



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **COSTO ECONÓMICO DE LAS BACTERIEMIAS CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN UNA INSTITUCIÓN DE BOGOTÁ**

**Lina María Beltrán Toca**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina; Departamento de Salud Pública  
Maestría en Infecciones y Salud en el Trópico  
Bogotá D.C., Colombia  
2020

# **COSTO ECONÓMICO DE LAS BACTERIEMIAS CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN UNA INSTITUCIÓN DE BOGOTÁ**

**Lina María Beltrán Toca**

Tesis de trabajo presentado como requisito parcial para optar por el título de:

Magíster en Infecciones y Salud en el Trópico

Director:

MSc. Esp. MD. Aura Lucia Leal Castro

Codirector:

MSc. Esp. Econ. Nelson José Alvis Zakzuk

Línea de investigación:

Resistencia bacteriana con énfasis en microorganismos intrahospitalarios

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina; Departamento de Salud Pública

Bogotá D.C., Colombia

2020



## Declaración de obra original

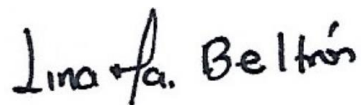
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



---

Nombre: Lina María Beltrán Toca  
Fecha 08/12/2020

# Dedicatoria

A mi familia quienes con su amor, paciencia, esfuerzo y apoyo incondicional me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo del esfuerzo y valentía.

A mi madre por su amor, trabajo y sacrificio todos estos años, gracias a ella he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido un privilegio ser su hija.

A mi hermana por cada palabra de aliento y compañía durante este camino.

A cada persona que me ha acompañado y apoyado para que este trabajo se realice con éxito, especialmente quienes me abrieron las puertas y me brindaron sus conocimientos.

“Nunca pierdas la oportunidad de comenzar algo sin importar lo pequeño que sea. Pues es maravilloso ver que con frecuencia la semilla de mostaza germina y echa raíces.”

Florence Nightingale

## Agradecimientos

Quiero agradecer primero a mi familia por apoyarme estos años de trabajo, a mi tutora de tesis Dra. Aura Leal y codirector Econ. Nelson Alvis, por su apoyo y compañía durante todo el proceso.

Al equipo de Investigaciones de Méderi, en especial al Doctor José Alejandro Daza quien desde el primer momento me brindó su apoyo y conocimientos, al equipo de Vigilancia Epidemiológica y Control de Infecciones de Méderi por brindarme el material que permitió construir este trabajo.

A la auxiliar de enfermería Lina Martínez Aroca porque sin su trabajo diario en la búsqueda y recolección de datos no habría sido posible la recolección de esta información para el desarrollo de la tesis.

A cada colega que durante este tiempo me brindó una palabra de apoyo y aliento. A mis compañeros de maestría por sus puntos de vista y apoyo. A la Dra. Alexandra Porras por brindar sus conocimientos y apoyo.

# Resumen

**Antecedentes:** Las infecciones por bacterias con perfil de resistencia a antibióticos son consideradas como un problema de salud pública a nivel mundial. Estas infecciones están relacionadas con peores desenlaces clínicos, mayor consumo de recursos sanitarios, aumento de estancias hospitalarias, ausentismo laboral y una carga económica que la sociedad y el sistema de salud deben soportar. Colombia es considerada endémica para infecciones ocasionadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, alcanzando cifras de 14,6% de casos en unidad de cuidados intensivos (UCI) y 13,8% en servicios hospitalarios, generando una importante carga económica y de enfermedad al sistema de salud del país.

**Objetivos:** Estimar los costos directos médicos de la atención y los factores asociados a su variación en pacientes con bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos en una institución de cuarto nivel de complejidad en Bogotá.

**Metodología:** Se realizó un análisis de costo de enfermedad retrospectivo. Mediante la técnica de micro costeo, se estimaron y compararon las frecuencias de uso de recursos sanitarios y los costos directos médicos derivados de la atención de episodios de bacteriemia por *Enterobacteriales* con perfil de resistencia a carbapenémicos. Adicionalmente, se utilizó un diseño de casos y controles para estimar los factores asociados a la variación de los costos.

**Resultados:** Se revisaron 1.436 historias clínicas, donde 657 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los resistentes están conformados por 193 pacientes (58% hombres) y 464 sensibles (50% mujeres). Los pacientes analizados con diagnóstico de bacteriemias por *Enterobacteriales* generaron una carga económica al sistema de salud de \$5.904.387.006, un 46% debida al tratamiento de pacientes con perfil de resistencia a carbapenémicos. El costo promedio de atención del episodio de bacteriemia fue de \$8.986.890 (mediana \$6.277.106). En los resistentes, el costo promedio fue de \$14.151.082 (mediana 11.410.406) y en los sensibles de \$6.838.853 (mediana \$5.185.928). Las variables asociadas a los cambios en los costos de atención fueron: perfil

de resistencia (OR: 2,8; IC 1,12-7), sexo masculino (OR: 1,6; IC 1,01-2,52), remitido de otra institución (OR: 2,66; IC 1,50-4,70), hospitalización de UCI (OR: 5,37;IC 2,05-14,07), APACHE 10 a 14 (OR: 4,13;IC 1,16-14,6), APACHE 15 a 19 (OR: 4,54;IC 1,29-15,93) y ventilación mecánica (OR: 2,62; IC 1,13-6,05).

**Conclusión:** Se encontró una diferencia significativamente alta entre los costos de atención de los episodios de bacteriemia con perfil de resistencia a carbapenémicos frente a los sensibles (sobrecosto del 45%), derivado de un mayor consumo de recursos sanitarios como dosis de antibióticos, estancias hospitalarias, nutriciones y laboratorios clínicos. Es imprescindible mejorar y reforzar el conocimiento sobre la resistencia bacteriana, uso prudente de antibióticos y preparar los recursos necesarios para solventar necesidades en medicamentos, diagnósticos y medidas de prevención.

**Palabras clave:** costos de la enfermedad, resistencia a antibióticos, bacteriemias, *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos .



# Abstract

**Background:** Bacterial infections with an antibiogram resistance profile are considered a worldwide public health problem. These infections are related to worse clinical outcomes, higher consumption of healthcare resources increasing the length of stays, absenteeism in the workplace and the economic burden that society and health system must bear. Colombia is considered endemic for infections caused by carbapenem – resistant Enterobacteriaceae, approaching 14.6% cases in intensive care units (ICU) and 13.8% in hospitalization services, generating a significant economic burden of disease for the country's health system.

**Objective:** To estimate the direct medical cost of care and the factors associated with their variation in patients with bacteremia caused by Enterobacteriaceae ((*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) with resistance and sensitivity to carbapenems in an institution of fourth level of complexity in Bogotá.

**Results:** 1.436 medical records were reviewed, 657 patients met the inclusion criteria. The resistant patients were 193 (58% men) and 464 non-resistant (50% women). The patients analyzed with a diagnosis of Enterobacterial bacteremia generated an economic burden to health system of \$ 5,904,387,006, 46% due to the treatment of patients with a carbapenem resistance. The direct medical cost of care for the bacteremia episode was \$ 8.986.890 (median \$ 6.277.106). For resistant patients the median cost was \$ 14.151.082 (median \$11.410.406) and for non-resistant was \$6.838.853 (median \$5.185.928). Variables associated with increase of medical cost were: resistance profile (OR: 2.8; IC 1.12-7), male (OR: 1.6; IC 1.01-2.52), referred from another institution (OR: 2.66; IC 1.50-4.70), ICU treatment (OR: 5.37;IC 2.05-14.07), APACHE 10 to 14 (OR: 4.13;IC 1.16-14.6), APACHE 15 to 19 (OR: 4.54;IC 1.29-15.93), mechanical ventilation (OR: 2.62; IC 1.13-6.05).

**Conclusion:** A significantly high differences was found between the cost of care for episodes of bacteremia with resistance profile to carbapenems versus non-resistant (cost increased 45%), derived from higher consumption of health resources such as doses of

antibiotics, length of stays, nutrition and clinical laboratories. It is essential to improve and reinforce knowledge about bacterial resistance and the prudent use of antibiotics.

**Keywords:** cost of illness, drug resistance, bacteremia, carbapenem – resistant Enterobacteriaceae.

# Tabla de contenido

|   |    |
|---|----|
| Resumen .....   | 7  |
| Abstract.....   | 9  |
| Lista de figuras.....   | 13 |
| Lista de tablas .....   | 14 |
| Lista de anexos .....   | 20 |
| Introducción .....  | 21 |
| Definición y formulación del problema.....  | 23 |
| 1. Planteamiento del problema .....   | 23 |
| 2. Justificación.....   | 23 |
| 3. Pregunta de investigación .....  | 25 |
| 4. Objetivos .....  | 26 |
| 4.1. Objetivo general .....   | 26 |
| 4.2. Objetivos específicos.....   | 26 |
| MARCO TEÓRICO .....   | 27 |
| 5. Marco conceptual y revisión sistemática de la literatura de enterobacterias  | 27 |
| 5.1. Familia <i>Enterobacteriaceae</i> : identificación y taxonomía.....  | 27 |
| 5.2. Impacto clínico de las infecciones causadas por enterobacterias ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. aerogenes</i> y <i>E. cloacae</i> ). ..... | 34 |
| 5.3. Mecanismos de resistencia a antibióticos en enterobacterias .....  | 36 |
| 5.4. Métodos de identificación y tipificación de <i>Enterobacteriaceae</i> .....  | 38 |
| 5.5. Tratamiento de infecciones generadas por <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos .....  | 40 |
| 5.6. Epidemiología de <i>Enterobacteriaceae</i> con perfil de resistencia a carbapenémicos .....  | 44 |
| 6. Evaluaciones económicas en salud y costos de la enfermedad:.....   | 49 |
| 6.1. Costos derivados de la atención de infecciones por microorganismos con perfil de resistencia a antibióticos (Gram negativos).....                          | 52 |
| Metodología .....   | 61 |
| 7. Diseño metodológico .....  | 61 |
| 8. Universo, población y muestra .....  | 61 |
| 9. Criterios de inclusión y exclusión .....   | 62 |
| 10. Definición de casos y controles.....  | 62 |

|   |     |
|---|-----|
| 11. Variables .....   | 63  |
| 11.1. Variable dependiente: .....   | 63  |
| 11.2. Variables independientes: .....   | 63  |
| 12. Recolección de la información .....   | 64  |
| 13. Estimación de uso de recursos y los costos médicos derivados de la atención .....   | 65  |
| 13.1. Medicamentos: .....   | 66  |
| 13.2. Procedimientos, laboratorios clínicos, consultas, estancia hospitalaria y consumo de oxígeno medicinal: .....   | 66  |
| 14. Análisis estadístico y reporte de resultados .....  | 67  |
| 15. Consideraciones éticas .....  | 68  |
| 16. Fuentes de financiamiento .....   | 68  |
| 17. Conflicto de intereses .....  | 68  |
| Resultados .....  | 69  |
| 18. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnósticos de bacteriemias causadas por enterobacterias: .....                                   | 69  |
| 19. Consumo de recursos de salud durante el episodio de bacteriemia .....   | 77  |
| 20. Costos directos médicos asociados a la atención de episodios de bacteriemias causadas por <i>Enterobacteriaceae</i> con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos ..... | 79  |
| 18.1 Costos totales .....   | 79  |
| 18.2. Comparación de costos de los pacientes con bacteriemias por <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos frente a los sensibles a carbapenémicos. ....                  | 80  |
| 18.3. Análisis bivariado .....  | 84  |
| 18.4. Modelo de regresión logística .....   | 85  |
| Discusión .....   | 86  |
| 19. Consideraciones generales .....   | 86  |
| 19.1. Estimación de costos directos de atención .....   | 87  |
| 19.2. Factores que se asociaron a los cambios en los costos directos de atención .....  | 91  |
| 19.3. Limitaciones y fortalezas .....   | 94  |
| Conclusión .....  | 96  |
| Recomendaciones .....   | 97  |
| Bibliografía .....  | 99  |
| Anexo 1. Formato de recolección de datos .....  | 132 |
| Anexo 2. Costos médicos directo bajo escenarios ISS + 50% e ISS +70% .....  | 134 |
| Anexo 3. Análisis de sensibilidad .....   | 137 |

# Lista de figuras

**Ilustración 1. Estructura celular de enterobacterias (Tomado de: <https://www.memorangapp.com/flashcards/22443/Enterobacteriaceae+%0Band+other+gram+negative+bacilli/>) ..... ¡Error! Marcador no definido.**

**[Ilustración 2. Factores de virulencia en cepas clásicas e hipervirulentas de \*Klebsiella pneumoniae\*. Tomado de: <https://mibr.asm.org/content/80/3/629/F1>](#) ..... ¡Error! Marcador no definido.**

**Ilustración 3. Distribución de enzimas con actividad carbapenemasa en el mundo<sup>45</sup>**

**Ilustración 4. Distribución de carbapenemasas circulantes en Colombia 2012- 2016 (13)..... ¡Error! Marcador no definido.**

**Ilustración 5. Ciudades y departamentos con mayor porcentaje Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos a nivel nacional en el periodo 2012-2016. .... 48**

## Lista de tablas

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabla 1. Enterobacteriales de importancia clínica .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>Tabla 2. Clasificación de carbapenemasas Bush (Modificado) (28) .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>Tabla 3. Puntos de corte establecidos por CLSI para determinar resistencia en Enterobacteriaceae a carbapenémicos 2020 (44). .....</b>                       | <b>39</b> |
| <b>Tabla 4. Métodos de detección específica de enzimas con acción carbapenemasas. ....</b>  | <b>40</b> |
| <b>Tabla 5. Perfil de resistencia a carbapenémicos en Unidades de Cuidado Intensivo 2012-2016 (13).....</b>   | <b>46</b> |
| <b>Tabla 6. Perfil de resistencia a carbapenémicos en servicios de hospitalización 2012-2016 (13).....</b>  | <b>46</b> |
| <b>Tabla 7. Perspectiva y tipo de costos analizados en estudios de costo enfermedad y evaluaciones económicas en salud (Modificado de Luce, B.R.) (74).....</b> | <b>50</b> |
| <b>Tabla 8. Revisión de bibliografía del análisis de costo de las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes en comparación con sensibles.....</b>       | <b>54</b> |
| <b>Tabla 9. Grupos de edad en pacientes con bacteriemias por enterobacterias con perfil de resistencia o sensibilidad a carbapenémicos .....</b>                | <b>70</b> |
| <b>Tabla 10. Comorbilidades de los pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos .....</b>        | <b>71</b> |
| <b>Tabla 11. Pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico durante el episodio de bacteremia por Enterobacteriaceae .....</b>                            | <b>73</b> |
| <b>Tabla 12. Foco de la bacteriemia por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.....</b>                                   | <b>74</b> |
| <b>Tabla 13. Especie de Enterobacteriaceae aislada en hemocultivos .....</b>  | <b>75</b> |
| <b>Tabla 14. Consumo de recursos en unidades durante periodo de bacteriemia .....</b>   | <b>77</b> |
| <b>Tabla 15. Costo total de la atención del episodio de bacteriemia causada por Enterobacteriaceae .....</b>  | <b>80</b> |
| <b>Tabla 16. Costo del episodio de bacteriemia causada por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibilidad .....</b>                                | <b>81</b> |
| <b>Tabla 17. Costo total del episodio de bacteriemia según microorganismo aislado</b>   | <b>82</b> |
| <b>Tabla 18. Costo total del episodio de bacteriemia según grupo etario .....</b>   | <b>83</b> |
| <b>Tabla 19. Costo total del episodio de bacteriemia según género .....</b>   | <b>83</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tabla 20. Variables del estudio .....</b>   | <b>113</b> |
| <b>Tabla 21. Proceso para el cálculo de costo de medicamentos de acuerdo con reporte SISMED 2018 .....</b>   | <b>115</b> |
| <b>Tabla 22. Cálculo de costos de consumo de oxígeno y soporte ventilatorio .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>Tabla 23. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia causada por Enterobacteriaceae.....</b>                                       | <b>116</b> |
| <b>Tabla 25.Frecuencias de APACHE agrupados en los pacientes con bacteriemias con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.....</b>   | <b>118</b> |
| <b>Tabla 26. Tiempo transcurrido en horas para la toma de hemocultivos a partir de la indicación medica .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>Tabla 27. Tiempo transcurrido para el reporte oficial del hemocultivo y antibiograma .....</b>  | <b>119</b> |
| <b>Tabla 28. Pacientes diagnosticados con sepsis y sus complicaciones derivadas</b>  | <b>119</b> |
| <b>Tabla 29. Terapia antibiótica empírica administrada a los pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae con perfiles de resistencia y susceptibilidad a carbapenémicos.....</b>                 | <b>119</b> |
| <b>Tabla 30. Terapia antibiótica dirigida según antibiograma administrada a los pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae con perfiles de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.....</b> | <b>119</b> |
| <b>Tabla 31. Perfil de resistencia y sensibilidad en el grupo caso y control según reporte oficial de antibiograma .....</b>   | <b>120</b> |
| <b>Tabla 32. Tratamiento antibiótico empírico administrado .....</b>   | <b>120</b> |
| <b>Tabla 33.Tratamiento antibiótico dirigido según antibiograma administrado .....</b>   | <b>121</b> |
| <b>Tabla 34. Tratamiento antibiótico dirigido según antibiograma en el grupo caso .</b>  | <b>121</b> |
| <b>Tabla 35. Costos unitarios de los recursos evaluados bajo el escenario ISS + 30% .....</b>  | <b>122</b> |
| <b>Tabla 36.Precio de medicamentos obtenidos de base de datos SISMED .....</b>   | <b>123</b> |
| <b>Tabla 37. Costo promedio total de la atención de los pacientes durante el episodio de bacteriemia por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia a carbapenémicos .....</b>                       | <b>124</b> |
| <b>Tabla 38. Costo promedio total de la atención de los pacientes durante el episodio de bacteriemia por Enterobacteriaceae con perfil de sensibilidad a carbapenémicos .....</b>                      | <b>125</b> |

---

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tabla 39. Porcentaje de participación en los costos totales de atención de los pacientes en el periodo de bacteriemia por Enterobacteriaceae.....</b>               | <b>126</b> |
| <b>Tabla 40. Porcentaje del costo de acuerdo con cada recurso consumido por pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae sensibles a carbapenémicos .....</b>     | <b>127</b> |
| <b>Tabla 41. Costo total de la atención del episodio de la bacteriemia de acuerdo con el microorganismo aislado y su perfil de sensibilidad a carbapenémicos .....</b> | <b>127</b> |
| <b>Tabla 42. Análisis bivariado (Odds Ratio) y modelo de regresión logística.....</b>  | <b>128</b> |
| <b>Tabla 43. Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por Enterobacteriaceae bajo el escenario de ISS + 50%.....</b>                                      | <b>134</b> |
| <b>Tabla 44. Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por Enterobacteriaceae bajo el escenario de ISS + 70%.....</b>                                      | <b>135</b> |
| <b>Tabla 45. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 30%.....</b>   | <b>137</b> |
| <b>Tabla 46. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 50%.....</b>   | <b>138</b> |
| <b>Tabla 47. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 70%.....</b>   | <b>138</b> |



# Lista de figuras

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figura 1. Distribución de sexo en los pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae .....</b>  | <b>70</b> |
| <b>Figura 2. Dias de estancia (mediana) por servicios, ingreso y duración del episodio de bacteriemia causada por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.....</b> | <b>71</b> |
| <b>Figura 3. Tiempo transcurrido para la toma del hemocultivo a partir de la orden médica.....</b>  | <b>72</b> |
| <b>Figura 4. Tiempo transcurrido para el reporte oficial del hemocultivo a partir de la toma .....</b>  | <b>73</b> |
| <b>Figura 5. Adquisición de la bacteriemia por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos .....</b>   | <b>74</b> |
| <b>Figura 6. Tratamiento empírico administrado para bacteriemias ocasionadas por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibles .....</b>   | <b>76</b> |
| <b>Figura 7. Porcentaje de participación de recursos en los costos totales de la hospitalización del episodio de bacteriemia .....</b>  | <b>79</b> |

