidazol		701
	QUINOLONAS	800
Acido Nalidíxico		801
Ciprofloxacina		802
Norfloxacina		803
Levofloxacina		804
Moxifloxacina		805
	GLICOPEPTIDOS	900
Vancomicina		901
	OTROS	030
Nitrofurantoína		031
Rifampicina		032
Linezolid		033
Furazolidona		055
	FOSFONATOS	
Fosfomicina		034
	POLIMIXINAS	
Polimixina B		035
Polimixina E (Colistina)		036
	ANTIFUNGICOS	

Fluconazol		050
Anfotericina B		051
5-Flucitosina		052
Caspofungina		053
Voriconazol		054
Ketoconazol		056

- ✓ Vía de administración: Endovenosa = 1, Oral = 2, Intramuscular = 3
 - ✓ Gramos por dosis recibidos de cada antibiótico. No olvidar pasar los miligramos a gramos. Ej: 200 mg = 0.2 gr. Anotar solo los números incluyendo la coma.
 - ✓ Posología: número de veces / día en que se administra cada antibiótico. Anotar el número de uno a seis, de acuerdo a la tabla del punto 33:
 - ✓ Incluir el día de inicio y finalización del AB (dd,mm,aa).
 - ✓ Especificar si el tratamiento fue Apropiado desde el punto de vista microbiológico, es decir, si el antibiótico suministrado fue el indicado de acuerdo al resultado del antibiograma.
 - ✓ Especificar si el tratamiento fue Apropiado o no teniendo en cuenta la vía, dosis y frecuencia de administración.
 - ✓ Anotar nuevas prescripciones de antibióticos durante el período de la bacteriemia.
- 37. Dispositivos invasivos:** Reporte en la HC de exposición a algún dispositivo medico previo al inicio de la bacteriemia. Si = 1 No = 0

38. Tipo de dispositivos invasivos: Tipo de dispositivo insertado previo al inicio de la bacteriemia, incluyendo la fecha de colocación y retiro para cada uno. Cada dispositivo colocado cuenta individualmente. Anotar el número según corresponda.

Nombre dispositivo	Código
Tubo endotraqueal	01
Catéter venoso central	02
Cateter Mahurkar	03

Sonda vesical	04
Sonda de Cistostomía	05
Prótesis biliar	06
Catéter biliar	07
Catéter pleural	08
Catéter peritoneal	09
Marcapasos	10
Válvula protésica	11
Dispositivo ortopédico	12
Nefrostomía	13
Drenaje	14
Sonda Nasogástrica	15
Sonda Orogástrica	16
Tubo Toracostomía	17
Sonda Nasoyeyunal	18
Gastrostomía, Ileostomía o Colostomía	19
Fístula A-V	20
Catéter a SNC	21
Cánula Traqueostomía	22
Tubo a mediastino	23
Otro	24
Dispositivo endovascular	25

Los dispositivos implantables fueron clasificados en permanentes y no permanentes. Los permanentes a su vez se clasificaron en catéteres intravasculares permanentes y dispositivos no catéteres (Marcapasos, válvulas protésicas, dispositivos ortopédicos y otros implantes permanentes). El tiempo para el retiro de un dispositivo implantable no permanente es la duración en días desde la positividad del hemocultivo hasta el retiro del

dispositivo. Si un paciente presento ambos tipos de dispositivos se tomo para el análisis como permanente.

Variables relacionadas a Bacteriemia

Según el sitio de origen las bacteriemias se clasifican como:

- 39.** Bacteriemia asociada al cuidado de la salud: Subgrupo de las bacteriemias adquiridas en la comunidad que incluye aquellos pacientes que estuvieron expuestos a un ambiente hospitalario o a una intervención, definida por uno o más de los siguientes criterios: Terapia intravenosa (IV), cuidado de heridas o cuidado por enfermería en casa, usuario de hemodiálisis o quimioterapia IV dentro de los 30 días antes del inicio de la bacteriemia, residente en hogares geriátricos o de cuidado a pacientes crónicos.
- 40.** Bacteriemia Nosocomial: Bacteriemia adquirida en el hospital. Paciente con hemocultivo positivo y evidencia clínica de infección que se desarrolló después de 48 horas de su admisión o dentro de los 7 días posteriores al alta hospitalaria. Si = 1 No = 0
- 41.** Bacteriemia adquirida en otra Institución: Si = 1 No = 0
- 42.** Bacteriemia UCI: si la estancia en UCI es mayor a 48 horas en el momento de la orden del hemocultivo ó si el paciente ingresa remitido de otra UCI (completando en la estancia total más de 48 horas) Si = 1 No = 0.
- 43.** Bacteriemia con foco: Bacteriemia con foco aparente, según criterios de Calandra para infecciones en UCI y de Horan (CDC) para pacientes fuera de la UCI. Si = 1, No = 0.
- 44.** Sitio Primario de Infección: Localización potencial origen de la bacteriemia, según criterios de Calandra para infecciones en UCI (como apoyo diagnóstico para su clasificación) y de Horan (CDC) o CIE-10 si es comunitario. Los criterios de Calandra permiten definir si la infección es confirmada microbiológicamente, probable o posible.

La fuente de la infección se considera como el foco infeccioso que originó la bacteriemia. Su definición esta en relación con la presencia de signos clínicos evidentes y/o síntomas que posteriormente son confirmados por el cultivo de una cepa bacteriana de un órgano considerado estéril, con el mismo patrón de susceptibilidad de la cepa que se aisló en sangre. Las posibles fuentes de la bacteriemia son: catéteres intravenosos, piel y tejidos blandos, heridas quirúrgicas, tracto respiratorio o urinario.