## Lista de abreviaturas

|            |  |
|------------|--|
| A/B        | Antibiótico  |
| APACHE II  | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation               |
| BLEE       | Betalactamasa de espectro extendido                          |
| CIMED      | Centro de Investigaciones Méderi                             |
| CLSI       | Clinical and Laboratory Standards Institute                  |
| CMI        | Concentración Mínima Inhibitoria                             |
| CRE        | <i>Carbapenem - Resistant Enterobacteriaceae</i>             |
| EAPB       | Entidades Administradoras de Planes de Beneficio             |
| EDTA       | Acido etilendiaminotetraacético                              |
| FDA        | Food and Drug Administration                                 |
| G + C      | Guanina + citosina   |
| GES        | <i>Guiana extended spectrum b-lactamase</i>                  |
| GIM        | <i>German imipenase</i>                                      |
| HUM        | Hospital Universitario Mayor                                 |
| IAAS       | Infecciones Asociadas a la Atención en Salud                 |
| IC         | Intervalo de confianza                                       |
| IMI        | <i>Imipenem hydrolysing b-lactamase</i>                      |
| IMP        | <i>Active imipenem</i>                                       |
| INS        | Instituto Nacional de Salud                                  |
| ISS        | Instituto de Seguros Sociales                                |
| IVU        | Infección de vías urinarias                                  |
| KPC        | <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>                   |
| MALDI -TOF | Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight |
| NDM        | <i>New Delhi metallo betalactamase</i>                       |
| NMC        | <i>Not metalloenzyme carbapenemase</i>                       |
| OMS        | Organización Mundial de la salud                             |
| OR         | Odss Ratio   |
| OXA        | Betalactamasa tipo OXA                                       |
| qPCR       | Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real           |

|        |  |
|--------|--|
| SARM   | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina |
| SASM   | <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilina   |
| SISMED | Sistema de Información de Precios de Medicamentos  |
| SME    | <i>Serratia marcescens</i> enzyme                  |
| SOAT   | Seguro Obligatorio de Accidentes de Transito       |
| SPM    | <i>Sao Paulo metallo beta lactamase</i>            |
| UCI    | Unidad de Cuidado Intensivo                        |
| VIM    | <i>Verona intron encoded metallo</i>               |

## Lista de anexos

|   |            |
|---|------------|
| <b>Anexo 1. Formato de recolección de datos .....</b>                             | <b>132</b> |
| <b>Anexo 2. Costos médicos directo bajo escenarios ISS + 50% e ISS +70% .....</b> | <b>134</b> |
| <b>Anexo 3. Análisis de sensibilidad .....</b>                                    | <b>137</b> |

## Introducción

La resistencia bacteriana se considera actualmente como una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial, pues la escasez de tratamientos antibióticos para el manejo de infecciones por microorganismo multirresistentes generara un aumento en las muertes para el año 2050 (1). Aunque la resistencia bacteriana es un fenómeno natural en las bacterias y se encuentra determinada por la genética de la especie (2), la aparición de mecanismos resistencia adquirida a antibióticos adquirida a través del tiempo y su rápida diseminación a nivel mundial la ha colocado dentro de las prioridades de la OMS, emitiendo así una alerta en el año 2017 que posicionaba a las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos dentro de microorganismos de interés crítico para la implementación de medidas de prevención y la creación de nuevos tratamientos antibióticos (3).

En Colombia, la aparición de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias data del año 2005, diseminándose rápidamente en el territorio y ocasionando que para 2012 se considerara el territorio nacional como país endémico para la adquisición de infecciones generadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (4).

Las infecciones generadas por enterobacterias con perfil de resistencia a carbapenémicos están fuertemente relacionadas con peores desenlaces clínico, alta morbimortalidad, estancias hospitalarias prolongadas generando un alto consumo de recursos de salud, los cuales pueden ser escasos) y por ende un aumento en los costos de atención médica a los pacientes afectados (5). Es por ello por lo que es importante que se realicen estudios que estimen los costos derivados de la atención de estas infecciones, que permitan conocer la carga que generan al sistema y así tomar las medidas necesarias para su prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

En Colombia, al realizar una búsqueda de estudios que analizaran desde el punto de vista económico la resistencia bacteriana, se encontraron análisis en *Acinetobacter baumannii* multirresistente en unidades de cuidado intensivo (6), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (7) y *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos (quienes analizan dos variables económicas siendo estancia hospitalaria y antibióticos) (8), costos médicos directos de infecciones en tracto urinario por Gram negativos resistentes a betalactámicos (9) encontrándose un vacío en el conocimiento desde una perspectiva del sistema de salud

y la sociedad de los costos derivados de la atención de infecciones ocasionadas por enterobacterias con perfil de resistencia a carbapenémicos.

Por este motivo, se decidió estimar los costos médicos directos derivados de la atención de bacteriemias por enterobacterias con perfil de resistencia y sensibilidad, a través de un estudio de análisis de costo de la enfermedad, utilizando la técnica de micro costeo y la perspectiva de tercer pagador. Además de identificar las variables relacionadas con la variación de los costos (comorbilidades, puntuación de escalas como Charlson y APACHE II, factores de riesgo, entre otros) mediante un estudio de casos y controles. Este trabajo generó evidencia para fortalecer las decisiones en la prevención de infecciones y tratamientos oportunos que disminuyan complicaciones, mortalidad y el aumento de consumo de recursos en salud.

# Definición y formulación del problema

## 1. Planteamiento del problema

La aparición y diseminación de mecanismos de resistencia a antimicrobianos se considera un problema de salud pública de interés crítico por múltiples organizaciones y entidades a nivel mundial (10). Esta situación generó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017 emitiera una alerta que contiene el listado de patógenos prioritarios que han demostrado un aumento en los mecanismos de resistencia a terapia antimicrobianas. Entre estos patógenos se encuentran las enterobacterias resistentes a carbapenémicos que amenazan la salud humana, instando a los gobiernos, organizaciones científicas y casas farmacéuticas a trabajar de forma conjunta para crear propuestas que permitan enfrentar la emergencia, mediante la investigación científica y la financiación del descubrimiento y producción de nuevos agentes terapéuticos (3,11).

El aumento de estas infecciones a nivel mundial ha ocasionado un impacto clínico y económico en las sociedades afectadas, el cual, a pesar de múltiples investigaciones que se han desarrollado en las últimas décadas, todavía presenta vacíos en su conocimiento y comprensión de la situación. Es por ello por lo que resulta indispensable plantear nuevas líneas de investigación para reforzar el conocimiento, la reducción de la incidencia a través de medidas preventivas eficaces, el uso óptimo de terapias antimicrobianas y métodos de diagnóstico rápidos. Todas estas intervenciones serán encaminadas a la prevención y tratamiento para disminuir las complicaciones asociadas a esta problemática, reduciendo así su carga sanitaria y económica en las sociedades (12).

## 2. Justificación

La resistencia a la terapia antimicrobiana se considera como un problema de interés crítico a nivel nacional e internacional. En Colombia, desde 2012 el Instituto Nacional de Salud (INS) generó la circular donde se clasifica al país como endémico para enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) a partir de datos suministrados por el sistema de

vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias (13), ocasionando que se reduzcan cada vez más las opciones de tratamiento. Lo anterior, genera consecuencias directas a los pacientes como mayor morbimortalidad, aumento en las estancias hospitalarias, alteración en la atención segura del paciente, además de implicaciones de otros sectores como el económico por el incremento de los costos del tratamiento y la pérdida de productividad de las personas a causa de la enfermedad (12).

Para 2016, el Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) del INS realizó la publicación de los resultados del seguimiento epidemiológico de resistencia bacteriana en infecciones asociadas a la atención en salud en el periodo comprendido entre 2012-2016 (14). En esta publicación, se destaca el aumento en los porcentajes de resistencia a carbapenémicos en los servicios de UCI y hospitalización en el país, alcanzando cifras de un 14,7% y 13,8% respectivamente, reconociendo que esta resistencia tiene cifras más altas en comparación con las nacionales en departamentos como Bogotá D.C., Santander y Meta. A nivel microbiológico, se encontró que las bacterias con mayor frecuencia de identificación en estas infecciones en el país son *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*, generando así un primer esbozo del panorama al cual el sistema sanitario del país se está enfrentando.

Al realizar una revisión sistemática de publicaciones relacionadas al impacto económico que estas infecciones generan al sistema de salud se encontraron publicaciones limitadas a algunos tipos de bacterias como *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en pacientes con bacteriemia (15) e infecciones por *Acinetobacter baumannii* (6) con perfil de resistencia en UCI, reportando que generan un sobre costo asociado a la resistencia entre 30-70% en comparación con infecciones ocasionadas por los mismos microorganismos sensibles a antibióticos. De igual forma las familias se ven obligadas a utilizar aproximadamente un 30% de los ingresos del hogar durante el episodio de la infección en los pacientes afectados.

A pesar de estos estudios, en Colombia se sigue observando una limitación en el conocimiento de otros microorganismos de gran importancia clínica como lo son las *Enterobacteriales* con perfil de resistencia a carbapenémicos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este trabajo buscó conocer los costos directos médicos que la atención a las bacteriemias causadas por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*,



*K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos generan al sistema de salud colombiano. Además, buscó establecer qué variables se asocian a la variación de los costos. A continuación, se listan las razones por las cuales este tipo de estudios son importantes:

- Permiten determinar los costos asociados a la atención de infecciones por microorganismos resistentes.
- Permiten determinar qué factores clínicos y de la atención de los pacientes están asociados a la variación de los costos.
- Permite diseñar políticas de vigilancia, control y educación para prevenir y contener la diseminación de la resistencia bacteriana mediante medidas de prevención y el uso adecuado de antibióticos. Estas políticas se encuentran reflejadas en el Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos, liderado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (16).
- Llenar vacíos de conocimiento en el mundo frente a los costos médicos directos de la atención de infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en el mundo.
- Brindan un panorama de la resistencia en enterobacterias a carbapenémicos en el país.

### 3. Pregunta de investigación

El aumento de la diseminación de resistencia bacteriana en Colombia se encuentra entre un 13,8% y un 14,7% en servicios de UCI y hospitalización, la determinación de ser un territorio endémico para la aparición de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, las complicaciones clínicas derivadas de estas y su impacto en diversos sectores como en el sostenimiento del sistema de salud ha hecho que este trabajo quiera conocer *¿Cuáles son los costos médicos directos y los factores asociados a la variación de los costos en la atención del episodio de bacteriemias causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos?*

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Estimar los costos directos médicos de la atención y los factores asociados a su variación en pacientes con bacteriemias causadas por Enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos en una institución de cuarto nivel de complejidad en Bogotá D.C., en el periodo 2015 a 2017.

### 4.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.
- Describir la frecuencia de uso de servicios relacionados con la atención de los episodios de bacteriemia causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.
- Estimar los costos directos médicos derivados de la atención de los episodios de bacteriemias causadas por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.
- Identificar los factores asociados a la variación de los costos de la atención de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.

## MARCO TEÓRICO

### 5. Marco conceptual y revisión sistemática de la literatura de enterobacterias

#### 5.1. Familia *Enterobacteriaceae*: identificación y taxonomía

La familia *Enterobacteriaceae* (perteneciente al orden *Enterobacterales*) está conformada por 6 géneros (*Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Shigella*), cada uno con sus respectivas características. Este cambio de nomenclatura surgió en el año 2016, tras un análisis genómico del orden *Enterobacteriales*, cambiando la nomenclatura de *Enterobacteriales* a *Enterobacterales*. Este nuevo orden está conformado por siete familias que son *Enterobacteriaceae*, *Erwinaceae*, *Pectobacteriaceae*, *Yersiniaceae*, *Hafniaceae*, *Morganellaceae* y *Budviciaceae* (17,18).

Las especies pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* son de la clase *Gamma proteobacteria* (17), son bacilos Gram negativos, anaerobios facultativos, sin capacidad de formación de esporas. Tienen movilidad reducida, la cual se encuentra dependiente a fimbrias o pili que también se comportan como reservorios de material genético. Son catalasa positivos, oxidasa negativos, productoras de ácido a partir de fermentación de glucosa y reductoras de nitrato a nitrito (19).

Su importancia no solo radica en la capacidad patógena para humanos, sino también en su capacidad de invadir y destruir cultivos de caña de azúcar y piña ocasionando grandes pérdidas económicas en el sector productivo de alimentos (20). A nivel veterinario generan infecciones en diferentes especies como equinos, caprinos, bovinos, aves de corral y peces. Sin embargo, en saneamiento básico se considera como un indicador de calidad y sanidad en alimentos y aguas destinadas para consumo humano, denominándose coliformes (21).

En el humano, las *Enterobacterales* se pueden clasificar en dos grupos, patógenas y las patógenas oportunistas (las cuales solo generan infección en casos especiales como estados de inmunosupresión). La relación entre huésped y patógeno está condicionada

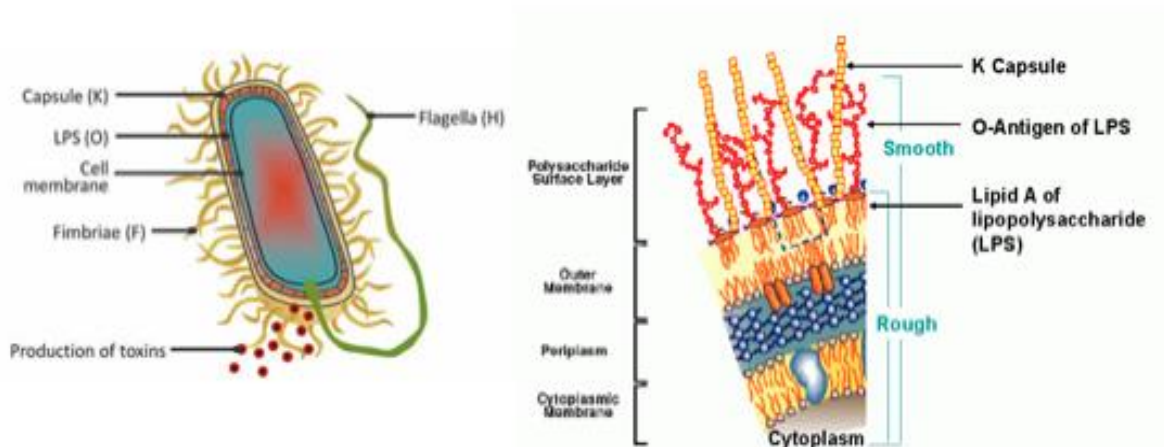
por el sistema inmune del huésped y los factores de virulencia de la bacteria, ocasionando infecciones como bacteriemias, en el tracto respiratorio, meningitis, infección de tejidos blandos (estando presentes en heridas y quemaduras), infecciones del tracto urinario y gastrointestinales (20). Sin embargo, es importante reconocer que al estar presentes en la microbiota del cuerpo humano son consideradas como medios de protección frente a otros patógenos evitando así la colonización y posterior infección a través de la formación de barreras en tejidos y la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria en el huésped (22).

**Tabla 1. Enterobacteriales de importancia clínica**

| Género              | Especie   |
|---------------------|---|
| <i>Escherichia</i>  | <i>coli, alberti, alvei</i>                         |
| <i>Klebsiella</i>   | <i>pneumoniae, oxytoca, granulomatis, aerogenes</i> |
| <i>Salmonella</i>   | <i>choleraesuis</i>                                 |
| <i>Enterobacter</i> | <i>cloacae, agglomerans, gergoviae, sakazakii</i>   |
| <i>Serratia</i>     | <i>marcescens</i>                                   |
| <i>Hafnia</i>       | <i>alves</i>  |
| <i>Citrobacter</i>  | <i>freundii, amalonaticus, diversus</i>             |
| <i>Yersinia</i>     | <i>pestis, enterocolitica, pseudotuberculosis</i>   |
| <i>Proteus</i>      | <i>mirabilis, vulgaris</i>                          |
| <i>Providencia</i>  | <i>rettgeri, stuartii</i>                           |
| <i>Morganella</i>   | <i>morganii</i>                                     |
| <i>Shigella</i>     | <i>dysenteriae, flexneri, sonnei, boydii</i>        |
| <i>Plesiomonas</i>  | <i>shigelloides</i>                                 |
| <i>Edwardsiella</i> | <i>tarda</i>  |
| <i>Ewingella</i>    | <i>americana</i>                                    |

Su genoma está compuesto por un único cromosoma que según la especie varía en tamaño. Su aislamiento se puede realizar en agar sangre o chocolate en temperaturas entre 35°C y 37°C, sin embargo, las especies de importancia clínica se pueden cultivar en medios más selectivos como agar MacConkey, agar eosina azul de metileno y cultivos enriquecidos con selenita (20).

**Ilustración 1. Estructura celular de enterobacterias** (Tomado de: <https://www.memorangapp.com/flashcards/22443/Enterobacteriaceae+%0Band+other+gram+negative+bacilli/>)



La estructura celular de las *Enterobacteriaceae* está conformada por (20):

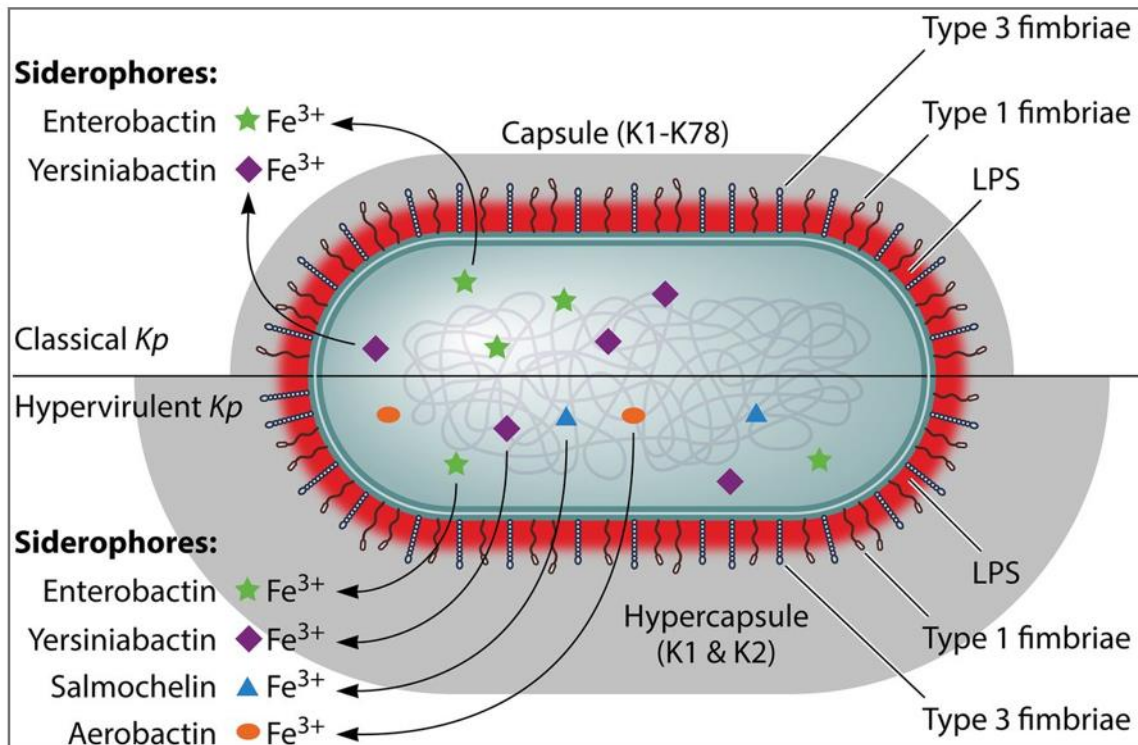
- Protoplasma o citoplasma bacteriano: se encuentra el material genético, nucleóide, moléculas de nutrición y desecho, plásmidos y ribosomas primitivos.
- Membrana plasmática: Limita con el protoplasma de la bacteria y está compuesta por una bicapa fosfolipídica.
- Peptidoglicano: capa que le confiere a la bacteria forma y rigidez, siendo delgada en las bacterias Gram negativas. Conformada por amino azúcares.
- Periplasma: se encuentra entre la membrana plasmática y la membrana externa, formada por polisacáridos y polipéptidos.
- Membrana externa: es la capa más externa de la bacteria, tiene una estructura trilaminar. Cumple funciones de protección contra fagocitosis y protección del medio externo, además cuentan con lipopolisacáridos y endotoxinas, los cuales son considerados como factores de virulencia (23).
- Cápsula: se observa únicamente en algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, compuesta por polisacáridos que cumple funciones de protección contra fagocitosis, además, permite adherencia a superficies y membranas. También tiene la capacidad de producir antígenos.

- Pili o fimbrias: conformado por proteínas que surgen de la membrana bacteriana que tiene como función una movilidad limitada, adherencia a superficies y tejidos, además de procesos de conjugación bacteriana.

La membrana externa en las bacterias Gram negativas les brinda el rol crucial de protección frente al exterior sin comprometer el intercambio de moléculas que son esenciales para la subsistencia de la bacteria. Sus componentes como la bicapa fosfolipídica y las porinas, permiten que se comporten como una barrera protectora y a la vez como canales selectivos de ciertas moléculas. En esta membrana, también se encuentran determinantes antigénicos que están implicados en la patogénesis que la bacteria puede generar en los humanos como lo son:

- Adhesinas: permiten la adhesión a las membranas de las células de la mucosa y epiteliales. Se considera que cumple con el paso más importante para colonizar e infectar los tejidos, esto se logra a través de hemaglutininas que se encuentran en las fimbrias como la hemaglutinina por D-manosa y hemaglutinina manosa resistente. Otras adhesinas presentes en la membrana externa de enterobacterias son la CF29K, KPF-28 que además de adherencia participa en los mecanismos de resistencia a cefalosporinas y producción de betalactamasas.
- Sideróforos: permiten a través de enterobactinas y aerobactinas la captación de moléculas de hierro que es vital para el crecimiento de las bacterias, lo que relaciona la hemocromatosis con la virulencia de las bacterias.
- Polisacáridos de la cápsula: presente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, se conocen 77 antígenos de polisacáridos que le brinda protección frente a fagocitosis, opsonización por parte de neutrófilos y la modulación del complemento C3.
- Lipolisacáridos: son moléculas compuestas por lípido A que le brindan a la bacteria diversidad de antígenos en la membrana externa. Tiene como función proteger la bacteria del proceso de muerte mediado por complemento, además de generar daños tisulares por producción de complejos tóxicos (24).

Ilustración 2. Factores de virulencia en cepas clásicas e hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*.  
Tomado de: <https://mibr.asm.org/content/80/3/629/F1>



Es importante resaltar que, para el desarrollo de esta tesis, se seleccionaron cuatro especies de la familia *Enterobacteriaceae*, esta selección está basada en el informe de Resultados del programa de Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) del INS, donde se evidencia que los microorganismos con más frecuencia en los aislamientos de estas infecciones están *Klebsiella pneumoniae* (presente en 771 aislamientos), *Enterobacter cloacae* (239 aislamientos) y *Escherichia coli* (158 aislamientos) (14). La selección de *Klebsiella aerogenes* se realiza por sugerencia del programa de Vigilancia y Epidemiología de la institución.

Por ello a continuación se realizará una revisión bibliográfica de cada especie.

### 5.1.1. Características del género *Klebsiella pneumoniae* spp

Bacilos rectos de 0.3 a 1.0  $\mu\text{m}$  que se encuentran comúnmente de forma individual o en parejas que forman cadenas cortas rodeadas de cápsula mucoide que les da aspecto

pegajoso. Son inmóviles, anaerobias facultativas, algunas cepas poseen fimbrias lo que les permite una movilidad ilimitada. Habita en diversos ambientes como tierra, vegetación y agua, participando en procesos bioquímicos y geoquímicos como fijadoras de nitrógeno en algunas raíces vegetales. En el humano tienen una fuerte relación establecida en la microbiota (presencia asintomática en intestino, piel y boca) y de igual forma como causa de enfermedades infecciosas.

Crece en casi todos los medios de cultivo no diferenciales como agar nutritivo, agar tripticasa de soya, agar púrpura de bromocresol y agar sangre. También crece en medios selectivos como lo son agar MacConkey, agar Drigalsky, agar eosina azul de metileno y agar azul de bromotimol. Son lactosa positiva y tienen reacción a oxidación de glucosa, test de hidrogenasa y ureasa. Se caracteriza por presentar factores de virulencia anteriormente citados en el capítulo de la familia *Enterobacteriaceae*.

### **5.1.2. Características de la especie *Escherichia coli*:**

Aislada por primera vez en las heces de un niño en 1885 en Australia por el pediatra Theodor Escherich. Es un bacilo de 1 a 3  $\mu\text{m}$  de largo y 0.5  $\mu\text{m}$  de diámetro. Es no formador de esporas, con leve motilidad en ambientes acuados gracias al flagelo que posee. Tiene similitud con *K. pneumoniae* respecto a la gran variedad de antígenos de superficie (O y K) y en el flagelo (H). Es positiva para la prueba bioquímica de rojo metilo y negativo para test de oxidasa, citrato, ureasa y sulfuro de hidrógeno. El test de fermentación de lactosa es el primer indicador para diferencia de *Salmonella* y *Shigella* (20).

Tienen la capacidad de crecer a temperaturas entre 15°C a 48°C y pH entre 5.5 a 8, con mejor crecimiento en pH neutros, sin embargo, se ha encontrado que tiene la capacidad de sobrevivir a pH de 2 facilitando la supervivencia en el ácido estomacal y migrar a intestino para ser enteropatógeno. Esta especie tiene una variedad de patotipos con diversos mecanismos patógenos (25):

- *E. coli* enterotoxígena: agente causal de enfermedades diarreicas agudas en niños menores de cinco años. Cuenta con diversos mecanismos de colonización y antígenos de superficie que permiten la adhesión a enterocitos, además de producción de entero toxígenas que generan alta secreción de electrolitos.



- *E. coli* enteropatogénica: agente causal de gastroenteritis en niños menores de dos años produciendo brotes epidémicos en sitios como guarderías y colegios. Sus cepas se clasifican en cepas típicas y atípicas, diferenciadas por la presencia de un plásmido de virulencia que es un factor de adherencia. Su mecanismo de acción patogénica es la alteración de la absorción de nutrientes y la secreción masiva de electrolitos.
- *E. coli* enterohemorrágica: secretan toxinas *Shiga-like* que causan diarreas con posteriores ulceraciones en el lumen intestinal, generando el síndrome urémico hemolítico.
- *E. coli* enteroagregativa: no tiene toxinas que generan daños a los enterocitos, pero si la capacidad de agregarse como ladrillo apilados gracias a la adherencia agregativa de la fimbria, sin embargo, se han reconocido toxinas las cuales aún no han sido descritas.
- *E. coli* enteroinvasiva: ingresan al epitelio intestinal por medio de adhesinas, induciendo a la apoptosis de enterocitos mediante caspasa -1, destruyendo las células de las capas superficiales y el posterior ingreso de bacterias a las células más profundas.
- *E. coli* causante de infecciones extraintestinales: conocidas como *E. coli* asociada a meningitis y *E. coli* uropatógena.

### **5.1.3. Características de la especie *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes* (*Klebsiella aerogenes*):**

Género propuesto en 1960 por Hormaeche y Edwards, el cual era catalogado como *Aerogenes* o *Bacillus*. Sin embargo, sus primeras especies como *Bacterium cloacae* fueron identificadas desde 1890. En 1955, Moller a través de pruebas bioquímicas como la arginina positiva separó el género *Cloacae* y *Klebsiella*, la cual es negativa para esta prueba(19). Tomaron su clasificación como *Enterobacter* en 1960 para evitar confusiones con la reclasificación del género *Klebsiella*, ya que *E. aerogenes* es un 55% más cercana a *K. pneumoniae* que *E. cloacae*. En 2017, se reconoce de nuevo a *Klebsiella aerogenes*

dentro del género gracias a una similitud de un 54,8% del contenido de G+C en el genoma de la bacteria (26).

Se encuentran en diversos ambientes como agua, aguas residuales, plantas y suelos. Se reconoce que este género es emergente en infecciones en el humano, adquiriendo gran importancia en infecciones asociadas al cuidado de la salud como infecciones del tracto urinario y bacteriemias.

Esta bacteria puede sobrevivir en agua, aguas residuales, suelo, carne, ambientes hospitalarios, piel y el tracto intestinal de humanos y animales. Desde 1966 se han reportado infecciones asociadas al cuidado de la salud causadas por *E. cloacae* en diversos hospitales de Estados Unidos y en 1965 se conoce la primera bacteriemia causada por esta bacteria. Se conoce que estas infecciones pueden estar ocasionadas por la inadecuada higienización de manos y las infecciones cruzadas entre pacientes, encontrándose en 1975 resistencia a gentamicina. Tiene gran facilidad para colonizar elementos del hospital como monitores, bandejas y equipos de hemodiálisis gracias a su resistencia a agentes desinfectantes y antimicrobianos (19,20).

Este género de *Enterobacteriaceae* cuenta con diversos mecanismos en la patogénesis en los humanos infectados como adhesinas, fimbrias que producen hemaglutininas y adhesinas, proteínas de membrana externa para la invasión de tejidos y sideróforos para la importación de moléculas de hierro para su metabolismo (19,27).

## **5.2. Impacto clínico de las infecciones causadas por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*).**

La importancia clínica de los géneros *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* está dada por su relación como agente causal de infecciones en el humano en el tracto urinario, respiratorio, de sitio operatorio, torrente sanguíneo, intrabdominales, del sistema nervioso, tejidos blandos y la colonización de dispositivos médicos invasivos, presentándose en ámbitos comunitarios y clínicos (28). Estas infecciones pueden desencadenar en pronósticos sombríos si presentan mecanismos de resistencia a agentes

terapéuticos, los cuales han ido en aumento al aislarse cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas (29). Esta situación ha generado que se considere como un problema grave de salud pública a nivel mundial (30), ya que las opciones de tratamiento cada vez son más limitadas y existe una escasa producción de nuevos agentes terapéuticos que tengan la capacidad de tratar este tipo de infecciones.

Las infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos están relacionadas con brotes gracias a diseminación de clones y plásmidos. De acuerdo con la enzima que expresa puede incidir en la reducción de la eficacia de algunos tratamientos (requieren de polimixinas, aminoglucósidos, fosfomicina y tigeciclina), además de llegar a ser pan resistentes (31).

Dentro de las infecciones causadas por *Enterobacteriaceae*, la bacteriemia representa la falla de la defensa del hospedero frente a microorganismos invasores ya sean de focos primarios o secundarios (32) y se considera una de las patologías que generan mayor preocupación en el ámbito hospitalario gracias a la presencia de diversos perfiles de resistencia que dificultan su tratamiento, las cuales están relacionadas con la prolongación de la estancia hospitalaria, costos y morbimortalidad en la población afectada en comparación con cepas sensibles a antibióticos(29). Esta infección se puede definir como el aislamiento de al menos un microorganismo en muestras de sangre con signos y síntomas como fiebre, escalofríos y leucocitosis con o sin un aparente foco de infección claro (30).

La respuesta del huésped contra el microorganismo determinará el desarrollo de la bacteriemia, la cual si no es modulada estará afectando otros órganos distintos al del foco original, ocasionando una respuesta desmedida y excesiva iniciándose la fase de sepsis y choque séptico, generando un peligro para la homeostasis del paciente afectado. Estas complicaciones son secundarias a un manejo no satisfactorio de la infección inicial. En esta fase participan la liberación desequilibrada de factores de mediadores inflamatorios, vasodilatación sistémica, fenómenos de hipercoagulabilidad e hipoperfusión con una disfunción multiorgánica que ocasiona un aumento de la probabilidad de mortalidad en el paciente (33).

A nivel epidemiológico, Akova realizó una revisión epidemiológica de los microorganismos más comunes aislados en infecciones del torrente sanguíneo en el mundo, allí encuentra que *E. coli* y *K. pneumoniae* ocupan el 1% y el 5.5% respectivamente de los microorganismos aislados en estas infecciones con el agravante de presentar diversos perfiles de resistencia a cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos (34). En Colombia, De la Rosa en el año 2016 realizó una aproximación a la situación de las bacteriemias en Colombia a través de un sub análisis de un estudio de cohorte multicéntrico en 10 instituciones sanitarias del país, encontrando que en un 54% de los pacientes analizados tenían bacteriemias causadas por bacterias Gram negativas, de las cuales un 46% eran *E. coli* y un 8,9% *K. pneumoniae*, además de presentar un mortalidad general del 25%, resultados que son similares a otros estudios de América Latina (35).

### **5.3. Mecanismos de resistencia a antibióticos en enterobacterias**

La resistencia en enterobacterias está dada por la modificación y/o destrucción de la molécula de antibióticos mediada por la producción por parte de la bacteria de betalactamasas. Estas enzimas fueron observadas por primera vez en 1940 en una cepa de *E. coli* con la capacidad de alterar a la penicilina antes de que esta fuera lanzada al mercado, lo que permite al microorganismo sobrevivir al daño de la pared bacteriana ocasionado por las moléculas del agente betalactámico o producidas por otros microorganismos como los hongos que comparten el microbioma (36).

La aparición de estas moléculas ha escalado hasta la producción de enzimas carbapenemasas en *Enterobacteriaceae* las cuales tienen la capacidad de hidrolizar la molécula del carbapenémico, rompiendo el anillo betalactámico originando moléculas inestables y de rápida degradación gracias a la ruptura del anillo betalactámico (37,38). Cabe resaltar que en el mecanismo de resistencia se puede encontrar la producción de una carbapenemasa combinada con defectos de permeabilidad de membrana como la presencia de bombas de eflujo que permiten la expulsión de las moléculas del antibiótico fuera de la membrana o porinas (39).

Estas enzimas se pueden clasificar en dos grupos de acuerdo con el tipo de catión en el sitio activo de la enzima.

- No metalcarbapenemasas: estas enzimas hacen parte de la clasificación A, C, y D de Ambler. Su principal característica es no depender de un ion de zinc para su activación (38). Cabe resaltar que los roles clínicos que tienen las enzimas de la clase C son desconocidos, sin embargo también tiene un fuerte actividad contra carbapenémicos (40):
  - Carbapenemasas de clase A: se encuentran 62 tipos de enzimas, las cuales comparten un 32% a 70% de las secuencias de aminoácidos. En la clasificación de Bush Jacoby hacen parte del grupo funcional 2f. Tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas y aztreonam; además de ser inhibidas de forma parcial por ácido clavulánico (41,42).
  - Carbapenemasas de clase D: en este grupo se encuentran las enzimas OXA las cuales tienen la capacidad de hidrolizar oxacilina y cloxacilina, incluyendo más de 400 enzimas de las cuales 12 hidrolizan carbapenémicos. Tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas y algunas cefalosporinas. Aislados en 1985 en *A. baumannii*, se encuentran codificados en plásmidos (38).
- Metalcarbapenemasas: estas enzimas hacen parte de la clase B de la clasificación de Amber (43). Son dependientes del ion Zinc para su activación. Tienen capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, inhibidores de betalactamasas y carbapenémicos. Son susceptibles a aztreonam y EDTA. Su característica principal se da por la presencia de iones de zinc en su sitio de actividad, sin embargo, puede actuar con la presencia de otros metales (39,42,44).

Tabla 2. Clasificación de carbapenemasas Bush (Modificado) (28)

| Clasificación Ambler Bush  | Carbapenemasas             | Bacteria más frecuente                                    |
|----------------------------|----------------------------|---|
| A (No metalcarbapenemasas) | KPC                        | <i>K. pneumoniae</i> y otras<br><i>Enterobacteriaceae</i> |
|                            | SME                        | <i>S. marcescens</i>                                      |
|                            | IMI, NMC, GES              | <i>Enterobacteriaceae</i>                                 |
| B (Metalcarbapenemasas)    | VIM, IMP, GIM,<br>SPM, NDM | <i>Enterobacteriaceae</i>                                 |
| D (No metalcarbapenemasas) | OXA - 48                   | <i>K. pneumoniae</i> y otras<br><i>Enterobacteriaceae</i> |

#### 5.4. Métodos de identificación y tipificación de *Enterobacteriaceae*

Posterior a la identificación de signos y síntomas de infección en un paciente, se realiza la toma de una muestra del fluido corporal bajo técnica estéril y en lo posible antes de iniciar terapia antimicrobiana que permita el posterior cultivo y aislamiento del microorganismo causal de la infección. Posterior al aislamiento del microorganismo, se somete a pruebas que buscan determinar la susceptibilidad a los agentes terapéuticos disponibles para el manejo de la infección (45). Esta determinación de la susceptibilidad a los agentes terapéuticos se realiza a través de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), que es la mínima cantidad de antibiótico que tiene la capacidad de impedir el crecimiento de bacterias en condiciones normales (46).

Las concentraciones mínimas inhibitorias son determinadas por dos institutos reconocidos a nivel mundial como el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), en donde cada año se realiza una actualización de estos puntos de corte y analiza nuevos agentes terapéuticos. Para las *Enterobacteriaceae*, los puntos de corte establecidos para la técnica de CMI y zona de diámetro (uso de sensibilizadores) son (47,48):

**Tabla 3. Puntos de corte establecidos por CLSI para determinar resistencia en *Enterobacteriaceae* a carbapenémicos 2020 (44).**

| <i>Puntos de corte establecidos por CLSI</i> |            |            |            |                       |            |            |
|--|------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|
| Carbapenémico                                | MIC (mg/L) |            |            | Zona de diámetro (mm) |            |            |
|  | Sensible   | Intermedio | Resistente | Sensible              | Intermedio | Resistente |
| <b>Doripenem</b>                             | ≤ 1        | 2          | ≥ 4        | ≤ 19                  | 20 -- 22   | ≥ 23       |
| <b>Ertapenem</b>                             | ≤ 0,5      | 1          | ≥ 2        | ≤ 18                  | 19 -- 21   | ≥ 22       |
| <b>Imipenem</b>                              | ≤ 1        | 2          | ≥ 4        | ≤ 19                  | 20 -- 22   | ≥ 23       |
| <b>Meropenem</b>                             | ≤ 1        | 2          | ≥ 4        | ≤ 19                  | 20 -- 22   | ≥ 23       |

La detección de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el laboratorio se realiza a través de los especímenes aislados los cuales se les realiza análisis de susceptibilidad a través de métodos automatizados (sistemas basados en micro dilución en caldo y permite de paso identificar el microorganismo) el cual tiene amplia variabilidad según la casa farmacéutica a la que pertenecen; medios líquidos como dilución en caldo y test de discos de difusión en agar y su variación como el E-test(49–51).

La determinación inicial de resistencia a carbapenémicos a través de concentraciones mínimas inhibitorias como (CMI) y zonas de diámetro de inhibición a través del uso de discos difusores encamina al equipo tratante a seleccionar el agente terapéutico más adecuado para la infección. Sin embargo, para fines epidemiológicos y de control de infecciones es necesario identificar la enzima correspondiente al mecanismo de resistencia a través de pruebas fenotípicas, moleculares, genómica o proteómica.

**Tabla 4. Métodos de detección específica de enzimas con acción carbapenemasas.**

| <b>Métodos para detección específica de enzimas con acción carbapenemasas</b> |                               |   |                                      |
|---|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| <b>Fenotípicos*</b> (51–56)   | <b>Moleculares</b> (32,53,57) | <b>Proteómicos</b><br>(58,59)           | <b>Genómica</b> (60)                 |
| Método de inactivación de carbapenémico                                       | PCR                           | Espectrofotometría de masas (MALDI-TOF) | Secuenciación completa de del genoma |
| Test de Hodge modificado*   | Detección por micro arreglos  |   |                                      |
| Test de inhibición EDTA   |                               |   |                                      |
| Test de inhibición ácido borónico   |                               |   |                                      |
| Prueba colorimétrica (Carba NP)   |                               |   |                                      |
| Inmunocromatografía (CARBA 5)   |                               |   |                                      |

\*De acuerdo al CLSI, el test de Hodge modificado no es recomendado para la identificación fenotípica de carbapenemasas en enterobacterias (17). Aunque en América Latina el Test de Hodge modificado es de las pruebas más utilizadas (61).