Si el paciente no tiene antecedente de intervención quirúrgica previa al inicio de la bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, artritis y meningitis estas se interpretaron como posibles complicaciones hematógenas y no como fuente de infección.

El aislamiento de *S. aureus* en el tracto urinario se considera secundario a bacteriemia si el paciente no presenta signos o síntomas previos de infección del tracto urinario o si un

foco primario de infección diferente del tracto urinario fue demostrado concomitantemente.

Las fuentes de infección se dividen en identificadas y no identificadas. Las Fuentes de infección identificadas fueron a su vez subdivididas en erradicables y no erradicables. Las fuentes de infección erradicables se dividen en erradicadas y no erradicadas. Las fuentes de infección erradicables incluyen abscesos, cuerpos extraños como CVC, catéter urinario, fistulas arteriovenosas subcutáneas, marcapasos transcutáneo y endoprótesis.

Las fuentes no erradicables incluyen piel y tejidos blandos, tracto respiratorio, tracto urinario, tracto gastrointestinal, endocarditis, osteomielitis, meningitis y sistema osteoarticular (artritis séptica, etc). Fuentes desconocidas fueron consideradas no erradicables.

Un catéter intravascular fue considerado la fuente de infección si no existió otra fuente evidente y presentó uno de los siguientes criterios: signos de inflamación en el sitio de inserción del catéter, cultivo de punta de catéter positivo para *S. aureus*, *K. pneumoniae* o *P. aeruginosa* por método semicuantitativo (>15 UFC por segmento de catéter) con el mismo patrón de susceptibilidad antimicrobiana que el aislado en cultivo de sangre periférica, hemocultivos tomados de CVC y sangre periférica o que el hemocultivo obtenido de CVC implantado fuera positivo por lo menos dos horas antes que el obtenido de sangre periférica.

Fuentes Erradicables	Código
Absceso, Herida Qx	01
Catéter Venoso Central	02
Catéter Mahurkar	03
Catéter Venoso Periférico	04
Fístula A-V	05
Sonda Vesical	06
Marcapaso transcutáneo y permanente	07
Prótesis	08
Tejido no protésico	09
Endometritis	19
Cateter biliar	20
Cateter SNC	21

Post-procedimiento (post CPRE, Biopsia, Cateterismo)	22
Fuentes No Erradicables	Código
Piel	10
Tracto Respiratorio	11
Tracto Urinario	12
Tracto Gastrointestinal	13
Endocarditis	14
Osteomielitis	15
Meningitis	16
Osteoarticular	17
Mediastinitis	18
Tejido no protésico	09
Endometritis	19
Cateter biliar	20
Cateter SNC	21
Post-procedimiento (post CPRE, Biopsia, Cateterismo)	22

Tejido no protésico hace referencia a tejidos erradicables fuente de infección (ej. Válvula cardíaca natural).

45. SIRS secundario a bacteriemia: Si = 1 No = 0.

46. Sepsis secundario a bacteriemia: Diagnóstico de sepsis secundario a la infección. Si = 1 No = 0.

47. Sepsis severa: Existe asociado al diagnóstico de sepsis, disfunción de algún órgano. Si = 1 No = 0.

48. Shock séptico: Se diagnostica shock séptico asociado a la sepsis relacionada con la infección Si = 1 No = 0.

49. SOFA: puntaje SOFA para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico
50. DOM: puntaje DOM para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico.
51. APACHE II: gravedad del paciente al ingreso a UCI.
52. Manejo en UCI: Requiere el paciente manejo en UCI derivado del diagnóstico de sepsis severa. Si = 1 No = 0 NA (ya en UCI) = 3
53. Requerimiento de soporte inotrópico: asociado a la bacteriemia. Si = 1 No=0
54. Fecha de inicio y retiro: del principal medicamento utilizado como soporte inotrópico.

Variables Microbiológicas

55. Fecha y hora de Hemocultivo: Fecha en la que fue ordenado el hemocultivo positivo para el germen en cuestión, (dd-mm-aaaa). Especificar además la hora de la toma de la muestra en formato 24 horas, redondeando a la hora más cercana. Tomar el dato de una de las siguientes fuentes en orden de preferencia: nota de enfermería en la que se señala la toma del hemocultivo (cualquier botella), o la hora de recepción de la muestra en el laboratorio presente en el reporte. De no tener ninguno de los dos datos, dejar en blanco.
56. Fecha de reporte: Fecha de reporte del germen responsable de la bacteriemia según la información proveniente del reporte de laboratorio. Debe corresponder a la fecha en que se detecta el microorganismo, (dd-mm-aaaa).
57. Perfil de resistencia: Perfil reportado por el automatizado y validado en el reporte de la historia clínica. Cada perfil depende del microorganismo. Para *S.aureus* (Oxacilina, Cefoxitín), para *K pneumoniae* (Prueba BLEE y los antibióticos indicados), para *P.aeruginosa* (Ceftazidima o Cefepime, Ciprofloxacina o Levofloxacina, Imipenem o Meropenem, Amikacina o Gentamicina, Aztreonam, Piperacilina tazobactam).

Especificar para *P.aeruginosa* si tiene perfil de multiresistencia MDR, definido como la resistencia a 3 o más antibióticos de los principales marcadores de resistencia para este germen.

Nota: En caso de encontrar, en *P aeruginosa* y *K pneumoniae*, una sensibilidad intermedia a alguno de los antimicrobianos, registrarla como no susceptible marcando en la letra R como figura en el formulario.

58. Servicio hospitalario: Servicio de procedencia del paciente en el momento de la toma de la muestra. Si la opción no se encuentra dentro de las siguientes, escribir el nombre del servicio en la casilla cual.