Con respecto al método de detección genómica, el ADN es extraído de cultivos frescos y se secuencian usando Illumina Hiseq®. De allí se analizan los genes que codifican para la producción de enzimas con capacidad carbapenamasa, betalactamasas de amplio y espectro otras enzimas. Sin embargo, por los costos relacionados con este medio diagnóstico son limitadas las instituciones que cuenten con esta tecnología (60). Es importante reconocer que frente a las pruebas para detección de genes de resistencia a carbapenémicos, el Gold estándar son las pruebas de PCR frente a las genómicas (51).

## **5.5. Tratamiento de infecciones generadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos**

Posterior a la tipificación del microorganismo y del resultado del antibiograma, el manejo clínico de las infecciones causadas por enterobacterias con resistencia a carbapenémicos puede variar en monoterapia o terapia conjugada dependiendo del estado clínico del paciente y las características del microorganismo aislado.

Los beneficios de la terapias antimicrobianas dirigidas a estos microorganismos han sido validados en el estudio *INCREMENT*, donde se observa que el uso de más de un agente terapéutico al cual el microorganismo sea sensible, se considera como factor de protección



para reducir la mortalidad en pacientes con alto riesgo de morir que se encuentren en shock séptico, con infección de vías biliares y urinaria (62); además de estar relacionado con menor aparición de nuevas resistencias como a colistina. Esto sugiere que el uso de terapia conjugada está más recomendada para pacientes con alto riesgo de mortalidad y la monoterapia en pacientes de bajo riesgo (63). Sin embargo, es importante resaltar que estos estudios han estado centrados en *Enterobacteriaceae* que producen enzima *KPC* y que se requieren estudios para las que producen metalcarbapenemasas o pertenecen al grupo *OXA-48* (64).

- Carbapenémicos

El uso de este agente terapéutico está ligado al tipo de enzima detectada y la expresión genética relacionada, ya que en algunos casos como las enzimas *OXA-48* se pueden observar rangos de sensibilidad a carbapenémicos. En uso único, está totalmente ligado a las CMI encontradas, siendo más efectivo cuando tienen concentraciones de 4mg/L en meropenem e imipenem con una cura clínica del 69%, sin embargo aún existe un vacío de conocimiento en el uso de monoterapia, lo que sugiere el uso de carbapenémicos en terapias combinadas (64–66).

En terapias combinadas, se conoce que el uso de meropenem en altas dosis en infusiones extendidas, las cuales están relacionadas con disminución de la mortalidad de los pacientes siempre y cuando la CMI no supere de 8mg/L (62). También se ha incursionado en el tratamiento con doble carbapenémico, siendo utilizado ertapenem/doripenem o meropenem, ya que el ertapenem incrementa la afinidad por *KPC* e impide que sea hidrolizado el segundo carbapenémico (67,68).

- Tigeciclina:

Es la última opción para el tratamiento de infecciones ocasionadas por *CRE*, ya que tiene una concentración menor que la deseada en infecciones respiratorias, urinarias y de torrente sanguíneo. Al evaluar su eficacia, se encontró que la monoterapia no reduce la mortalidad en comparación con el uso combinado con otros agentes. La aparición de efectos adversos como alteraciones de coagulación hace que no sea la primera línea de tratamiento (69,70).

- Fosfomicina

Potente actividad contra infecciones por *CRE*, sin embargo, debe ser usada únicamente en pacientes gravemente enfermos, donde otras opciones terapéuticas no están disponibles. Debe ser usada en combinación con otros agentes para reducir la mortalidad y resistencia adquirida (71).

- Aminoglucósidos

La susceptibilidad a este agente terapéutico puede variar en el microorganismo aislado, encontrando resistencia si hay expresión de metiltransferasa. Es un buen agente terapéutico en infecciones de vías urinarias, mostrando resultados superiores al uso de polimixina. Sin embargo, no muestra grandes resultados en su uso en otras infecciones por su farmacocinética. Se recomienda que se use con otros agentes como meropenem (64,71).

- Polimixinas:

La terapia única con polimixinas es considerada como la primera línea de tratamiento para *CRE*, sin embargo, está relacionada con el aumento de las complicaciones en los pacientes y evoluciones tórpidas, además de ser menos efectiva en algunas infecciones. Se considera que tiene mejor evolución los pacientes cuando sus terapias son combinadas con carbapenémicos, tigeciclina o aminoglucósidos(62). Para polimixina E, la dosis adecuada se encuentra aún en discusión ya que se considera una prodroga que requiere ser convertida a activa, requiriendo dosis de 9 millones de unidades que puede generar alteraciones en la función renal; además de observarse un aumento en la aparición de mecanismos de resistencia a este agente terapéutico (72).

- Ceftazidime / avibactam:

Es uno de los nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de *CRE*. Este agente es la unión de una cefalosporina de tercera generación con un nuevo inhibidor de betalactamasas, teniendo un buen resultado en *CRE* con expresión de enzima *KPC*, disminuyendo la mortalidad en comparación con colistina (31).

- Meropenem / varbobactam

Tiene buena actividad en productoras de enzima *KPC*, sin embargo, no tiene buena actividad en metalobetalactamasas y OXA 48. Su evaluación en un ensayo fase III

demuestra que es efectivo en varias infecciones, además de tener menos nefrotoxicidad (62).

- Plazomicina:

Se encuentra en proceso de validación y de pruebas clínicas, sin embargo, es afectado de igual forma por metiltransferasas. Al compararse con otros agentes muestra disminución en la mortalidad al ser usado en terapia combinada, además de tener una disminución en los efectos adversos de los aminoglucósidos (73–75).

- Eravaciclina:

Es un agente terapéutico perteneciente al grupo de fluorociclina con acción en bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo *CRE* (72).

- Cefiderocol:

Cefalosporina que actúa de forma directa en los sideróforos, con acción en Gram negativas con panresistencia (72,76).

- Aztreonam – avibactam:

Nuevo agente terapéutico aprobado por la FDA, el cual es un potente inhibidor de enzimas pertenecientes a la clase A como *KPC* y *OXA-48*, pero sin buena actividad frente a metalobetalactamasas, sin embargo su uso combinado con ceftazidime avibactam y de forma separada el aztreonam tiene resultados prometedores contra metalobetalactamasas (77).

- Relebactam:

Perteneciente al grupo de inhibidores de betalactamasas que tiene actividad frente a la enzima *KPC* que tiene además mutaciones con *OmpK36* el cual afecta la permeabilidad teniendo grandes CMI, se encuentra en un estudio de fase III en combinación con imipenem (72).

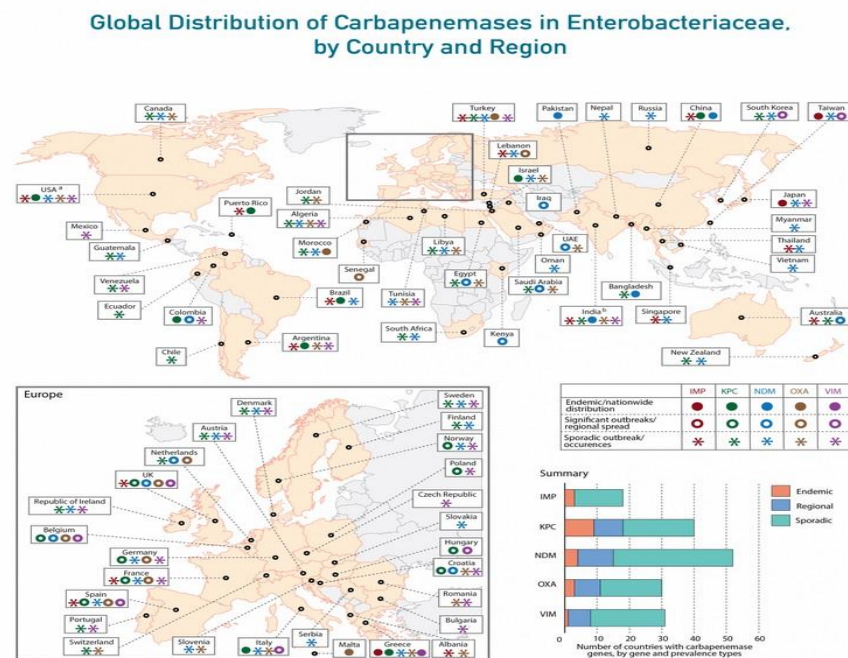
## 5.6. Epidemiología de *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia a carbapenémicos

La aparición de mecanismos que confieren resistencia a carbapenémicos se identificó por primera vez en genes encargados de la producción de enzimas carbapenemasas en bacilos Gram positivos en la década de los ochenta, sin embargo, en bacterias Gram negativas como en la familia *Enterobacteriaceae* la aparición de este mecanismo de resistencia se registró por primera vez en el año de 1993, encontrándose la enzima *NmcA* en enterobacterias. En 1996 aparece la primera cepa de *K. pneumoniae* con la enzima *KPC*, la cual tuvo una rápida diseminación gracias al paso de información genética a través de plásmidos entre especies de bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* (78,79).

La enzima *IMP* del grupo metalo-betalactamasa aparece en la década de los ochenta en el integrón de *S. marcescens* en Japón la cual tuvo una rápida diseminación en varias instituciones de salud ocasionando brotes en pacientes hospitalizados (79). Posteriormente la enzima *VIM* aparece por primera vez entre los años 1996 y 1997 en *P. aereginosa* en la localidad de Verona en Italia y Marsella en Francia, sin embargo, hoy en día esta enzima es endémica de la zona de Grecia la cual se expresa usualmente en *E. coli* y *K. pneumoniae*. Mientras que la enzima *NDM* aparece en el año 2008 en Suecia en un paciente con un historial reciente de viaje a la India, donde esta enzima se considera de circulación comunitaria. Las zonas endémicas para esta enzima son los países balcánicos y el medio oriente (80).

Las enzimas pertenecientes a la clase D como las *OXA*, son atribuidas a la producción exitosa de clones de la enzima *OXA-48*, la cual fue registrada por primera vez en Turquía en el año de 2001 en una cepa de *K. pneumoniae*, considerándose como país endémico. Sin embargo, cabe resaltar que la variación de susceptibilidad que tienen estas enzimas genera que sean subestimados (80).

### Ilustración 3. Distribución de enzimas con actividad carbapenemasa en el mundo



En Colombia, la primera carbapenemasa se registró en el año 2005 en la ciudad de Medellín en pacientes sin antecedentes de viajes al exterior, posterior a este episodio se presentan múltiples brotes en Colombia ocasionando complicaciones médicas en los pacientes afectados (81). En el año 2012 el Instituto Nacional de Salud declara a Colombia como país endémico para la producción de carbapenemasas en Gram negativos (13).

El Programa de Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud en el 2016 reporta que las principales enterobacterias causantes de infecciones asociadas a la atención en salud con diversos perfiles de resistencia son *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Klebsiella oxytoca*, con 1.406 aislamientos de los cuales 1.267 se clasificaron como no sensibles a carbapenémicos. Los principales mecanismos de resistencia que se han identificado en enterobacterias son *KPC*, *NDM*, *VIM*, *NDM+KPC*, *VIM+KPC*, *VIM+NDM* y *KPC+GES* (82). Para el 2018, el INS reporta que el 66% de los *Enterobacterales* expresan enzimas *KPC*, un 23% expresan *NDM* y un 6% *VIM* (83).

El porcentaje de resistencia calculado por el INS carbapenémicos en el país se puede dividir en los servicios de UCI y no UCI en los servicios hospitalarios encontrando en general una resistencia a carbapenémicos del 1 al 15% aproximadamente. Al analizar específicamente por servicio se encontró:

**Tabla 5. Perfil de resistencia a carbapenémicos en Unidades de Cuidado Intensivo 2012-2016 (13)**

| Perfil de resistencia a carbapenémicos en UCI 2016 |              |              |              |              |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Microorganismo                                     | Doripenem    | Ertapenem    | Imipenem     | Meropenem    |
| <i>K. pneumoniae</i>                               | 14,7% (3159) | 14,7% (6242) | 14,2% (5011) | 14,4% (6379) |
| <i>E. coli</i>                                     | 1,6% (2571)  | 1,8% (6068)  | 2,2% (4144)  | 1,5% (6067)  |
| <i>E. cloacae</i>                                  | 12,6% (688)  | 14,6% (1280) | 12,9% (1045) | 11,1% (1309) |

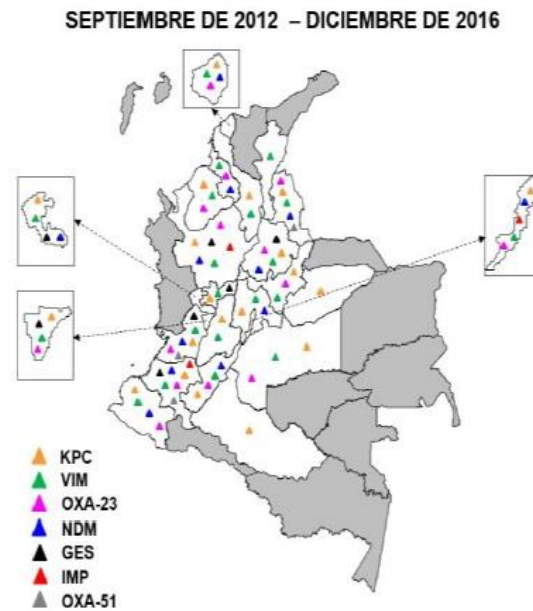
**Tabla 6. Perfil de resistencia a carbapenémicos en servicios de hospitalización 2012-2016 (13)**

| Perfil de resistencia a carbapenémicos en otros servicios hospitalarios |                 |                  |                 |              |
|---|-----------------|------------------|-----------------|--------------|
| Microorganismo  | Doripenem       | Ertapenem        | Imipenem        | Meropenem    |
| <i>K. pneumoniae</i>  | 14,2%<br>(4498) | 13,8% (9023)     | 14,2%<br>(6888) | 13,8% (9286) |
| <i>E. coli</i>  | 0,9% (8736)     | 1,1% (21642)     | 1,3%<br>(13314) | 1% (21963)   |
| <i>E. cloacae</i>   | 11% (1228)      | 13,96%<br>(2356) | 11,6%<br>(1860) | 10,2% (2388) |

Para el año 2018, el INS en su Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana de infecciones asociadas a la atención en salud reporta que la distribución de carbapenemasas en enterobacterias en el país está determinada por enzimas KPC seguida de NDM. De igual forma reportan que hay aislamientos en un 6.2% de coproducción de carbapenemasas (datos ajustados según n=1375 aislamientos de enterobacterias con 86 casos de coproducción de carbapenemasas) (84).

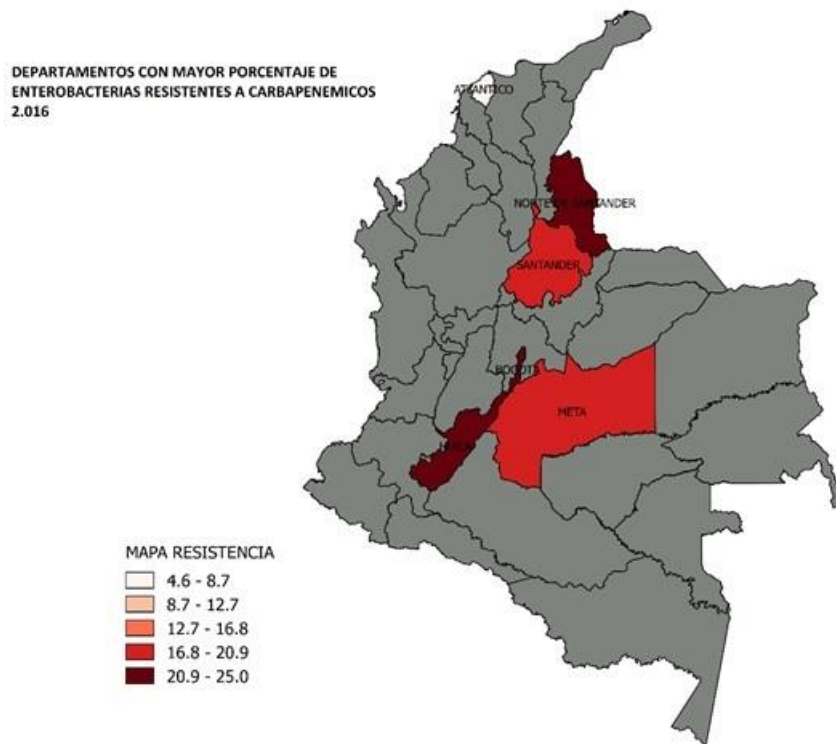
Las enzimas expresadas por enterobacterias que les confiere resistencia a carbapenémicos que circulan en el país de acuerdo con el departamento según el INS son:

**Ilustración 4. Distribución de carbapenemasas circulantes en Colombia 2012- 2016 (13).**



Cabe resaltar con preocupación los datos obtenidos del INS frente al porcentaje mayor que algunos departamentos reportan de resistencia a carbapenémicos en comparación con los porcentajes a nivel nacional. Los departamentos con mayor reporte de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias son:

Ilustración 5. Ciudades y departamentos con mayor porcentaje *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos a nivel nacional en el periodo 2012-2016.





## **6. Evaluaciones económicas en salud y costos de la enfermedad:**

Los análisis de costo de la enfermedad buscan estimar los costos generados a los sistemas de salud y a la sociedad derivados de la atención de patologías, permitiendo conocer los recursos invertidos en su manejo y que podrían ser ahorrados o utilizados de forma eficaz si esta condición se previene y se trata de forma costo-efectiva (85). Los hallazgos obtenidos a partir de estos análisis son útiles para la toma de decisiones en políticas de salud pública que busquen la utilización óptima de los recursos sanitarios a través de actividades de prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento adecuado y una rehabilitación eficaz que permita disminuir la aparición de complicaciones y secuelas que generen una mayor carga a los sistemas de salud y a la sociedad en general (86,87).

Los estudios de costos de la enfermedad incluyen en su análisis los costos directos, indirectos e intangibles. Los costos directos miden los costos de los recursos utilizados para su atención como insumos y honorarios médicos, mientras que los costos indirectos analizan las pérdidas de bienestar y productividad laboral que el sujeto enfrenta con el desarrollo de la patología. Los costos intangibles se encuentran centrados en el dolor, sufrimiento y la calidad de vida que el paciente presenta en términos monetarios (88).

- **Costos directos:**

En el análisis de estos costos se encuentran los costos directos médicos y los no médicos. Los costos directos médicos analizan el total de los recursos utilizados durante la estancia hospitalaria del paciente para el manejo de su alteración en la salud. Tienen en cuenta el costo total de la hospitalización, honorarios médicos, controles ambulatorios, estancia hospitalaria en urgencias, insumos médicos, costos de la atención de otros profesionales de la salud, imágenes diagnósticas, medicamentos entre otros. Mientras que los costos directos no médicos tienen en cuenta los costos de transporte de la familia y paciente, adecuaciones de la casa, pérdida de bienes y el cuidado indirecto que se requiere (85,88).

- **Costos indirectos:**

En el análisis de costos indirectos se tiene en cuenta los costos estimados a partir de la mortalidad, absentismo laboral, pérdida de productividad y bienestar en la sociedad.

Para realizar un análisis de costos, se requiere seleccionar las perspectivas con la que el estudio se realice. Esta perspectiva puede ser del paciente, sistema de salud, tercer pagador, empresarios, gobierno, participantes y familia. Cada perspectiva evalúa el impacto económico de la enfermedad a través del análisis de distintos costos como los médicos, morbilidad, mortalidad, no médicos y las transferencias que los sistemas de salud realizan a los planes de atención de acuerdo con el modelo (85,88).

**Tabla 7. Perspectiva y tipo de costos analizados en estudios de costo enfermedad y evaluaciones económicas en salud (Modificado de Luce, B.R.) (74)**

| Perspectiva              | Costos médicos                                | Costos de morbilidad | Costos de mortalidad      | Costos no médicos | Transferencias de pagos    |
|--------------------------|---|----------------------|---------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Sociedad</b>          | ✓   | ✓                    | ✓                         | ✓                 | X                          |
| <b>Sistemas de salud</b> | ✓   | X                    | X                         | X                 | X                          |
| <b>Tercer pagador</b>    | Costos que cubre                              | Costos que cubre     | Costos que cubre          | X                 | X                          |
| <b>Empresarios</b>       | Costos que cubre como particular              | Ausentismo laboral   | Pérdidas de productividad | X                 | X                          |
| <b>Gobierno</b>          | Cubrimiento de acuerdo con el modelo de salud | X                    | X                         | X                 | Atribuidos a la enfermedad |

La perspectiva de la sociedad es la más aconsejable para el análisis del impacto económico de una enfermedad, ya que tiene en cuenta costos médicos, de morbilidad, mortalidad y costos no médicos. Sin embargo, estos tipos de estudio requieren de una recolección mayor de datos y un seguimiento mayor de información, lo cual implica un

despliegue logístico y presupuestal mayor. Las perspectivas de sistemas de salud y gobierno suelen generar sobrestimación de los costos obtenidos al analizar principalmente los costos médicos que la enfermedad genera y los reembolsos que deben realizar. La visión de los empresarios solo tiene en cuenta las pérdidas laborales que el ausentismo y la muerte del trabajador puede generar (85,88).

Para la recolección de la información que será utilizada en el estudio, se deben tener en cuenta distintas perspectivas que abarcan la dirección del tiempo de recolección de la información y los casos a través de incidencia o prevalencia. La estimación de los costos se puede realizar mediante los enfoques de Top-Down (la información se toma de revisiones sistemáticas de literatura o de consenso de expertos), Bottom-up (tiene en cuenta todos los recursos de salud consumidos por el paciente, también es conocida como técnica de micro costeo, generando estimaciones más detalladas y precisas), enfoque econométrico (estima el costo incremental en comparación entre dos grupos de pacientes mediante modelación econométrica) (85,89).

Posterior a la recolección de los datos de los costos por consumo de recursos en salud, se debe realizar un análisis de sensibilidad, el cual es una técnica que permite determinar cómo los cambios en los valores o comportamientos de las variables a través del planteamiento de escenarios que desencadenan nuevos modelos que expliquen el comportamiento de las variables (86).

Para llevar a cabo estos análisis de sensibilidad, se cuentan con dos metodologías amplias que permiten desarrollarlas, las cuales se mencionan a continuación:

- Análisis de sensibilidad determinístico: conocido como análisis de una sola vía, el cual a través de la modificación del valor de una variable o de múltiples variables permiten analizar el impacto en los resultados obtenidos a través de cambios como los porcentajes de los costos o el aumento de escenarios de prevalencia o incidencia de la enfermedad (86,90).
- Análisis de sensibilidad probabilístico: este tipo de análisis de sensibilidad busca asignar a cada parámetro evaluado distribuciones específicas que permite obtener

una variabilidad en costos (promedios y medianas), variación en las estimaciones de eficacia y costo efectividad de intervenciones evaluadas (90).

### **6.1. Costos derivados de la atención de infecciones por microorganismos con perfil de resistencia a antibióticos (Gram negativos)**

Desde 1990 se han identificado múltiples mecanismos de resistencia en enterobacterias mediados por enzimas con alta capacidad de degradar y modificar la acción de los carbapenémicos. El primer aislamiento de una infección en un paciente ocasionado por una CRE se identificó en 1996 en Estados Unidos por el microorganismo *K. pneumoniae* (KPC) el cual tuvo una rápida diseminación en el mundo. La aparición de estos microorganismos resistentes está asociada al aumento de la morbimortalidad, prolongación de las estancias hospitalarias y por ende del costo que los sistemas de salud deben asumir.

Por ello varios investigadores han estimado los costos que estas infecciones ocasionan a los sistemas de salud. Al revisar la literatura en diversas bases de datos, se encontró múltiples estudios que estiman los costos de atención de las infecciones causadas por diversos microorganismos resistentes a antibióticos, utilizando métodos como el micro costeo, análisis del costo incremental al comparar cohortes o casos y controles, entre otros. Las perspectivas más utilizadas son la del tercer pagador y la institución prestadora del servicio. Estas estimaciones permiten conocer el costo de la atención de estas infecciones, el cual puede ser la base para determinar actividades preventivas y la aplicación de un tratamiento oportuno y eficaz que evite en el máximo de los casos la aparición de complicaciones.

Sin embargo, cabe resaltar que este tipo de estudios pueden presentar limitaciones y en algunas ocasiones sesgos. Las dificultades identificadas para realizar estos análisis están centradas en el tipo de estudio seleccionado, heterogeneidad de la población del estudio, tamaño de muestra inadecuado, el microorganismo seleccionado, definición de resistencia al antibiótico y el tiempo de seguimiento (91).

La mayoría de los estudios se realizaron en países de medianos ingresos (N= 8), seguido por países de altos ingresos (N=7) y (N=1) en un país de bajo ingreso. Estos estudios utilizaron metodologías de micro costeo, teniendo en cuenta variables como estancias hospitalarias, consumo de oxígeno, procedimientos, imágenes diagnósticas, laboratorios clínicos, medicamentos e interconsultas, comorbilidades y escalas de morbilidad como Charlson y de mortalidad como APACHE II, a través de la perspectiva institucional y uno con evaluación de varias perspectivas (institucional, tercer pagador y sociedad). De igual forma, estos estudios se plantearon de forma adicional a través de estudios epidemiológicos de cohorte, casos y controles o estudios de casos.

**Tabla 8. Revisión de bibliografía del análisis de costo de las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes en comparación con sensibles.**

| Autor, referencia, año y país  | Tipo de estudio y tamaño de muestra | Metodología   | Variables económicas analizadas   | Variables clínicas analizadas   | Resultados   | Limitaciones   |
|--|-------------------------------------|---|---|---|--|--|
| <b>Lemos (6)*</b><br><b>2013,</b><br><b>Colombia</b>                                   | Cohorte prospectiva (n=165)         | *Incidencia<br>*Perspectiva de sociedad<br>*Micro costeo                                | *Estancia en UCI<br>*Honorarios de personal<br>*Procedimientos<br>*Laboratorios clínicos<br>*Imágenes diagnosticas<br>*A/B usado<br>*Medicamentos                                   | *Escala APACHE II<br>*Comorbilidades<br>*Tipo de infección<br>*Tratamiento empírico/ajustado<br>*Mortalidad<br>*Estancia hospitalaria | *Costo por episodio \$10.180<br>*Costo indirecto \$75<br>*Costo adicional \$4.309 del grupo de pacientes con microorganismo resistente<br>*Costo directo no médico 30% de un SSMLV de la familia | *No se incluyeron otros costos indirectos como productividad<br>*Se puede considerar una muestra pequeña |
| <b>Barrero (7)**</b><br><b>2014,</b><br><b>Colombia</b>                                | Cohorte multicéntrica (n=204)       | *Perspectiva de tercer pagador<br>*Micro costeo<br>*Muestreo a conveniencia             | *Estancia hospitalaria<br>*Consultas<br>*Nutrición<br>*Oxígeno<br>*A/B usado<br>*Líquidos endovenosos<br>*Procedimientos quirúrgicos<br>*Laboratorios<br>*Imágenes<br>*Medicamentos | *Mortalidad<br>*Clasificación McCabe<br>*Charlson<br>*Foco de infección   | *SARM vs SASM tienen una diferencia en promedio de seis millones<br>*Incremento crudo del costo de atención de un 31% a un 70%<br>*Mortalidad del 53%  | *Calidad de la información disponible<br>*Ausencia de un grupo sin infección                             |
| <b>Hernández (8)</b><br><b>2015</b><br><b>(Multicéntrico</b><br><b>Latino América)</b> | Cohorte multicéntrica (n=255)       | *Micro costeo<br>*Perspectiva tercer pagador<br>*Ajuste por inflación<br>*Retrospectivo | *Uso de A/B<br>*Estancia hospitalaria<br>*Costos asociados  | No se mencionan en el documento (Poster)  | *Sobrecosto de \$1270 en el grupo de pacientes con microorganismos resistentes   | Ausencia de información (Poster)   |
| <b>Mejía (92)</b><br><b>2008,</b>  | Casos y controles (n=80)            | *Micro costeo   | *Días de estancia<br>*Uso de A/B (DDD)  | *Diagnóstico de ingreso   | *Costo incremental entre \$900 a \$9800  | *Metodología laboriosa para recolectar información   |

| Autor, referencia, año y país | Tipo de estudio y tamaño de muestra | Metodología  | Variables económicas analizadas   | Variables clínicas analizadas   | Resultados   | Limitaciones  |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|---|---|--|---|
| Guatemala                     |                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Perspectiva de la institución</li> <li>*Retrospectivo</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Procedimientos</li> <li>*Laboratorios clínicos</li> <li>*Transfusiones</li> <li>*Soporte ventilatorio</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Variables sociodemográficas</li> </ul>  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Selección de varios microorganismos, aunque fueron emparejados según el mismo.</li> </ul>   |
| Huebner (93) 2017, Alemania   | Estudio de casos (n=71)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Perspectiva de microeconomía</li> <li>*Micro costeo</li> <li>*Retrospectivo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Aislamiento y bloqueo de camas</li> <li>*Materiales de aislamiento</li> <li>*Disponibilidad y rotación de personal</li> <li>*Costo de limpieza y desinfección</li> <li>*Costo de equipos biomédicos</li> <li>*Costo de lavanderías</li> <li>*Costo de dietas</li> </ul> | No valorado   | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Costo por atención de episodio de infección por microorganismo multirresistentes de € 2249.72 a €</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Tamaño de muestra pequeño</li> <li>*Limitaciones regionales</li> <li>*Limitaciones epidemiológicas de cada región</li> <li>*No se tienen en cuenta comorbilidades (variables de confusión)</li> <li>*No se realiza clasificación por microorganismo</li> <li>*No hay casos control para su comparación</li> </ul> |
| Chandy (94) 2014, India       | Estudio observacional (n=220)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Micro costeo</li> <li>*Retrospectivo</li> <li>*Perspectiva de institución</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Costo de antibióticos</li> <li>*Costo de medicamentos e insumos</li> <li>*Aislamiento</li> <li>*Costo de laboratorio clínico</li> <li>*Estancia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Estancia hospitalaria</li> <li>*Admisión a UCI</li> <li>*Complicaciones</li> <li>*Mortalidad</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Costo incremental de \$700 (41.993 rupias)</li> <li>*Realiza un repaso desde una perspectiva de sociedad analizando el costo si no se tiene asegurador y como puede estar dentro del grupo de enfermedades catastróficas por su alto costo.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*No hay medidas de asociación que permitan conocer que variables están asociadas al costo.</li> </ul>  |

| Autor, referencia, año y país            | Tipo de estudio y tamaño de muestra      | Metodología   | Variables económicas analizadas  | Variables clínicas analizadas  | Resultados  | Limitaciones   |
|--|--|---|--|--|---|--|
| <b>Heather (95) 2007, Estados Unidos</b> | Cohorte retrospectiva (n=604)            | *Micro costeo<br>*Retrospectivo<br>*Perspectiva de la institución   | *Costo total de hospitalización<br>*Costo total de estancia hospitalaria<br>*Costo de antibióticos<br>*Costo del aislamiento | *Número de episodios<br>Tipo de resistencia<br>*Tipo de microorganismo<br>*Sociodemográficos<br>*APACHE II<br>*Mortalidad<br>*Comorbilidades                   | *La mediana de costos de las infecciones es de \$41.019 vs \$51.000 (Resistentes)<br>*Infecciones por Gram negativos con resistencia emergente muestran un mayor costo de \$163160 vs \$75332 sensibles.                    | *Retrospectivo en una única institución de una base de datos antigua.<br>*No se realiza clasificación por microorganismos, lo que puede generar que características como virulencia entre otros sean factores de confusión.<br>*Falta de análisis de días previos al episodio. |
| <b>Ng (96) 2012, Singapur</b>            | Cohorte retrospectiva (n=525)            | *Micro costeo<br>*Perspectiva institución   | *Costo total de hospitalización<br>*Costo de medicamentos<br>*Costo de laboratorios<br>*Procedimientos                       | *APACHE II<br>*Charlson<br>*Sitio de infección   | *Costo de \$13780 de bacterias resistentes vs \$6186 de bacterias sensibles<br>*Mayor costo es para el tratamiento de bacteriemias por microorganismos resistentes.   | *No se dividieron los costos en pre y pos-infección<br>*No clasificación por microorganismos, ocasionando confusión por factores como virulencia   |
| <b>MacVane (97) 2014, Estados Unidos</b> | Cohorte retrospectiva emparejada (n=110) | *Micro costeo<br>*Retrospectiva<br>*Perspectiva institucional<br>*Reembolso hospitalario (variable adicional) | *Estancia hospitalaria<br>*Costos de antibiótico   | *Antibiótico empírico<br>*Respuesta al tratamiento<br>*Mortalidad<br>*Falla terapéutica<br>*Tiempo para administración de antibiótico<br>*Dosis de antibiótico | *Diferencia de \$3658 en BLEE vs \$469 sensibles<br>*Los casos de IVU que terminaron en bacteriemia presentaron costos de \$27671 en BLEE vs \$5898 en sensibles.<br>*Las variables más asociadas a los costos fue la falla | *Implicaciones de antiguos episodios de IVU  |



| Autor, referencia, año y país                                     | Tipo de estudio y tamaño de muestra             | Metodología  | Variables económicas analizadas  | Variables clínicas analizadas  | Resultados   | Limitaciones  |
|---|---|--|--|--|--|---|
|   |   |  |  |  | terapéutica en la elección de A/B.   |   |
| <p><b>Palau (98)</b><br/><b>2015,</b><br/><b>España</b></p>       | <p>Cohorte emparejada retrospectiva (n=120)</p> | <p>*Perspectiva de institución<br/>*Micro costeo<br/>*Retrospectivo</p>                          | <p>*Costo total de hospitalización<br/>*Medicamentos: antibióticos y otros<br/>*Laboratorios<br/>*Estancia hospitalaria<br/>*Costo de la administración de antibiótico ambulatorio<br/>*Costo de hospitalización ambulatoria</p> | <p>*Factores epidemiológicos<br/>*Datos clínicos y microbiológicos<br/>*Complicaciones derivadas de la infección<br/>*Tratamiento empírico adecuado<br/>*Tiempo de administración inicial de A/B adecuado<br/>*Respuesta terapéutica<br/>*Factores de riesgo<br/>*Charlson<br/>*McCabe<br/>*Costos de readmisión</p> | <p>*Diferencia entre los dos grupos de pacientes de €2.000<br/>*Grupo BLEE requiere de hospitalización domiciliaria<br/>*Los costos estancia asociadas a fallas en la terapia empírica</p> | <p>*Retrospectivo al recolectar la información<br/>*Falta de datos sobre reembolso a la institución<br/>*Tamaño de muestra en tres años de seguimiento es muy pequeña</p> |
| <p><b>Maslikowska (99)</b><br/><b>2015,</b><br/><b>Canadá</b></p> | <p>Casos y controles (150)</p>                  | <p>*Retrospectivo<br/>*Perspectiva institucional<br/>*Costos directos<br/>*Costos indirectos</p> | <p>*Estancia hospitalaria<br/>*Cuidado ambulatorio<br/>*Procedimientos<br/>*Imágenes diagnósticas<br/>*Laboratorios<br/>*Farmacia<br/>*Honorarios<br/>*Costos indirectos</p>   | <p>*Estancia hospitalaria<br/>*Mortalidad<br/>*Falla terapéutica<br/>*Respuesta terapéutica<br/>*Comorbilidades<br/>*Sociodemográficas<br/>*APACHE II</p>  | <p>*Costo incremental asociado a resistencia BLEE de \$3.416</p>   | <p>*Al ser retrospectivo pueden generarse factores de confusión<br/>*Tamaño de muestra insuficiente para determinar mortalidad atribuible y fallas terapéuticas.</p>      |

| Autor, referencia, año y país                                    | Tipo de estudio y tamaño de muestra           | Metodología  | Variables económicas analizadas   | Variables clínicas analizadas   | Resultados   | Limitaciones  |
|--|---|--|---|---|--|---|
| <p><b>Daroukh (100)</b><br/><b>2014,</b><br/><b>Francia</b></p>  | <p>Estudio de casos<br/>(16)</p>              | <p>*Retrospectivo<br/>*Micro costeo<br/>*Perspectiva institucional</p> | <p>*Estancia hospitalaria<br/>*Aislamiento<br/>*Bloqueo de camas<br/>*Horas de personal sanitario requerido<br/>*Laboratorios<br/>*Diagnóstico de infección a pacientes que tuvieron contacto con el paciente infectado</p>                         | <p>*Datos sociodemográficos<br/>*Diagnósticos de ingreso<br/>*Características del aislamiento microbiológico<br/>*Servicios tratantes</p> | <p>*Sobrecosto total de los pacientes aislados € 642.104</p> | <p>*Evaluación no exhaustiva de las variables económicas<br/>*Tamaño de muestra pequeño<br/>*No realizan identificación de variables clínicas y microbiológicas asociadas con el incremento de los costos.</p>                |
| <p><b>Otter (101)</b><br/><b>2016,</b><br/><b>Inglaterra</b></p> | <p>Observacional<br/>Evaluación económica</p> | <p>*Perspectiva institucional<br/>*Retrospectivo<br/>*Micro costeo</p> | <p>*Aumento de tiempo para el personal tratante<br/>*Ingresos perdidos por capacidad reducida<br/>*Estancia hospitalaria<br/>*Medidas preventivas<br/>*Bloqueo de camas y servicios<br/>*Desinfección<br/>*Mejoramiento de métodos diagnósticos</p> | <p>No evaluadas</p>   | <p>*Costo total del brote<br/>€1.133.000</p>                 | <p>*No tiene grupo de control para los casos seleccionados<br/>*No evalúan variables clínicas que puedan influir en incremento de los costos<br/>*Utilizaron estimaciones para algunos costos<br/>*Subestimación de costo</p> |
| <p><b>Meng (102)</b><br/><b>2017,</b><br/><b>China</b></p>       | <p>Casos y controles<br/>(n=147)</p>          | <p>*Retrospectivo<br/>*Perspectiva ni método no mencionado</p>         | <p>*Total estancia hospitalaria<br/>*Laboratorios<br/>*Imágenes diagnósticas<br/>*Costo de medicamentos</p>   | <p>*Características demográficas<br/>*Servicio tratante<br/>*Comorbilidades<br/>*Exposición previa a antibióticos</p>                     | <p>*Costo incremental entre los dos grupos de ¥ 142978</p>   | <p>*No mencionan perspectiva ni método<br/>*Tamaño de la muestra</p>  |

| Autor, referencia, año y país             | Tipo de estudio y tamaño de muestra | Metodología   | Variables económicas analizadas  | Variables clínicas analizadas  | Resultados   | Limitaciones   |
|---|-------------------------------------|---|--|--|--|--|
|   |                                     |   |  | *Características del aislamiento microbiológico  |  |  |
| <b>Ndir (103) 2016, Senegal</b>           | Cohorte retrospectiva (n=186)       | *Perspectiva del paciente<br>*Metodología de Bottom-up  | *Estancia hospitalaria<br>*Laboratorios<br>*Antibióticos administrados   | *Datos sociodemográficos<br>*Características del microorganismo aislado<br>*Comorbilidades<br>*Diagnóstico de ingreso<br>*Estancia hospitalaria<br>*Mortalidad | *Costo de €215 en pacientes BLEE vs €115<br>*Costo incremental aproximado de €100  | *Covariables que no fueron analizadas en los modelos multivariados pueden generar sesgos y confusión<br>*Datos que no pueden ser generalizados a demás instituciones de Senegal                  |
| <b>Thaden (104) 2016, Estados Unidos</b>  | Cohorte prospectiva (n=292)         | *Perspectiva de institución<br>*Prospectiva<br>*Micro costeo  | *Servicios médicos<br>*Estancia hospitalaria<br>*Laboratorios<br>*Medicamentos<br>*Dietas  | *Datos sociodemográficos<br>*Características microbiológicas<br>*Mortalidad<br>*Complicaciones<br>*Foco<br>*Factores de riesgo                                 | *Pacientes con microorganismo multirresistentes \$59.266 vs sensibles \$36.452   | *Incluyen los costos previos al diagnóstico de la infección<br>*No tienen en cuenta costos ambulatorios.<br>*Realizado en un solo centro hospitalario  |
| <b>Bartsch (105) 2016, Estados Unidos</b> | Modelo económico                    | *Perspectiva en tres escenarios: institución, tercer pagador y sociedad<br>*Simulación de Monte Carlo | *Estancia hospitalaria<br>*Tratamiento: tres escenarios<br>*Laboratorios e imágenes diagnósticas específicas para cada tipo de infección<br>*Pérdida de productividad por ausentismo | No evaluadas   | *Los resultados se dan según escenario de tratamiento, tipo de infección, perspectiva e incidencia.<br>*Puede costar \$275 millones a nivel nacional | *Al ser modelo puede subestimar el costo real<br>*No tiene en cuenta el costo del aislamiento ni del tratamiento real<br>*Simplifican la realidad<br>*No tienen en cuenta servicios ambulatorios |

| Autor, referencia, año y país | Tipo de estudio y tamaño de muestra | Metodología | Variables económicas analizadas | Variables clínicas analizadas | Resultados | Limitaciones |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|
|                               |                                     |             | *Mortalidad<br>*QALY            |                               |            |              |

\*Trabajo enfocado en Gram positivos como *S. aureus* resistente a meticilina, se incluye en la revisión bibliografía por ser investigación realizada en Colombia.