SERVICIO	CÓDIGO
Urgencias	01
UCI	02
Médico	03
Quirúrgico	04
Ginecoobstetricia	05
Pediatría	06
Otro	07

59. Respuesta microbiológica: Hemocultivo control Si = 1 No=0

Registrar la fecha de solicitud del hemocultivo(s) control y el tipo de respuesta microbiológica: favorable o desfavorable.

- Respuesta microbiológica favorable: Ausencia de aislamiento del germen causante de infección en hemocultivos.
- Respuesta microbiológica desfavorable: Persistencia del germen causante de infección.

60. Respuesta clínica: Respuesta clínica al tratamiento instaurado, medida a los 3, 7 y 14 días siguientes al inicio de la bacteriemia.

Respuesta Clínica	Código
Favorable completa	1
Mejoría favorable	2
Desfavorable	3
Indeterminada	4

- Respuesta clínica Favorable completa: Resolución de todos los signos y síntomas de sepsis o SIRS.
- Respuesta clínica Mejoría favorable: Disminución de signos y síntomas de sepsis o SIRS, pero sin resolución de la enfermedad infecciosa.

- Respuesta clínica desfavorable: Persistencia de signos y síntomas de la infección en el momento de la evaluación, en ausencia de otro germen o agente etiológico.
 - Respuesta clínica indeterminada: Si en el momento de la evaluación no es posible evaluar los signos y síntomas se considerara como indeterminada.
- 61.** Fecha de respuesta clínica favorable completa: Fecha en la que se normalizan los signos y síntomas del SIRS o de la sepsis, (dd-mm-aaaa).
- 62.** Respuesta total: Respuesta favorable completa si hay una respuesta clínica y microbiológica favorable, medida al día 3, 7 y 14 siguientes al inicio de la bacteriemia.
Si = 1 No = 0 Indeterminada = ND
- 63.** Recaída: Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan nuevamente signos y síntomas de infección y además se aísla el mismo germen causante de infección. Si = 1 No = 0.

Variables relacionadas a eventos hospitalarios

- 64.** Descripción de otras infecciones: Otros procesos infecciosos relevantes como por ejemplo otras bacteriemias durante la estancia hospitalaria, registrando cultivo, germen, fecha de solicitud del cultivo o diagnóstico en caso de no tener aislamiento de algún microorganismo y tipo de muestra. Además especificar si es una recaída o una coinfección y si el proceso infeccioso se presentó durante la estancia en UCI. Reportar los códigos de los diagnósticos infecciosos de acuerdo a las definiciones del CDC 2008, o usando códigos CIE-10 para infecciones comunitarias.

MICROORGANISMO	CODIGO
<i>Acinetobacter baumannii</i>	01
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	02
<i>Candida albicans</i>	03
<i>Enterobacter cloacae</i>	04
<i>Enterococcus faecalis</i>	05
<i>Enterococcus faecium</i>	06
<i>Escherichia coli</i>	07
<i>Haemophilus influenzae</i>	08
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	09
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10

<i>Morganella morganii</i>	11
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	12
<i>Neisseria meningitidis</i>	13
<i>Proteus mirabilis</i>	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15
<i>Salmonella typhi</i>	16
<i>Serratia marcescens</i>	17
<i>Shigella boydii</i>	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	19
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	21
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22
<i>Streptococcus viridans</i>	23
<i>Streptococcus beta hemolítico grupo A</i>	24
<i>Streptococcus beta hemolítico grupo B</i>	25
<i>Moraxella catarrhalis.</i>	26
<i>Providencia rettgeri</i>	27
Otro	28
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	29
<i>Erliquia sp.</i>	30
<i>Burkholderia cepacia</i>	31
<i>Enterobacter aerogenes</i>	32
<i>Listeria monocytogenes</i>	33
<i>Candida albicans</i>	34
<i>Candida sp (diferentes a albicans)</i>	35

<i>Histoplasma capsulatum</i>	36
<i>Proteus vulgaris</i>	37
<i>Aspergillum sp</i>	38
<i>Citrobacter freundii</i>	39
<i>Enterobacter aerogenes</i>	40

Tipo de Muestra	CODIGO
Absceso	01
Articulación	02
Aspirado	03
Bilis	04
Biopsia	05
Catéter	06
Drenaje	07
Empiema	08
Espujo	09
Fístula	10
Fluido	11
Furúnculo	12
Ganglio linfático	13
Heces	14
Herida	15
Herida quirúrgica	16
Hígado	17
Hueso	18

Lavado broncoalveolar	19
Líquido abdominal	20
Líquido cefalorraquídeo	21
Líquido pleural	22
Marcapasos	23
Orina	24
Pus	25
Sangre	26
Secreción respiratoria	27
Úlcera	28
Válvula natural	29
Válvula protésica	30
Otra	31
Secreción conjuntival	32
Cultivo de sonda vesical	33

65. Recaída: Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan infecciones causadas por el mismo microorganismo causante de la bacteriemia en estudio. Si = 1 No = 0.

66. Coinfección: Evidencia de algún proceso infeccioso que ocurre mientras se presenta la bacteriemia en estudio. Si = 1 No = 0.