\*\*Trabajo enfocado en *A. baumannii* con diversos perfiles de resistencia, se incluye en la revisión bibliografía por ser investigación realizada en Colombia

## Metodología

### 7. Diseño metodológico

El presente estudio es un análisis de costos de enfermedad (106) que estimó, mediante el uso de la técnica de micro costeo (*bottom-up*) y la perspectiva del sistema de salud colombiano, los costos directos médicos y las frecuencias de uso de los servicios relacionados con la atención de las bacteriemias causadas por enterobacterias con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos en pacientes de una institución de cuarto nivel en Bogotá D.C., entre enero de 2015 a diciembre de 2017.

Este trabajo es de naturaleza retrospectiva y adicionalmente, utilizó un diseño de casos y controles que permitió estimar los factores asociados a la variación de los costos por la atención del episodio de bacteriemias teniendo en cuenta las variables sociodemográficas, clínicas, microbiológicas y del tratamiento que pudieron influir en los costos de la atención.

### 8. Universo, población y muestra

Se seleccionaron todos los pacientes ingresados a la institución Corporación Hospitalaria Juan Ciudad – Méderi Hospital Universitario Mayor (Hospital Méderi-HUM) con diagnóstico de bacteriemia por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* y *E. cloacae*) sensibles y resistentes a carbapenémicos durante el periodo del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 en los servicios de urgencias, hospitalización y UCI. La muestra se realizó a conveniencia del investigador.

La población de la cual se tomó la muestra a conveniencia se caracteriza por ser personas mayores de edad que requieren de una atención de alta complejidad médico-quirúrgica por diversos diagnósticos médicos. La información de los pacientes se obtuvo de la depuración de la base del sistema Whonet (la cual fue facilitada por el Departamento de Epidemiología y Control de Infecciones de la institución).

El Hospital Méderi-HUM es una institución de IV nivel de complejidad en atención en salud, de tipo universitario que cuenta con 721 camas. Presta servicios médico – quirúrgicos de alta complejidad como urgencias, UCI y cirugía de diferentes especialidades médico-quirúrgicas, centrándose en la atención de mayores de 18 años, especialmente adultos mayores. Sin embargo, debido a la atención de gestantes (servicio de ginecología y obstetricia), la institución ofrece el servicio de Unidad de cuidado intensivo neonatal. Atiende en su mayoría personas del régimen contributivo y en casos especiales personas del régimen subsidiado. Es considerado como la institución hospitalaria más grande del país (107).

## 9. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la institución entre el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 con diagnóstico confirmado por hemocultivo y antibiograma de bacteriemia por las siguientes enterobacterias con reporte de sensibilidad o resistencia a carbapenémicos: *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* y *E. cloacae*.

- Criterio de exclusión:

Se excluyeron pacientes gestantes (pre o posparto) y aquellos con reporte de hemocultivo con otros microorganismo o infecciones polimicrobianas diferentes a enterobacterias.

## 10. Definición de casos y controles

Al utilizar un diseño de casos y controles para analizar los factores asociados con la variación de los costos de la atención de los pacientes diagnosticados por bacteriemias por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos las definiciones para casos y controles son:

- Casos: Pacientes mayores de 18 años que hayan sido hospitalizados entre el 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 en la institución, con diagnóstico de bacteriemia causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* y *E. cloacae*) resistentes a carbapenémicos según antibiograma (según puntos de corte establecidos por el CLSI).

- Controles: Paciente mayores de 18 años que hayan sido hospitalizados entre el 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 en la institución, con diagnóstico de bacteriemia causada por enterobacterias (*K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* y *E. cloacae*) sensibles a carbapenémicos según antibiograma (según puntos de corte establecidos por el CLSI).

## 11. Variables

Las variables que se utilizaron en el estudio se presentarán a continuación y sus respectivas definiciones se describen en la [Tabla13](#).

### 11.1. Variable dependiente:

- Costo total de la atención del episodio de bacteriemia.

### 11.2. Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Remitido de otra institución
- Comorbilidades
- Factores de riesgo
- Días de aparición de signos y síntomas
- Hora para toma de muestra de hemocultivos
- Día de reportes de hemocultivos
- Foco
- Tipo de foco
- Adquisición de la bacteriemia
- Tipo de *Enterobacteriaceae* aislada
- Tiempo para inicio de antibiótico empírico
- Antibiótico empírico adecuado
- Antibióticos dirigidos según antibiograma adecuado
- Charlson

- Apache
- Diagnóstico de sepsis y complicaciones derivadas
- Soporte ventilatorio y duración
- Uso de vasopresores
- Mortalidad
- Estancia hospitalaria por periodo de bacteriemia.
- Estancia hospitalaria total
- Requerimiento de ingreso a UCI

## 12. Recolección de la información

Se contactó al Centro de Investigaciones Médicas (CIMED) y al Departamento de Epidemiología y Control de Infecciones de la institución. Allí, se realizó la presentación formal del proyecto de investigación, los objetivos y la metodología. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación de la Corporación, Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario (Sala Ciencias de la Vida) y comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

La recolección de datos se realizó a partir de los registros obtenidos del Departamento de Epidemiología y Control de Infecciones de la institución. Este registro, contenía a todos los pacientes que fueron diagnosticados con bacteriemias por enterobacterias entre 2015-2017 en la institución. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, se seleccionaron a aquellos que cumplían estos criterios, con el fin revisar las historias clínicas.

Se diseñó un instrumento de recolección de información (Ver [Anexo1](#)) donde se alojó toda la información clínica, sociodemográfica, epidemiológica y económica extraída de cada una de las historias clínicas incluidas en el estudio.

Los datos acerca de los aislamientos microbiológicos y antibiogramas se obtuvieron del Laboratorio Clínico de la institución, el cual realiza la identificación microbiológica y de susceptibilidad antibiótica a través de MicroScan®. Esta identificación se establece mediante los puntos de corte propuestos por las guías Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) del respectivo año. Los datos clínicos, sociodemográficos y de los recursos



consumidos por los pacientes durante su atención se obtuvieron de la información recolectada en las historias clínicas de la institución, como evoluciones médicas, registros de enfermería y seguimiento a ordenes médicas.

Para evaluar la funcionalidad, completitud y pertinencia del instrumento de recolección de información se piloteó con veinte historias clínicas de los pacientes seleccionados. Este proceso permitió afinar el instrumento y hacerlo más sensible hacia la información a recolectar.

### **13. Estimación de uso de recursos y los costos médicos derivados de la atención**

Mediante el uso de información secundaria, se realizó el levantamiento de los datos de los pacientes finalmente seleccionados para el análisis de los costos de la atención del periodo de bacteriemia. Los datos obtenidos fueron sistematizados en una base de datos de Microsoft Excel®. Para estimar los costos de la atención del episodio de la bacteriemia, se usó la técnica de micro costeo, la cual permite analizar cada unidad consumida por el paciente en su manejo (laboratorios clínicos, medicamentos, imágenes diagnósticas, procedimientos, medicamentos, nutriciones, estancia y uso de oxígeno).

Los costos obtenidos se analizaron desde la perspectiva de tercer pagador, siendo el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, es decir, que se obtienen todos los costos derivados del consumo de servicios y recursos sanitarios durante el proceso de atención del episodio de la bacteriemia. Esta es la perspectiva recomendada por el IETS para la realización de evaluaciones económicas en Colombia (108). Aunque en este tipo de estudios, la perspectiva de la sociedad es la más recomendable, su complejidad para la obtención de datos hace que la perspectiva del tercer pagador (SGSSS) sea la opción más conveniente.

Todos los costos fueron expresados en pesos colombianos de 2018. Se desarrolló un análisis de sensibilidad utilizando tres valores hipotéticos que permitieron crear escenarios aproximados a aquellos con los que las instituciones prestadoras de servicios de salud

negocian con las empresas administradoras de planes de beneficios (EAPB). Estos fueron: ISS+30%, ISS+50% e ISS+70% (108).

### **13.1. Medicamentos:**

Las unidades consumidas fueron obtenidas a partir del registro de administración de medicamentos por parte del personal de enfermería y los registros de devolución de medicamentos a farmacia. El cálculo de los costos se realizó con los precios reportados en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del año 2018 (109) (Ver [Tabla14](#)). Lo anterior, siguiendo las recomendaciones del Manual para la elaboración de Evaluaciones Económicas del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (108). Cada precio obtenido por medicamentos se ajustó de acuerdo con los tres escenarios propuestos para aproximarse a los precios reales de cotización de la Institución (Ver [Anexo3](#)).

La estimación de los costos de medicamentos se realizó ponderando los precios para cada presentación reportada en la base del SISMED, ajustándolos por el número de unidades vendidas en el país. Cabe reconocer que durante el proceso de la obtención de precios de algunos medicamentos se recurrió a la base de datos de medicamentos con precio regulado o de referencia (Insulinas y anticoagulantes), listado de precios del Fondo Nacional de Estupefacientes (fenobarbital, fentanilo, hidromorfonas, metadona, fentanilo, entre otros) y solicitud directa de precios al Departamento de Inteligencia de Negocios de la Institución (nutriciones) (110,111).

### **13.2. Procedimientos, laboratorios clínicos, consultas, estancia hospitalaria y consumo de oxígeno medicinal:**

Las unidades consumidas de cada ítem se tomaron de la historia clínica del paciente en el módulo de Indicaciones formuladas. El costo de cada unidad consumida se tomó del Manual de Tarifas de la Entidad Promotora del Seguro Social EPS – ISS (112), tal como lo recomienda el IETS. Sin embargo, se resalta que en este manual tarifario no se encuentran todos los laboratorios, procedimientos e imágenes diagnósticas utilizadas en la atención de los episodios de la bacteriemia, por eso se tuvieron segundos referentes como el manual tarifario SOAT (113).

Para el cálculo de los costos de unidades consumidas de oxígeno y soporte ventilatorio, se tomaron las constantes propuestas en el manual tarifario ISS y se multiplicó por el número de horas de uso por cada paciente (Ver [Tabla15](#)).

La fórmula para obtener el costo total de los recursos consumidos por cada paciente durante el periodo de atención de la bacteriemia fue tomado del estudio *Economic cost of Chikungunya virus in Colombia* (114):

$\forall i \in K$ : Total costo de los recursos consumidos por cada paciente =  $h_i * P_i$

\*K= (medicamentos, nutrición, imágenes diagnósticas, laboratorios clínicos, interconsultas, procedimientos, oxígeno y estancia hospitalaria)

\*h= Recursos consumidos por frecuencia por paciente

\*P= precio de cada recurso consumido por paciente

## 14. Análisis estadístico y reporte de resultados

Los datos recolectados fueron ingresados, tabulados y procesados en Microsoft Excel®. Para el análisis descriptivo de los costos se utilizó el promedio (desviación estándar) y la mediana (rango intercuartílico). Esta última, posee la propiedad de no verse afectada por la dispersión de los datos obtenidos al ser una población heterogénea en el desarrollo de la enfermedad y el consumo de unidades para su atención. Para las demás variables se utilizaron frecuencias, porcentajes y promedios.

Se realizó un análisis univariado y bivariado mediante tablas de contingencia mediante razones de Odds (OR) e intervalos de confianza al 95%. Las variables que arrojaron significancia estadística fueron seleccionados posteriormente para desarrollar un modelo de regresión logística, que permitió reconocer los factores asociados a la variación de los costos. Este modelo se desarrolló a partir del método “paso adelante y paso atrás”(115) para mejorar la precisión de las variables seleccionadas. De igual forma, se realizó verificación de la distribución de todas las variables numéricas a través de las pruebas de normalidad de Curtosis y Shapiro Wilk. Posterior a este proceso, se utilizaron test paramétricos como T de student y test de proporciones; y no paramétricos como prueba

exacta de Fisher y U de Mann Whitney (116). Todos estos análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata15™.

Se realizó análisis de sensibilidad de tipo determinístico (86,90), el cual buscó la modificación de los costos obtenidos a través de tres escenarios (ISS + 30, ISS + 50%, ISS + 70%). Este análisis permitió valorar la variación de los precios que se puedan acercar a los cobros generados por las instituciones al sistema de salud, además de la toma de los precios ponderados de medicamentos obtenidos del SISMED (precio máximo y mínimo reportado) (Ver [Anexo2](#) y [Anexo3](#)).

## 15. Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de la Salud esta investigación se considera como sin riesgo ya que se desarrolló mediante la revisión de documentos de forma retrospectiva y no se realizaron intervenciones o modificación en variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que fueron seleccionados para conformar los casos y controles (117). Los datos obtenidos de las historias clínicas seleccionadas para el desarrollo del proyecto se manejaron según la Ley 1581 de 2012 como datos sensibles al contener información sobre el estado de salud de los pacientes que conformarán la cohorte, suprimiendo la identidad de los pacientes, identificándose únicamente por número de admisión asignado por la institución y manteniendo el principio de la confidencialidad de los datos clínicos obtenidos (118).

## 16. Fuentes de financiamiento

El desarrollo del proyecto de investigación fue financiado por la investigadora principal en su totalidad.

## 17. Conflicto de intereses

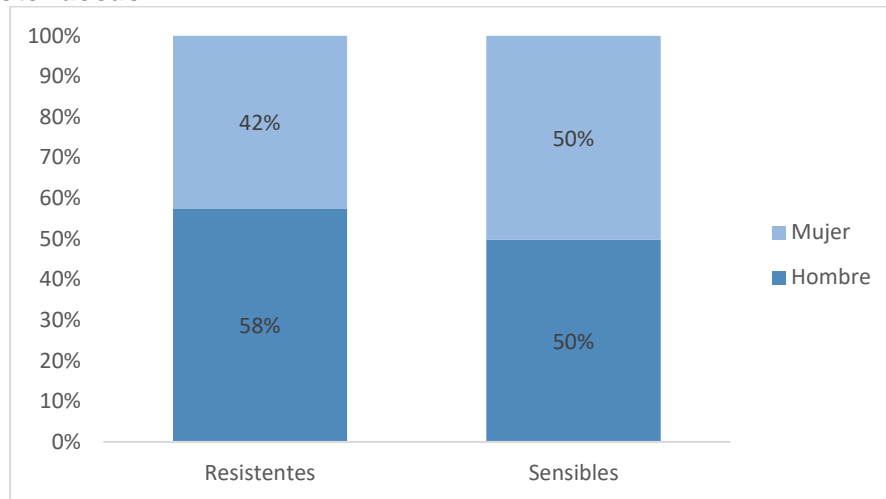
La autora del proyecto, director y codirector no presentan conflicto de interés.

## Resultados

### 18. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnósticos de bacteriemias causadas por enterobacterias:

Posterior a la obtención de la base de datos de pacientes diagnosticados con bacteriemia por *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella aerogenes*) en el periodo del 2015 al 2017, se inició el análisis. En total se encontraron 1.436 pacientes diagnosticados con bacteriemias por *Enterobacteriaceae*, de los cuales 657 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio (Ver [Tabla16](#)).

El número de pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos fue de 193, mientras que el de pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* sensible a carbapenémicos fue 464. Con respecto al sexo, el 47,94% de los pacientes fueron mujeres. Al evaluar esta variable de acuerdo con el perfil de sensibilidad de los microorganismos analizados, se encontró que en los resistentes, el 58% de los pacientes fueron hombres, mientras que en sensibles hay una distribución del 50% entre ambos sexos (Figura 1).

**Figura 1. Distribución de sexo en los pacientes con bacteriemias por Enterobacteriaceae**

La edad promedio de los resistentes es de 62 años (+/- 2,29 años) y en los sensibles de 67 años (+/- 1,36 años). La edad mínima de los pacientes analizados fue de 18 años y la máxima de 98 años. De igual forma se analizaron las edades en cinco grupos en intervalos de 18 años, encontrando que en los resistentes el grupo entre 54-71 años y de 72-89 años representaron un 35,6% respectivamente, mientras en sensibles, los pacientes del grupo de edad de 72-89 años fue el 42,88% del total, seguidos por un 39,87% de pacientes entre 54-71 años (Ver [Tabla17](#)).

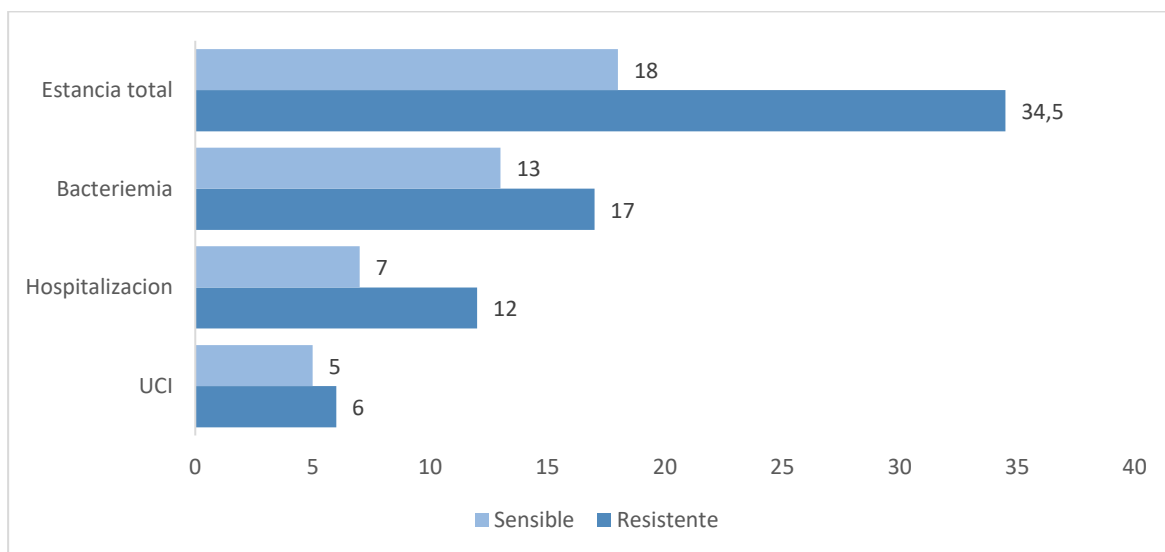
**Tabla 9. Grupos de edad en pacientes con bacteriemias por enterobacterias con perfil de resistencia o sensibilidad a carbapenémicos**

| Edad agrupada |             |              |                     |
|---------------|-------------|--------------|---------------------|
| Categorías    | n= 193      | n= 464       | Valor p (T-student) |
|               | Resistentes | Sensibles    |                     |
| 18 a 35 años  | 12 (6,21%)  | 21 (4,52%)   | 0,4328              |
| 36 a 53 años  | 42 (21,76%) | 48 (10,34%)  | 0,9664              |
| 54 a 71 años  | 69 (35,75%) | 185 (39,87%) | 0,9294              |
| 72 a 89 años  | 69 (37,75%) | 199 (42,88%) | 0,0094              |
| 90 años y más | 1 (0,51%)   | 11 (2,37%)   | 0,1233              |

El 26% de los resistentes fueron remitidos de otras instituciones mientras que el 19% de los pacientes sensibles tuvieron este trámite. Este trámite es gestionado entre instituciones por procesos administrativos o por requerimiento de atención de mayor complejidad (Ver [Tabla16](#)).