Variables relacionadas a desenlaces

67. Desenlace al egreso: Estado del paciente al egreso vivo o muerto.

68. Fecha de la muerte: Fecha de la muerte del paciente, (dd-mm-aaaa).
69. Muerte atribuible a la bacteriemia: se considera atribuible directamente al germen, si el paciente registra signos y síntomas de sepsis por la bacteriemia en los 7 días previos a la fecha de la muerte y no existe otra causa clara de muerte o si el paciente tiene una infección activa por el germen en otra localización en el momento de la muerte y no existe otra causa clara de muerte (Carmeli 1999). La mortalidad se considera atribuible probablemente cuando existe una bacteriemia durante la hospitalización sin otra causa de muerte aparente (Cosgrove 2001, 2005). Esta variable se calificará en un comité ad hoc que cuente con participación de representantes de la institución de origen.
70. La muerte atribuible a la bacteriemia se registró en la historia clínica: evidencia de registro médico dentro de los diagnósticos de egreso. Si = 1 No = 0.
71. Código CIE-10 de la causa de la muerte cuando ésta no es atribuible a la bacteriemia
72. Remisión: Paciente remitido a otra institución. Si = 1 No = 0.
73. Requerimiento de UCI en remisión: El paciente requiere UCI al egreso o es trasladado a una UCI en otra institución. Si = 1 No = 0 ND = no disponible
74. Observaciones: El espacio señalado puede ser utilizado para anotar datos que el investigador considere importantes y que eventualmente puedan soportar la toma de decisiones, por ejemplo para definir si la muerte es atribuible o no a la bacteriemia.

Por otra parte, si alguna variable está diligenciada de manera incompleta dentro del formato, puede escribir brevemente la razón por la cual no se realizó el registro en este espacio de observaciones.

NOTA: En la parte inferior de la última página del formulario, escribir su nombre y anotar la fecha de diligenciamiento del formato.

DEFINICIONES DE SEPSIS Y CONDICIONES RELACIONADAS

Infeción: proceso patológico causado por la invasión de tejidos, fluidos o cavidades normalmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

Bacteriemia: presencia en un paciente de:

- Fiebre (Temperatura >38.3°C) Y
- Al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.
- Se excluyen las bacteriemias causadas por dos o más gérmenes y las que reporten los siguientes microorganismos potencialmente contaminantes: *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus sp*, *Corynebacterium sp*, *Micrococcus sp*.

SIRS: Respuesta sistémica ante la presencia de una variedad de agresiones severas al organismo incluyendo choque, hemorragia, hipoxia, isquemia, trauma múltiple, infección, es un daño mediado por el sistema inmune. Se diagnostica con la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios:

Criterio	Parámetros de definición de SIRS
FC	> 90 latidos/minuto
FR	> 20 resp./minuto
T°C	>38°C ó < 36°C
Leucograma	> 12000 ó < 4000 ó 10% de bandas.

Sepsis: debido a las limitaciones de la definición de respuesta inflamatoria sistémica, se incluye el siguiente listado de posibles signos de respuesta a la infección que intenta codificar los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio que permiten al clínico concluir que un paciente infectado al parecer está séptico. Es importante tener en cuenta que ninguno de los aspectos citados abajo, son específicos para el diagnóstico de sepsis, pero serán los datos que el clínico utilizará para sospechar el diagnóstico de Sepsis.

a. Criterios diagnósticos para sepsis*

Infección documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:

Variables generales

- Fiebre (temperatura corporal >38,3°C)
- Hipotermia (temperatura corporal <36°C)
- Frecuencia cardiaca >90 /min o >2 SD sobre el valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental (conciencia)
- Edema significativo o balance positivo de fluidos (>20 mL/kg en 24 hs)
- Hiperglucemia (glucosa plasmática >120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes

Variables Inflamatorias

- Leucocitosis (Conteo de GB >12.000 /mm³)
- Leucopenia (Conteo de GB <4000 /mm³)
- Conteo de GB Normal con >10% de formas inmaduras

- Proteína C Reactiva (PCR) plasmática >2 SD sobre el valor normal
- Procalcitonina plasmática >2 SD sobre el valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS <90 mm Hg, PAM <70, o una disminución de la PAS >40 mm Hg en adultos o <2 SD debajo del normal para la edad)
- $SO_2v >70\%$
- Índice cardíaco (IC) $>3.5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2.3}$

Variables de disfunción de órganos

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Oliguria aguda (flujo urinario $<0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ o 45 mmol/L en 2 hrs)
- Incremento de creatinina $>0.5 \text{ mg/dL}$
- Alteraciones de la coagulación (RIN >1.5 o TTPa $>60 \text{ seg}$)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (conteo plaquetario $<100,000 /\text{mm}^3$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total $>4 \text{ mg/dL}$ o 70 mmol/L)

Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia ($>1 \text{ mmol/L}$)
- Disminución del relleno capilar

GB glóbulos blancos; PAS presión arterial sistólica; PAM presión arterial media; SO_2v , saturación venosa de oxígeno; RIN, rango internacional normatizado; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada.

Sepsis Severa: se define como sepsis asociada con al menos una variable de disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Se han descrito algunos índices para evaluar de manera sistemática su comportamiento en el tiempo. Dichos índices o puntajes son útiles también para establecer si determinados órganos o sistemas son afectados diferencialmente por un tratamiento en sepsis. La disfunción de órganos puede ser definida usando el puntaje de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) planteado por Marshall et al (ver tabla) y por el sistema SOFA (Sepsis related Organ Failure Assesment) de Vincent (ver tabla). El puntaje de DOM combina medidas de disfunción en 6 componentes: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central. Cada componente suministra un valor en el cual 0 representa función normal y 1,2,3 y 4 representan un deterioro progresivo. La suma de los componentes

genera una medida de la disfunción global. El índice es objetivo, reproducible y puede ser aplicado en grupos heterogéneos de pacientes.

El sistema SOFA, desarrollado por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, es una escala diseñada para valorar la afectación multisistémica derivada de la agresión infecciosa en los mismos seis componentes que el puntaje DOM. El puntaje va de 0 a 4 en función de la variación respecto a la normalidad, considerándose disfunción cuando los valores obtenidos difieren poco de la normalidad (1-2 puntos), mientras que se considera fracaso orgánico (3-4 puntos) cuando la variación de la normalidad es significativa o se requieren medidas de soporte artificial mecánico o farmacológico para su control. Este sistema también es utilizado como predictor de mortalidad. Así, la mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida, desde un 8% con 2-3 puntos, hasta prácticamente el 100% si se superan los 12 puntos SOFA.

Respuesta a la sepsis o al SIRS

Respuesta clínica favorable: Se consideraron dos tipos de respuesta:

- Completa: Resolución de todos los signos y síntomas de sepsis o SIRS.
- Mejoría: Disminución de signos y síntomas de sepsis o SIRS, pero sin resolución de la enfermedad infecciosa.

Respuesta clínica desfavorable: Persistencia de signos y síntomas de la infección en el momento de la evaluación, en ausencia de otro germen o agente etiológico.

Respuesta clínica indeterminada: Si en el momento de la evaluación no es posible evaluar los signos y síntomas se considerara como indeterminada.

Respuesta microbiológica favorable: Ausencia de aislamiento del germen causante de infección en hemocultivos tomados en los tiempos propuestos.

Respuesta microbiológica desfavorable: Persistencia del germen causante de infección.

Respuesta Total: se considerara respuesta favorable completa si hay una respuesta clínica y microbiológica favorable.

Recaída: se consideró la presencia de recaída cuando se presentaron nuevamente signos y síntomas de infección y además se aisló el mismo germen causante de infección.

Para las anteriores definiciones en el caso de los signos que se evalúan varias veces en un mismo día (frecuencia cardiaca, temperatura, tensión arterial, etc.) se consideró el valor más alto ó más bajo, de acuerdo al caso durante el día.

Puntaje de disfunción orgánica múltiple (DOM)

Sistema Orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio Índice PaO ₂ /FiO ₂	> 300	226 - 300	151 - 225	76 - 150	< 76

Renal Creatinina sérica (mg/dl)	< 1.14	1.14 - 2.28	2.27 - 3.96	3.97 - 5.6	> 5.6
Hepático Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 1.18	1.18 - 3.5	3.51 - 7.0	7.01 - 14	> 14
Cardiovascular FCA*	<= 10	10.1 - 15	15.1 - 20.0	20.1 - 30	> 30
Hematológico Plaquetas (cel/mm ₃)	> 120	81 - 120	51 - 80	21 - 50	< 21
Neurológico Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	7 - 9	<= 6

La relación PaO₂ /FiO₂ es calculada sin referencia con el uso o modo de ventilación mecánica y sin referencia a la presión positiva al final de la espiración.

* Para el diagnóstico de la función cardiovascular, los autores recomiendan usar la Frecuencia Cardíaca Ajustada (FCA) con la presión, que se calcula así: FCA = FC x (PVC/PAM), siendo FC= frecuencia Cardíaca, PVC = Presión Venosa Central y PAM = Presión Arterial Media.

La presión arterial media (PAM) es calculada: Tensión Arterial Sistólica (TAS) + 2 por Tensión arterial diastólica (TAD) entre 3. TAM = TAS + 2 x TAD/3 (VN: 80 - 90 mm Hg)

Escala de Glasgow para el coma: en pacientes que reciben sedación o relajantes musculares se asume una función normal, a menos que exista evidencia de alteración mental intrínseca

Sistema SOFA

Sistema Orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	> 400	<= 400	< = 300	< = 200 Con soporte ventilatorio	< = 100 Con soporte ventilatorio
Hematológico Plaquetas (X 10 ³ mm ³)	> 150	<= 150	<= 100	< = 50	<= 20
Hepático Bilirrubina (Mg/dl ó Mmol/l)	< 1.2 < 20	1.2 - 1.9 20 - 32	2.0 - 5.9 33 - 101	6.0 - 11.9 102 - 204	> 11.9 > 204
Cardiovascular Hipotensión	NO	PAM < 70	Dopa < = 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 Epinefrina<= 0.1 Norepinefrina<=0.1	Dopa > 15 Epinefrina>0.1 Norepinefrina>0.1
Neurológico Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina Mg/dl Mmol / l Diuresis	< 1.2 < 110	1.2- 1.9 110-170	2.0 - 3.4 171 - 299	3.5 - 4.9 300 - 440 < 0.5 l / día	> 5 > 440 < 0.7 l /día

Choque Séptico: Cualquier estado de Sepsis con hipotensión (hipotensión = PAS < 90 mmHg o disminución de 40 mmHg de su línea de base), que no responde a una reanimación adecuada con líquidos, que no tenga otra causa distinta a la Sepsis.

La sepsis severa y el choque séptico se comportan de manera diferente desde el punto de vista pronóstico. Las mortalidades asociadas a la sepsis severa y al choque séptico respectivamente son del 20 y el 46%, mayores que los de la sepsis y el SIRS con 4 criterios. (Evidencia 1b).

Sistema de clasificación APACHE II*

El APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 34 variables fisiológicas, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente. El índice se obtiene mediante la evaluación de ocho aparatos o sistemas con 34 variables las cuales deben ser registradas en las primeras 32 horas tras el ingreso a UCI, y puntuadas de 0 a 4, según el grado de desviación de la normalidad. Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido (ver definiciones adelante), asignar puntos del siguiente modo: para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: 5 puntos, o para pacientes postoperatorios electivos: 2 puntos.