La estancia hospitalaria durante el episodio de bacteriemia en resistentes es de 17 días (mediana, rango intercuartílico 8 – 15 días) en comparación con 13 días (mediana, rango intercuartílico 8 – 15 días) en los sensibles. La estancia en UCI de resistentes es de 6 días (mediana, rango intercuartílico 3 – 11 días) y en sensibles es de 5 días (mediana, rango intercuartílico de 2 – 8 días).

**Figura 2. Días de estancia (mediana) por servicios, ingreso y duración del episodio de bacteriemia causada por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos**



La comorbilidad más común en ambos grupos es la cardiovascular presente en un 54,4% de los resistentes y un 64,87% en los sensibles, seguido por las comorbilidades metabólicas estando presentes en un 41,97% y un 44,40% respectivamente (Ver Tabla 10).

**Tabla 10. Comorbilidades de los pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos**

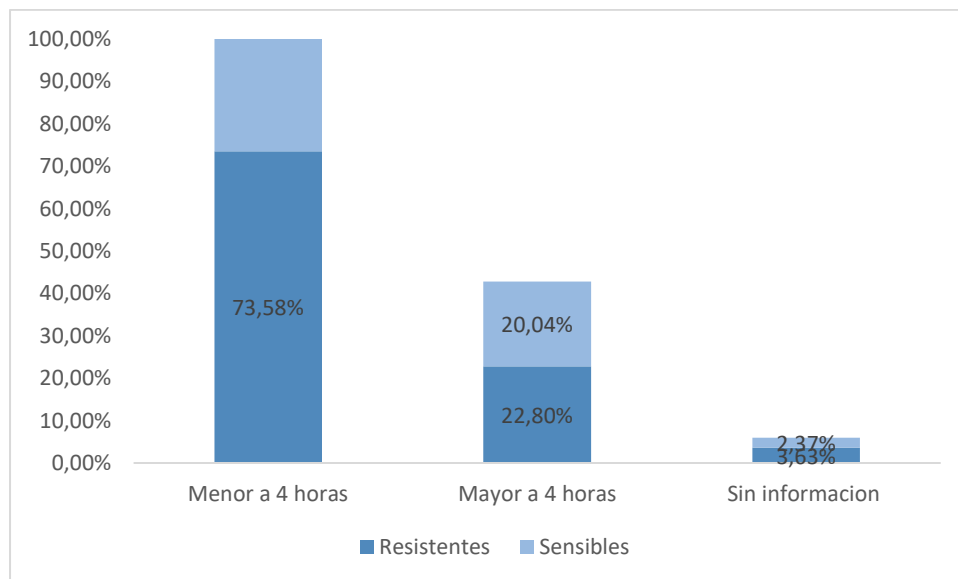
| Comorbilidades   |             |              |                     |
|------------------|-------------|--------------|---------------------|
| Comorbilidades   | n= 193      | n= 464       | Valor p (T-student) |
|                  | Resistentes | Sensibles    |                     |
| Cardiovasculares | 105 (54,4%) | 301 (64,87%) | 0,283               |
| Neurológicas     | 51 (26,42%) | 107 (23,06%) | 0,350               |
| Metabólicas      | 81 (41,97%) | 206 (44,40%) | 0,323               |
| Inmunológicas    | 17 (8,81%)  | 22 (4,74%)   | 0,068               |

|                  |             |              |       |
|------------------|-------------|--------------|-------|
| Neoplasias       | 65 (33,68%) | 121 (26,08%) | 0,040 |
| Gastrointestinal | 61 (31,61%) | 87 (18,75%)  | 0,340 |
| Renales          | 59 (30,57%) | 128 (27,59%) | 0,422 |
| Oseas            | 20 (10,36%) | 59 (12,72%)  | 0,192 |
| Piel y tejidos   | 25 (12,95%) | 32 (6,90%)   | 0,880 |
| Hematología      | 13 (6,74%)  | 15 (3,23%)   | 0,445 |
| Ginecología      | 4 (2,07%)   | 2 (0,43%)    | 0,410 |
| Respiratorias    | 50 (25,91%) | 91 (19,61%)  | 0,017 |

Con respecto al índice Charlson, el promedio en ambos grupos es de 5. Sin embargo, se reconoce que aproximadamente el 71% de los pacientes resistentes y sensibles tienen una comorbilidad alta (puntaje del índice Charlson mayor a 3). Para los resistentes con ingresaron a UCI, el promedio del score APACHE II es de 10 y en sensibles es de 8 (Ver [Tabla16](#)).

En un 73,57% de los resistentes la toma del hemocultivo se realizó en las primeras cuatro horas a partir de la indicación médica, y en los sensibles en un 77,58% de los pacientes (Ver Figura 5).

**Figura 3. Tiempo transcurrido para la toma del hemocultivo a partir de la indicación médica**

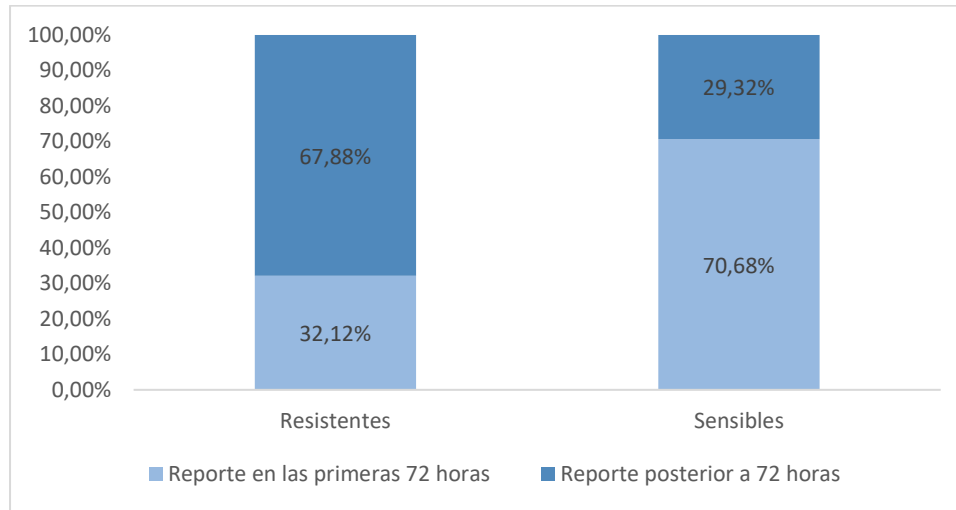


El reporte oficial de los hemocultivos y antibiogramas dentro de los primeros tres días a partir de la toma de la muestra en resistentes es del 32,12% y en un 70,68% de sensibles.



Este tiempo determina la oportunidad de inicio de antibiótico dirigido adecuado según reporte de antibiograma (Ver Figura 6).

**Figura 4. Tiempo transcurrido para el reporte oficial del hemocultivo a partir de la toma**



Un 56,47% de los pacientes resistentes y 47,84% de los sensibles fueron diagnosticados con sepsis o choque séptico (Ver Tabla 11). De este número de pacientes resistentes, el 23,31% tenía diagnóstico de sepsis y un 33,16% se encontraba en choque séptico. En sensibles el 21,98% de los pacientes fueron diagnosticados con sepsis y un 25,86% con choque séptico.

**Tabla 11. Pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico durante el episodio de bacteriemia por *Enterobacteriaceae***

| Pacientes diagnosticados con sepsis y complicaciones derivadas |             |              |          |
|--|-------------|--------------|----------|
| Grupos   | n= 193      | n= 464       | Valor p  |
|  | Resistentes | Sensibles    |          |
| Sepsis   | 45 (23,31%) | 102 (21,98%) | 0,394    |
| Choque séptico   | 64 (33,16%) | 120 (25,86%) | < 0,0001 |

Al evaluar los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemias, se encontró que el factor de riesgo más común para los resistentes es la administración previa de antibiótico en un 82,38%; el segundo factor de riesgo en el 72,54% de los resistentes son los

procedimientos quirúrgicos. En los sensibles, el 35,78% tiene antecedentes de procedimientos quirúrgicos, seguido por la estancia prolongada (Ver [Tabla16](#)).

En cuanto al foco de la infección, el 55,44% de los resistentes la bacteriemia tenía un origen secundario y en los sensibles en un 69,18%. El foco primario de la bacteriemia está en un 31,09% de los resistentes y un 26,72% de los sensibles (Ver [Tabla 12](#)).

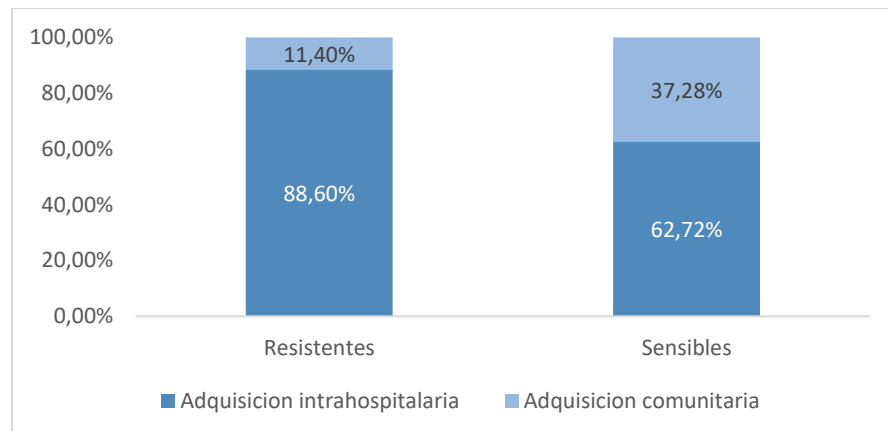
**Tabla 12. Foco de la bacteriemia por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos**

| Foco de la bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos |              |              |                        |
|--|--------------|--------------|------------------------|
| Foco   | n= 193       | n= 464       | Valor p (Chi cuadrado) |
|  | Resistentes  | Sensibles    |                        |
| Foco primario  | 60 (31,09%)  | 124 (26,72%) | 0,372                  |
| Asociado a dispositivos intravasculares  | 26 (13,47%)  | 19 (4,09%)   | 0,001                  |
| Foco secundario  | 107 (55,44%) | 321 (69,18%) | 0,010                  |

Para los pacientes que la bacteriemia se originó a partir de un foco secundario, se encontró que el foco más común en ambos grupos es el urinario en un 35,51% de resistentes y un 52,65% de sensibles, seguido por el foco gastrointestinal en un 28,04% de resistentes y un 28,66% de sensibles; los demás focos se encuentran en la [Tabla16](#).

La adquisición de las bacteriemias en los resistentes es en un 88,6% intrahospitalaria, frente a un 62,72% en los sensibles.

**Figura 5. Adquisición de la bacteriemia por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos**



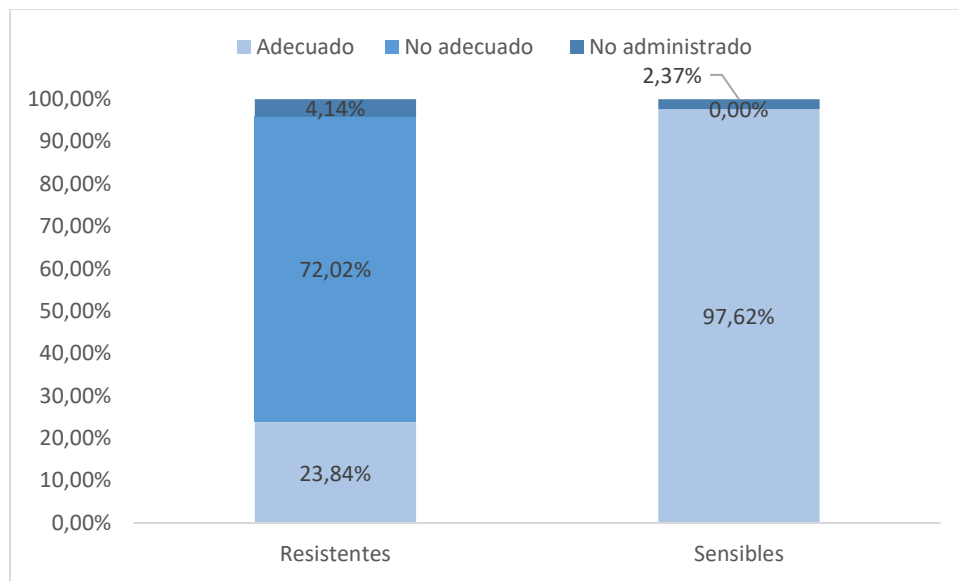
En los resistentes la bacteria más aislada es *K. pneumoniae* en un 86%, seguido por *E. coli* en un 6%. En los sensibles la bacteria más aislada es *E. coli* en 59% de los pacientes seguido por un 30% de *K. pneumoniae*. Con respecto a *E. cloacae* y *K. aerogenes* se encontró un 5% y un 3% respectivamente en los resistentes y en los sensibles en un 9% para ambos microorganismos (Ver Tabla 13).

**Tabla 13. Especie de *Enterobacteriaceae* aislada en hemocultivos**

| Microorganismo aislado en hemocultivos |             |           |                        |
|--|-------------|-----------|------------------------|
| Bacteria                               | n= 193      | n= 464    | Valor p (Chi cuadrado) |
|  | Resistentes | Sensibles |                        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%)       | 166 (86%)   | 139 (30%) | < 0.0001               |
| <i>Escherichia coli</i> (%)            | 12 (6%)     | 274 (59%) | < 0.0001               |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (%)        | 9 (5%)      | 40 (9%)   | 0,296                  |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> (%)        | 6 (3%)      | 5 (9%)    | 0,129                  |

Un 72,02% de los resistentes fue tratado con terapia empírica no adecuada (es decir menos de un antibiótico sensible de acuerdo con el resultado oficial del antibiograma) y un 4,14% de los pacientes no recibió tratamiento empírico. En los sensibles un 97,62% de los pacientes recibieron terapia empírica adecuada y un 2,37% no recibió tratamiento antibiótico (Ver Figura 11).

**Figura 6. Tratamiento empírico administrado para bacteriemias ocasionadas por Enterobacteriaceae con perfil de resistencia y sensibles**



Los perfiles de resistencia y susceptibilidad de cada grupo de pacientes se encuentran detallada en la [Tabla24](#) la y [Tabla25](#). Con respecto a los antibióticos dirigidos administrados a partir del reporte oficial del hemocultivo y su antibiograma se encuentran detalladas en [Tabla26](#). En los resistentes, se realiza un análisis de los antibióticos dirigidos según monoterapia y la terapia conjugada (Ver [Tabla27](#))

La mortalidad en los resistentes es de 71 pacientes (35,75%) y en los sensibles 105 pacientes fallecieron (22,62%). De igual forma la mortalidad en los resistentes se presenta a los 15 días en promedio del inicio de los signos y síntomas. En los sensibles la muerte se presenta a los 12 días se inició de signos y síntomas [Tabla16](#).

## 19. Consumo de recursos de salud durante el episodio de bacteriemia

Al analizar los patrones de consumo de recursos de salud de los pacientes estudiados, se encontró que los resistentes registraron un mayor consumo de recursos en comparación con los sensibles.

La [Tabla 14](#) presenta la frecuencia de uso de servicios de pacientes resistentes y sensibles hospitalizados por el episodio de bacteriemia.

**Tabla 14. Consumo de recursos en unidades durante periodo de bacteriemia**

|   | Consumo de recursos en unidades durante el periodo de bacteriemia |         |                     |           |         |                     |
|---|---|---------|---------------------|-----------|---------|---------------------|
|   | Resistentes   |         |                     | Sensibles |         |                     |
|   | n=193   |         |                     | n=464     |         |                     |
|   | Promedio  | Mediana | Desviación estándar | Promedio  | Mediana | Desviación estándar |
| Procedimientos quirúrgicos (cirugías realizadas)  | 0,41  | 0       | 0,99                | 0,26      | 0       | 0,66                |
| Hemoderivados (unidades)                          | 2,13  | 0       | 5,37                | 1,45      | 0       | 3,72                |
| Procedimientos (número de procedimientos médicos) | 2,25  | 1       | 3,95                | 2,04      | 1       | 2,46                |
| Laboratorios (muestras analizadas)                | 84,07   | 66      | 66,93               | 57,06     | 47      | 43,56               |
| Hemocultivos (muestras analizadas)                | 3,55  | 3       | 1,54                | 3,05      | 3       | 0,5                 |
| Imágenes diagnósticas (imágenes tomadas)          | 4,96  | 3       | 5,41                | 4,12      | 3       | 3,91                |
| Consultas (profesionales Inter consultados)       | 8,84  | 8       | 2,88                | 7,58      | 7       | 3,16                |
| Antibióticos administrados (dosis)                | 94,25   | 89      | 69,47               | 50,21     | 41      | 38,2                |
| Nutriciones (unidades)                            | 7,43  | 4       | 8,49                | 3,59      | 0       | 6,23                |
| Estancia hospitalización (días)                   | 11,6  | 12      | 7,55                | 7,64      | 7       | 5,02                |
| Estancia UCI (días)                               | 8,29  | 6       | 7,91                | 5,73      | 5       | 4,77                |

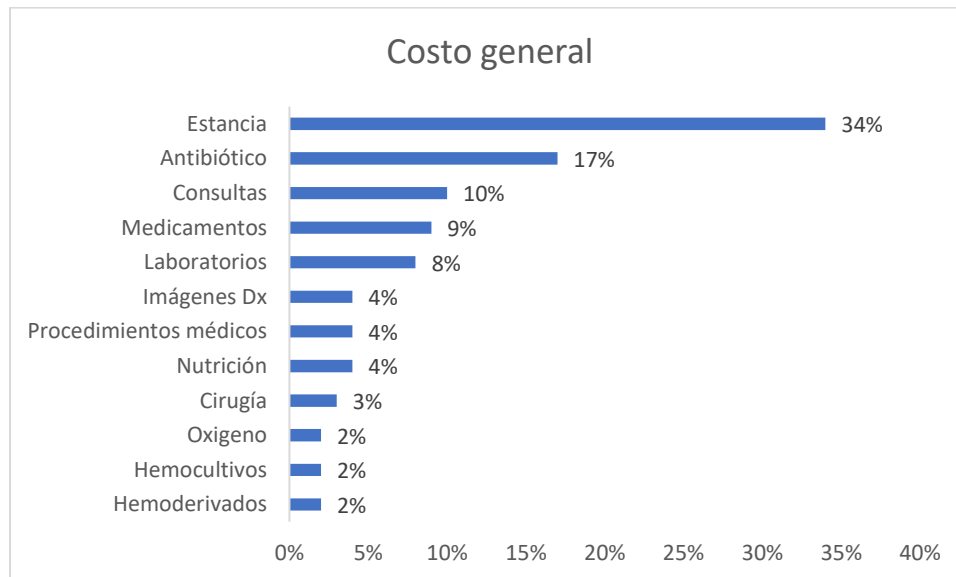
En promedio, el rubro más consumido por los pacientes resistentes fueron los antibióticos, seguidos por los exámenes de laboratorio. En los sensibles, estos últimos fueron los más frecuentes. Un paciente resistente consume, en promedio, casi el doble (1,9) de dosis de antibiótico que uno sensible. Respecto a los exámenes de laboratorio, esta razón fue de 1,5. En la estancia en servicios de hospitalización y UCI los resistentes tienen aproximadamente 1.5 veces más días de estancia que los sensibles.