Un estado de insuficiencia orgánica o inmunodeficiencia ha de ser evidente antes del ingreso hospitalario y cumplir los criterios siguientes:

- Hígado: Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia GI alta y previa, atribuida a la hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.
- Cardiovascular: Clase funciona IV de la New York Heart Association.
- Respiratoria: Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.
- Renal: Dependencia de diálisis crónica.
- Inmunocomprometido: El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones, por ejemplo, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis elevadas; o padece una enfermedad que está lo bastante avanzada como para suprimir la resistencia a las infecciones, por ejemplo, leucemia, linfoma, SIDA.

B. Anexo: Formato de captura de datos clínicos

7701555549 IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE LA RED DISTRITAL

Consecutivo										Institución										Identificación										Sexo							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	<input type="radio"/> C.C	<input type="radio"/> R.C	<input type="radio"/> T.I	<input type="radio"/> F	<input type="radio"/> M													
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>										<input type="text"/>							
Historia Clínica										Aseguramiento						Pagador						Fecha de nacimiento															
<input type="text"/>										<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
																						Día		Mes		Año											

Fecha de ingreso			Fecha de egreso			Estancia previa en UCI		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> ND
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año			

Fecha de ingreso UCI			Fecha de egreso UCI			Relacionada con bacteremia		Tipo UCI					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	1	2	3	4	5	6
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fecha de ingreso UCI			Fecha de egreso UCI			Relacionada con bacteremia		Tipo UCI					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	1	2	3	4	5	6
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Diagnósticos de ingreso				Codigo CIE - 10			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			

Remitido		Institución de remisión			Ingresa a UCI	
<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Hospital	<input type="radio"/> Hogar de cuidado	<input type="radio"/> Atención ambulatoria	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No

Hospitalización previa		# en el último año										Fecha última hospitalización						
<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> ND	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
												Día			Mes		Año	

Índice de Charlson										Gravedad enfermedad de base (McCabe al Ingreso)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Rápidamente Fatal	<input type="radio"/> Últimamente fatal	<input type="radio"/> No Fatal							
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										

	Comorbilidad No Sí ND		Comorbilidad No Sí ND
Infarto agudo miocardio	<input type="radio"/>	Hemiplejía	<input type="radio"/>
Falla cardíaca congestiva	<input type="radio"/>	Enfermedad renal (> moderada)	<input type="radio"/>
Enfermedad vascular periférica	<input type="radio"/>	Diabetes con órgano blanco	<input type="radio"/>
Enfermedad cerebro vascular	<input type="radio"/>	Tumor sin metástasis	<input type="radio"/>
Demencia	<input type="radio"/>	Leucemia	<input type="radio"/>
Enfermedad pulmonar crónica	<input type="radio"/>	Linfoma	<input type="radio"/>
Enfermedad tejido conectivo	<input type="radio"/>	Enfermedad hepática (> moderada)	<input type="radio"/>
Úlcera péptica	<input type="radio"/>	Tumor sólido metastásico	<input type="radio"/>
Enfermedad hepática leve	<input type="radio"/>	SIDA	<input type="radio"/>
Diabetes sin órgano blanco	<input type="radio"/>		

Inmunosupresión	
<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No
Causa Inmunosupresión	Código
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Edad >40 años: 1 punto por cada década

930455540

Cirugía previa Sí No

Consecutivo	Tipo de Cirugía	Fecha Cirugía	Código
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
0			

Antibioticoterapia previa a la bacteriemia

Pre hospitalización Sí No ND Hospitalización Sí No ND

Código	Vía	Gramos / dosis AB	Posología	Fecha inicio AB	Fecha fin AB	Tipo infección (CDC)	Genérico
	1 2 3						No Sí ND

Antibioticoterapia durante la bacteriemia

Terapia inicial apropiada Sí No Cambio de terapia AB Sí No

Código	Vía	Gramos / dosis AB	Posología	Fecha inicio AB	Fecha fin AB	Apropiado micro	Apropiado dosis	Genérico
	1 2 3					No Sí	No Sí	No Sí ND

Dispositivos invasivos al ingreso hospitalario Sí No

Dispositivos invasivos previos a la bacteriemia Sí No

Dispositivo invasivo	Fecha inicio	Fecha retiro	Dispositivo invasivo	Fecha inicio	Fecha retiro
Código			Código		

829655549

Bacteriemia

Consecutivo
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
 ○○○○○○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○○○○○○
 ○○○○○○○○○○○○○○

Asociada cuidado de salud Sí No

Bacteriemia otra institución Sí No

Bacteriemia Nosocomial Sí No

Bacteriemia UCI Sí No

Bacteriemia con foco Sí No ND

Erradicación del foco Fuente no erradicable Erradicable (erradicada) Erradicable (no erradicada)

Foco de infección

Fuente de Infección
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

Sepsis 2rto a bacteriemia Sí No ND

Sepsis severa Sí No ND

Choque séptico Sí No ND

Falla orgánica múltiple Sí No ND

Manejo en UCI Sí No NA

Requirio soporte inotrópico Sí No NA

Fecha inicio inotrópica: [][] [][] [][] [][] [][]

Fecha fin inotrópica: [][] [][] [][] [][] [][]

SOFA [][] DOM [][] APACHE II [][]

Datos Microbiológicos

Fecha Solicitud Hemocultivo: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año

Fecha de Reporte: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año

Reporte preliminar Sí No

S. aureus
 Oxacilina S R ND Cefoxitin S R ND

K. pneumoniae
 BLEE Sí No

P. aeruginosa
 Ceftz S R ND Amika S R ND Imip S R ND Cipro S R ND Aztr S R ND P. aeruginosa MDR Sí No

Cefep S R ND Genta S R ND Mero S R ND Levo S R ND Piptaz S R ND

Servicio hospitalario en el que se toma el hemocultivo
 Urgencias UCI G.O Otro --->Cuál [][][][]
 Medico Quirúrgico Pediatría

Respuesta microbiológica

Hemocultivo control Sí No

Hemocultivo control 1: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año Favorable Desfavorable

Hemocultivo control 2: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año Favorable Desfavorable

Respuesta clínica

Respuesta Clínica día 3 Favorable completa Mejoría Favorable Desfavorable Indeterminada

Respuesta Clínica día 7 Favorable completa Mejoría Favorable Desfavorable Indeterminada

Respuesta Clínica día 14 Favorable completa Mejoría Favorable Desfavorable Indeterminada

Fecha de respuesta favorable completa: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año

Fecha de respuesta total: [][] [][] [][] [][] [][] [][]
 Día Mes Año

Respuesta Total Sí No ND

Recaída Sí No ND

497655540

Consecutivo
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Cultivo de Catéter Sí No

Fecha de solicitud del cultivo

Germen

Día Mes Año

Perfil similar a hemocultivo Sí No

Descripción de otras infecciones

Codigo CDC	Cultivo No Sí	Germen	Fecha solicitud cultivo o diagnóstico	Tipo de Muestra	Recalda No Sí	Coinfección No Sí	Estancia UCI No Sí
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Desenlaces

Desenlace al egreso Vivo Muerto

Fecha de la muerte Día Mes Año

Muerte atribuible a bacteriemia No Sí

Directa Probable Indeterminada

La muerte atribuible a bacteriemia se registró en la historia No Sí

Remisión a otra institución Sí No

Requiere UCI en remisión Sí No ND

Severidad en pacientes pediátricos (Diligencia en lugar de SOFA y DOM cuando aplique)

PIM	PRISM III
Admisión electiva <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Presion arterial sistolica (mmHg) <input type="text"/>
Condiciones de base <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ND	Temperatura (°C) <input type="text"/>
Respuesta pupilar <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ND	Frecuencia cardiaca <input type="text"/>
Ventilación al ingreso <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ND	Respuesta pupilar <input type="text"/>
Base exceso <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ND	Estatus mental (Glasgow/15) <input type="text"/>
Presion arterial sistolica (mmHg) <input type="text"/>	Acidosis <input type="text"/>
FI02 (%)PaO2 (mmHg) <input type="text"/>	pH <input type="text"/>
Condición de base (códigos) <input type="text"/>	PCO2 <input type="text"/>
	CO2 <input type="text"/>
	PaO2 <input type="text"/>
	Glucosa <input type="text"/>
	Potasio <input type="text"/>
	Creatinina <input type="text"/>
	BUN <input type="text"/>
	Celulas blancas <input type="text"/>
	PT/PTT <input type="text"/>
	Plaquetas <input type="text"/>
	PRISM III TOTAL <input type="text"/>

Firma

Fecha revisión Día Mes Año

Firma

Fecha diligenciamiento Día Mes Año

● 286055540 ●

Consecutivo
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○

Observaciones

Bibliografía

- (1) Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007 Mar;122(2):160-6.
- (2) Kanerva M, Ollgren J, Virtanen MJ, Lyytikäinen O. Estimating the annual burden of health care-associated infections in Finnish adult acute care hospitals. *Am J Infect Control* 2009 Apr;37(3):227-30.
- (3) Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010 May 13;362(19):1804-13.
- (4) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999 Sep;29(3):595-607.
- (5) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- (6) van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? *Int J Antimicrob Agents* 2007 Nov;30 Suppl 1:S71-S75.
- (7) Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Nov;29(11):996-1011.
- (8) Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008 Nov 20;13(47).
- (9) Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, Sahm DF. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 15;40 Suppl 2:S89-S98.
- (10) Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá. Análisis de percentiles marcadores de resistencia 2008 - primer semestre 2009. Boletín Informativo GREBO 2009 (2). Available from: URL: <http://www.grebo.org>

- (11) Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003 Sep 15;37(6):745-51.
- (12) Cagatay AA, Ozcan PE, Gulec L, Ince N, Tugrul S, Ozsut H, et al. Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. *Med Princ Pract* 2007;16(3):187-92.
- (13) Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999 May 24;159(10):1127-32.
- (14) Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006;6:52.
- (15) Figueiredo CS. Impact of antimicrobial resistance on the treatment and outcome of patients with sepsis. *Shock* 2008 Oct;30 Suppl 1:23-9.
- (16) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 2005;11(1):68-74.
- (17) Marra AR, Bar K, Bearman GM, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect* 2006 Jul;53(1):30-5.
- (18) Scheetz MH, Bolon MK, Scarsi KK, Fotis MA, Postelnick MJ. Lack of effect of fluoroquinolone resistance on mortality in subjects with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Infect* 2006 Feb;52(2):105-10.
- (19) Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, et al. Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009 Jul;64(3):311-9.
- (20) Tam VH, Gamez EA, Weston JS, Gerard LN, Larocco MT, Caeiro JP, et al. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 15;46(6):862-7.
- (21) Zavascki AP, Barth AL, Goncalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Martins AF, et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006 Aug;58(2):387-92.
- (22) Suárez C, Peña C, Tubau F, Gavaldà L, Manzur A, Dominguez MA, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect* 2009 Apr;58(4):285-90.

- (23) Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2835-60.
- (24) Ramphal R. Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. UpToDate 2007 October 2 [cited 2010 May 24];(18.1)
- (25) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008 Jun;36(5):309-32.
- (26) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19 200929(3)
- (27) Kanj SS, Sexton DJ. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. UpToDate 2010 October 2 [cited 2010 May 24];(18.1) Available from: URL: www.uptodate.com
- (28) Gilman A, Goodman L. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. McGraw-Hill; 2005.
- (29) Dambrauskiene A, Adukauskiene D, Jeroch J, Vitkauskiene A. [*Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: associations with a source of infection and antibiotic resistance]. Medicina (Kaunas) 2009;45(1):1-7.
- (30) El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, van DC. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. Clin Infect Dis 2001 Dec 1;33(11):1859-64.
- (31) Johnson LE, D'Agata EM, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. Transpl Infect Dis 2009 Jun;11(3):227-34.
- (32) Lopez-Dupla M, Martinez JA, Vidal F, Almela M, Soriano A, Marco F, et al. Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to beta-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. Am J Infect Control 2009 Nov;37(9):753-8.
- (33) Tam VH, Chang KT, Larocco MT, Schilling AN, McCauley SK, Poole K, et al. Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Jul;58(3):309-14.
- (34) American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005 Feb 15;171(4):388-416.
- (35) Siempos II, Ioannidou E, Falagas ME. The difference between adequate and appropriate antimicrobial treatment. Clin Infect Dis 2008 Feb 15;46(4):642-4.

- (36) Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther* 2010 Apr;32(4):766-79.
- (37) Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003 Oct;52(4):668-74.
- (38) Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003 Jun 1;36(11):1418-23.
- (39) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-96.
- (40) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011 Sep;39(9):2066-71.
- (41) Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003 Oct;29(10):1688-95.
- (42) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Feb;49(2):760-6.
- (43) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 Jul;118(1):146-55.
- (44) Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003 May;9(5):412-8.
- (45) Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 Jul 13.
- (46) Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Park SY, Kang SJ, Wi YM, et al. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection. *Infection* 2011 May 19.
- (47) Vitkauskiene A, Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)* 2010;46(7):490-5.

- (48) Cheong HS, Kang CI, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Lee NY, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Dec;27(12):1219-25.
- (49) Lodise TP, Jr., Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Oct;51(10):3510-5.
- (50) Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Mar;51(3):839-44.
- (51) Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Apr;49(4):1306-11.
- (52) Gomez GJ, Alcantara VM, Simarro CE, Martinez VB, Ruiz GJ, Guerra PB, et al. [P. *aeruginosa* bacteremias: analysis of prognostic factors. A prospective study, 1992-1998]. *Rev Clin Esp* 2004 Sep;204(9):452-6.
- (53) Chamot E, Boffi EI AE, Rohner P, van DC. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 Sep;47(9):2756-64.
- (54) Sifuentes-Osornio J, Gonzalez R, Ponce-De-Leon A, Guerrero ML. Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary care center. *Rev Invest Clin* 1998 Sep;50(5):383-8.
- (55) Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, Jimenez de Anta MT, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988 May;10(3):629-35.
- (56) Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004 Aug;4(8):519-27.
- (57) Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Jun;38(6):1309-13.
- (58) Saavedra C, Sánchez R. Análisis de supervivencia de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos de Bogotá D.C. Universidad Nacional de Colombia; 2009.
- (59) Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Types of Epidemiologic Studies. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 87-99.

- (60) Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983 Jun;39(2):499-503.
- (61) Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates. *Control Clin Trials* 2000 Dec;21(6):552-60.
- (62) Lopez-Dupla M, Martinez JA, Vidal F, Almela M, Lopez J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med* 2005 Aug;258(2):172-80.
- (63) Hosmer Jr DW, Lemeshow S. Model Development. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. 1st ed. New York: Wiley-Interscience; 1999. p. 158-95.
- (64) Cleves M, Gould W, Gutierrez RG, Marchenko Y. The Cox model: Diagnostics. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. 3rd ed. College Station: Stata Press; 2010. p. 203-28.
- (65) Cleves M, Gould W, Gutierrez RG, Marchenko Y. The Cox proportional hazards model. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. 3rd ed. College Station: Stata Press; 2010. p. 129-75.
- (66) Cleves M, Gould W, Gutierrez RG, Marchenko Y. Parametric models. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. 3rd ed. College Station: Stata Press; 2010. p. 229-44.
- (67) Cleves M, Gould W, Gutierrez RG, Marchenko Y. A survey of parametric regression models in Stata. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. 3rd ed. College Station: Stata Press; 2010. p. 245-82.
- (68) Hosmer Jr DW, Lemeshow S. Assessment of model adequacy. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. 1st ed. New York: Wiley-Interscience; 1999. p. 196-240.
- (69) Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 May;54(5):1742-8.
- (70) Riou M, Carbonnelle S, Avrain L, Mesaros N, Pirnay JP, Bilocq F, et al. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Dec;36(6):513-22.
- (71) Juan C, Gutierrez O, Oliver A, Ayestaran JI, Borrell N, Perez JL. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect* 2005 Nov;11(11):887-92.

- (72) Reinhardt A, Kohler T, Wood P, Rohner P, Dumas JL, Ricou B, et al. Development and persistence of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a longitudinal observation in mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Apr;51(4):1341-50.
- (73) Dennis RJ, Pérez A, Rowan K, Londoño D, Metcalfe A, Gómez C, et al. Factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos en cuidados intensivos en Colombia. *Arch Bronconeumol* 2002;38(3):117-22.
- (74) Suárez C, Peña C, Gavaldà L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis* 2010 Mar 9.
- (75) Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999 May;28(5):1128-33.
- (76) Flanders WD, Augestad LB. Adjusting for reverse causality in the relationship between obesity and mortality. *Int J Obes (Lond)* 2008 Aug;32 Suppl 3:S42-S46.