## 20. Costos directos médicos asociados a la atención de episodios de bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos

### 18.1 Costos totales

La carga económica desde la perspectiva del sistema de salud colombiano asociado a la hospitalización de los 657 pacientes analizados fue de \$ 5.904.387.006. De esta carga el 37% fue debido a la estancia hospitalaria, seguido por el consumo antibióticos en un 17% y consultas a diferentes profesionales en 10%.

**Figura 7. Porcentaje de participación de recursos en los costos totales de la hospitalización del episodio de bacteriemia**



El costo total promedio de la atención del episodio de bacteriemia es de \$8.986.890, una mediana de \$ 6.277.106. El costo mínimo de atención es de \$554.103 y el máximo es de \$72.445.463 (Ver [Tabla10](#)).

**Tabla 15. Costo total de la atención del episodio de bacteriemia causada por *Enterobacteriaceae***

| Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> |                      |                     |                     |                                   |                  |                      |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------|----------------------|
| Tipo de recurso   |                      | Promedio            | Mediana             | RIC                               | Mínimo           | Máximo               |
| Medicamentos  | Antibióticos         | \$ 1.583.737        | \$ 529.314          | (\$187.611-\$1647125)             | \$ 425           | \$ 18.540.873        |
|   | Otros medicamentos   | \$ 770.504          | \$ 266.429          | (\$70.376-\$612.045)              | \$ 361           | \$ 32.824.521        |
|   | Total                | \$ 2.354.241        | \$ 795.743          | (\$127.011-\$552.241)             | \$ 786           | \$ 51.365.394        |
| Nutriciones   | Nutriciones          | \$ 693.554          | \$ 204.934          | (\$558.213-\$2.142.075)           | \$ 7.540         | \$ 6.778.358         |
| Procedimientos  | Quirúrgicos          | \$ 1.262.235        | \$ 792.298          | (\$150.241-\$422.981)             | \$ 17.725        | \$ 4.979.962         |
|   | No quirúrgicos       | \$ 553.970          | \$ 219.180          | (\$381.108-\$762.216)             | \$ 11.297        | \$ 5.928.994         |
|   | Total procedimientos | \$ 1.816.205        | \$ 1.011.478        | (\$167.459-\$1.083.111)           | \$ 29.022        | \$ 10.908.956        |
| Hemoderivados   | Hemoderivados        | \$ 648.867          | \$ 381.108          | (\$381.108-\$762.216)             | \$ 41.262        | \$ 9.087.960         |
| Profesionales   | Profesionales        | \$ 901.921          | \$ 787.750          | (\$462.325-\$1.217.474)           | \$ 53.799        | \$ 5.357.621         |
| Laboratorios  | Hemocultivos         | \$ 216.539          | \$ 202.300          | (\$202.300-\$202.300)             | \$ 60.853        | \$ 748.345           |
|   | Otros laboratorios   | \$ 743.565          | \$ 602.432          | (\$312.781-\$983.934)             | \$ 13.351        | \$ 6.304.842         |
|   | Total                | \$ 960.104          | \$ 804.732          | (\$524.278-\$1.198.008)           | \$ 74.204        | \$ 7.053.187         |
| Imágenes diagnósticas   | Total                | \$ 372.021          | \$ 267.611          | (\$94.302-\$529.173)              | \$ 26.858        | \$ 2.629.042         |
| Oxígeno   | Oxígeno              | \$ 272.488          | \$ 86.395           | (\$48.597-\$282.600)              | \$ 3.861         | \$ 6.479.665         |
| Estancia  | Estancia             | \$ 3.047.550        | \$ 1.999.237        | (\$1.023.772-\$4.050.124)         | \$ 17.677        | \$ 28.939.768        |
| <b>Total de atención</b>  |                      | <b>\$ 8.986.890</b> | <b>\$ 6.277.106</b> | <b>(\$3.431.499-\$11.612.237)</b> | <b>\$554.103</b> | <b>\$ 72.445.463</b> |

\*RIC: Rango intercuartílico

Para este estudio, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, el cual modifico los valores de los escenarios planteados (ISS + 50% e ISS + 70%) [Anexo2](#) y los precios de medicamentos (precio mínimo y máximo reportado) para conocer la variación de los resultados [Anexo3](#).

## 18.2. Comparación de costos de los pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos frente a los sensibles a carbapenémicos.

Los pacientes resistentes a carbapenémicos totalizaron costos de atención, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, de \$ 2.731.158.886 COP (46% del total) y los sensibles de \$3.173.228.120 (54%).



Atender a pacientes sensibles a carbapenémicos representó un costo promedio de \$6.838.853 y una mediana de \$5.185.928. A su vez, atender a los resistentes implicaron costos 2,1 veces mayores en comparación a los sensibles. El rubro con la mayor diferencia entre resistentes y sensibles fue el consumo de antibióticos, con una diferencia promedio de \$3.302.990, seguido por la estancia hospitalaria, con una diferencia de \$ 1.733.586.

**Tabla 16. Costo del episodio de bacteriemia causada por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia y sensibilidad**

| Tipo de recurso       |                             | Promedio             |                     | Costo incremental resistentes vs. sensibles | Mediana              |                     | Costo incremental resistentes vs. sensibles |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|---|
|                       |                             | Resistentes          | Sensibles           |   | Resistentes          | Sensibles           |   |
|                       |                             | n=193                | n=464               |   | n=193                | n=464               |   |
| Medicamentos          | Antibióticos                | \$ 3.925.485         | \$ 622.495          | \$ 3.302.990                                | \$ 3.162.620         | \$ 347.409          | \$ 2.815.211                                |
|                       | Otros medicamentos          | \$ 1.434.900         | \$ 494.151          | \$ 940.749                                  | \$ 420.103           | \$ 229.085          | \$ 191.018                                  |
|                       | <b>Total</b>                | \$ 5.360.386         | \$ 1.116.646        | \$ 4.243.740                                | \$ 3.582.723         | \$ 576.494          | \$ 3.006.229                                |
| Nutriciones           | Nutriciones                 | \$ 884.390           | \$ 573.246          | \$ 311.144                                  | \$ 251.170           | \$ 167.630          | \$ 83.540                                   |
| Procedimientos        | Quirúrgicos                 | \$ 1.013.639         | \$ 1.369.875        | -\$ 356.236                                 | \$ 782.893           | \$ 899.177          | -\$ 116.284                                 |
|                       | No quirúrgicos              | \$ 801.656           | \$ 449.181          | \$ 352.475                                  | \$ 215.131           | \$ 219.180          | -\$ 4.049                                   |
|                       | <b>Total procedimientos</b> | \$ 1.815.295         | \$ 1.819.056        | -\$ 3.761                                   | \$ 998.023           | \$ 1.118.357        | -\$ 120.334                                 |
| Hemoderivados         | Hemoderivados               | \$ 664.544           | \$ 639.461          | \$ 25.083                                   | \$ 381.108           | \$ 381.108          | \$ 0  |
| Profesionales         | Profesionales               | \$ 1.203.963         | \$ 776.288          | \$ 427.675                                  | \$ 1.132.569         | \$ 671.473          | \$ 461.096                                  |
| Laboratorios          | Hemocultivos                | \$ 239.878           | \$ 206.831          | \$ 33.047                                   | \$ 202.300           | \$ 202.300          | \$ 0  |
|                       | Otros laboratorios          | \$ 1.027.686         | \$ 625.387          | \$ 402.299                                  | \$ 853.636           | \$ 539.094          | \$ 314.542                                  |
|                       | <b>Total</b>                | \$ 1.267.564         | \$ 832.218          | \$ 435.346                                  | \$ 1.055.936         | \$ 741.394          | \$ 314.542                                  |
| Imágenes diagnósticas | <b>Total</b>                | \$ 384.947           | \$ 366.804          | \$ 18.143                                   | \$ 282.906           | \$ 261.229          | \$ 21.677                                   |
| Oxígeno               | Oxígeno                     | \$ 335.171           | \$ 243.689          | \$ 91.482                                   | \$ 107.994           | \$ 75.596           | \$ 32.398                                   |
| Estancia              | Estancia                    | \$ 4.271.879         | \$ 2.538.293        | \$ 1.733.586                                | \$ 2.798.933         | \$ 1.599.390        | \$ 1.199.543                                |
| <b>Total</b>          |                             | <b>\$ 14.151.082</b> | <b>\$ 6.838.853</b> | <b>\$ 7.312.229</b>                         | <b>\$ 11.410.406</b> | <b>\$ 5.185.928</b> | <b>\$ 6.224.478</b>                         |

Es importante resaltar que los sensibles presentaron un costo mayor en los costos totales promedio de procedimientos quirúrgicos y procedimientos médicos no quirúrgicos, lo cual se puede justificar por el consumo mayor de procedimientos quirúrgicos en los pacientes sensibles, ya que en el grupo de resistentes, ellos se encontraban la mayoría en fase de posoperatorio.

**Tabla 17. Costo total del episodio de bacteriemia según microorganismo aislado**

| Costos total de atención del episodio de bacteriemia de acuerdo con <i>Enterobacteriaceae</i> aislada |               |               |                               |              |              |                              |
|---|---------------|---------------|-------------------------------|--------------|--------------|------------------------------|
| Microorganismo  | Resistentes   |               |                               | Sensibles    |              |                              |
|   | n=193         |               |                               | n=464        |              |                              |
|   | Promedio      | Mediana       | RIC                           | Promedio     | Mediana      | RIC                          |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | \$ 14.757.600 | \$ 12.025.268 | (\$6.165.276- \$ 18.036.660)  | \$ 7.169.652 | \$ 5.406.454 | (\$2.944.829 - \$ 8.926.079) |
| <i>Escherichia coli</i>   | \$ 9.138.886  | \$ 10.143.048 | (\$6.362.614 - \$ 18.036.660) | \$ 6.253.124 | \$ 4.619.075 | (\$2.943.308 - \$8.936.953)  |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>   | \$ 15.380.042 | \$ 14.493.385 | (\$6.170.715 - \$17.833.635)  | \$ 7.943.788 | \$ 9.032.121 | (\$2.944.829 - \$9.077.675)  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   | \$ 8.827.831  | \$ 10.179.835 | (\$6.176.154 - \$ 20.494.155) | \$ 9.605.486 | \$ 6.873.468 | (\$2.747.483 - \$ 8.966.614) |

En cuanto a microorganismos, los resistentes con aislamientos de *K. aerogenes* registraron el costo mediana más alto (\$14.493.385) en la atención total del episodio, mientras que en los sensibles con aislamiento de *K. aerogenes* presentaron un costo mediano total de \$9.032.121.

Tabla 18. Costo total del episodio de bacteriemia según grupo etario

| Grupo etario         | Resistentes   |               |                              | Sensibles    |              |                            | Valor p (T student) |
|----------------------|---------------|---------------|------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|---------------------|
|                      | n=193         |               |                              | n=464        |              |                            |                     |
|                      | Promedio      | Mediana       | RIC                          | Promedio     | Mediana      | RIC                        |                     |
| Edad de 18 a 35 años | \$ 15.377.114 | \$ 11.277.008 | (\$6.380.145 – 19.292.905)   | \$ 6.114.043 | \$ 5.703.812 | (\$2.873.184- \$8.673.261) | 0,4328              |
| Edad de 36 a 53 años | \$14.309.621  | \$10.994.999  | (6.251.868 - \$17.833.635)   | \$ 5.856.082 | \$5.225.318  | (\$2.943.308- \$8.936.953) | 0,9664              |
| Edad de 54 a 71 años | \$ 14.228.915 | \$ 11.203.710 | (\$ 6.201.392- \$20.495.417) | \$ 7.690.332 | \$5.296.977  | (\$2.945.254- \$8.947.827) | 0,9294              |
| Edad de 72 a 89 años | \$13.908.208  | \$12.605.056  | (\$6.362.624- \$18.036.660)  | \$ 6.398.811 | \$ 5.088.111 | (\$2.943.308- \$8.936.953) | 0,0094              |
| Edad ≥ 90 años       | \$ 6.448.143  |               |                              | \$ 6.151.491 | \$ 3.251.475 | (\$2.292.182- \$8.786.480) | 0,1233              |

La Tabla 18 presenta el promedio y las medianas de costo directo médico de atender episodios de bacteriemia según grupos etarios. Se observó únicamente diferencia estadísticamente significativa en el grupo de edad entre 72 a 89 años (Valor  $p=0,0094$ ). Se resalta que el grupo de 90 años o más, solo incluye un paciente.

Tabla 19. Costo total del episodio de bacteriemia según género

| Sexo    | Resistentes   |              |                             | Sensibles    |             |                            | Valor p (Test de proporciones) |
|---------|---------------|--------------|-----------------------------|--------------|-------------|----------------------------|--------------------------------|
|         | n=193         |              |                             | n=464        |             |                            |                                |
|         | Promedio      | Mediana      | RIC                         | Promedio     | Mediana     | RIC                        |                                |
| Mujeres | \$ 13.559.854 | \$11.650.952 | (\$6.201.392- \$18.239.684) | \$6.364.858  | \$4.793.282 | (\$2.944.829- \$8.926.079) | 0,0848                         |
| Hombres | \$ 14.549.815 | \$11.106.650 | (\$6.319.865- \$17.507.587) | \$ 7.316.954 | \$5.514.027 | (\$2.943.308- \$8.936.953) | 0,0643                         |

La Tabla 19 presenta el costo promedio y medianas de la atención del episodio de bacteriemia según sexo. No se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0848$  en mujeres y  $p=0,0643$  en hombres).

### 18.3. Análisis bivariado

Se realiza un análisis bivariado de las variables independientes frente a la variación de los costos de atención de la bacteriemia mediante la estimación de Odds Ratio (Razón de probabilidades); determinando así las variables asociadas a la variación de los costos en la atención del episodio infeccioso. Se tomaron las variables con significancia estadística ( $p < 0,05$ ). Para ello se utilizó la mediana del costo del episodio de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* (con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos) y análisis frente a las variables independientes.

Se encontró relacionado a la variación de costos la resistencia a carbapenémicos (OR 4,63; IC 3,14-6,89;  $p < 0,0001$ ), sexo masculino (1,48 OR, 1,08-2,04,  $p = 0,011$ ); la remisión de otras instituciones (2,18 OR, IC 1,45-3,29;  $p = 0,0001$ ), el periodo de bacteriemia mayor a catorce días (OR 3,91%; IC 1,45-3,29;  $p < 0,0001$ ), estancia total desde el ingreso que supere los 23 días (OR 5,37; IC 3,79-7,60;  $p < 0,0001$ ), la estancia en servicio de hospitalización mayor a 9 días (OR 2,98; IC 2,08-4,28;  $p < 0,0001$ ) y el ingreso a UCI (OR 6,53; IC 4,58-9,32;  $p < 0,0001$ ) (Ver [Tabla 35](#)).

Las comorbilidades respiratorias respiratoria (OR 1,58; IC 1,06-2,35;  $p = 0,0166$ ), una puntuación en el índice APACHE II mayor a 18 (OR 6,24; IC 4,37-8,93;  $p < 0,0001$ ), aparición de signos y síntomas posterior a siete días de ingreso (OR 2; IC 1,45-2,76,  $p < 0,0001$ ), reporte oficial de hemocultivo después de 72 horas (OR 2,02; IC 1,45-2,82;  $p < 0,0001$ ), pacientes con shock séptico (OR 3,43; IC 2,15-5,57,  $p < 0,0001$ ), aislamiento de *K. pneumoniae* (OR 2,08; IC 1,55-5,12;  $p < 0,0001$ ), presencia de al menos un factor de riesgo (OR 2,77; IC 1,55-5,12;  $p = 0,0002$ ), estancia prolongada (OR 1,84; IC 1,33-2,55,  $p = 0,0001$ ), herida quirúrgica (OR 2,88; IC 2,04-4,07,  $p = 0,000$ ), procedimiento quirúrgico (OR 2,4; IC 1,73-3,32;  $p < 0,0001$ ), previo antibiótico (OR 2,24, IC 1,62-3,10,  $p < 0,0001$ ), CVC o PICC (OR 2,11; IC 1,48-3,01;  $p < 0,0001$ ), sonda vesical (OR 1,53; IC 1,08-2,16,  $p = 0,0112$ ), otros dispositivos invasivos (OR 1,77; IC 1,27-2,47,  $p = 0,0004$ ), ventilación mecánica invasiva (OR 1,84; IC 1,15-2,99,  $p = 0,0068$ ), foco de la bacteriemia asociado a dispositivos intravasculares (OR 2,95; IC 1,45-6,39,  $p = 0,0011$ ), adquisición intrahospitalaria (OR 1,76; IC 1,24-5,52,  $p = 0,0009$ ), requerimiento de soporte ventilatorio invasivo (OR 4,06; IC 2,63-6,37,  $p < 0,0001$ ).

## 18.4. Modelo de regresión logística

Posterior a la obtención de los Odds Ratio (Razón de probabilidades) de las variables independientes frente al costo total de la atención del episodio de la bacteriemia, se procedió a realizar un modelo de regresión logística a través de la metodología de “paso adelante y paso atrás”, la cual buscó ingresar al modelo las variables que en el análisis bivariado tengan significancia estadística ( $p < 0,05$ ), Odds Ratio mayor a uno (1) e intervalos de confianza (IC) adecuados, además de importancia clínica y plausibilidad biológica (119–121) .

En este modelo de regresión logística las variables asociados a un aumento de costos son la resistencia a carbapenémicos (OR 2,8; IC, 1,2-7;  $p=0,027$ ), pacientes remitidos extrahospitalarios (OR 2,66; IC 1,50-4,70;  $p=0,001$ ), sexo masculino (OR 1,6, IC 1,01-2,52;  $p=0,041$ ), ingreso a UCI (OR 5,37; IC 2,05-14,07;  $p=0,001$ ), score APACHE II de 10 a 14 puntos (OR 4,13; IC 1,16-14,6,  $p=0,028$ ), score APACHE de 15 a 19 (OR 4,54; IC 1,29-15,93;  $p=0,018$ ) y ventilación mecánica invasiva (OR 2,62; IC 1,13-6,05;  $p=0,023$ ). Para ver el análisis bivariado y el modelo de regresión logística [Tabla 35](#).

Es importante reconocer que no se ingresaron por colinealidad las siguientes variables: sexo femenino y adquisición comunitaria de la infección. De igual forma, se descartó por generación de múltiples errores en el modelo la variable de quemaduras y por plausibilidad biológica la comorbilidad de neoplasia, al tener un comportamiento que preventivo frente al aumento de los costos de la atención, resultado relacionado con la muerte temprana de estos pacientes, generando una reducción en los costos de atención.

## Discusión

### 19. Consideraciones generales

El abordaje de las infecciones ocasionadas por microorganismos multirresistentes debe tener un enfoque que permita determinar el impacto clínico, económico y social que generan, pues sus consecuencias negativas para los pacientes están relacionadas con morbilidad, mortalidad, aumentos en los costos para su atención, ausentismo laboral y disfunción en las dinámicas familiares y de su cotidianidad, generando así una carga a la sociedad y al sistema de salud (122).

Según nuestro conocimiento, este es el segundo estudio en el país que buscó estimar los costos de la atención de pacientes diagnosticados con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia a carbapenémicos, teniendo como antecedente el estudio de *Hernández et al* (8), quienes analizaron los costos de 253 pacientes derivados de estancia hospitalaria y de la administración de antibióticos.

El presente estudio estimó los costos directos médicos de la atención y los factores asociados a su variación en pacientes con bacteriemias causadas por Enterobacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos en una institución de cuarto nivel de complejidad en Bogotá D.C., en el periodo 2015 a 2017. Analizamos 657 pacientes, de los cuales el 29,37% (193 casos) fueron resistentes y 464 (70,63%) sensibles. A continuación, discutimos nuestros principales hallazgos, presentando primero los resultados más relevantes y contrastándolos con la evidencia disponible. Luego, discutimos aquellos relacionados con las variables que tienen un mayor impacto en las estimaciones de los costos. Finalmente, presentamos las conclusiones.

## 19.1. Estimación de costos directos de atención

El costo total promedio de la atención del episodio de la bacteriemia fue de \$8.986.890. Es importante resaltar que los resistentes tienen un costo promedio dos veces mayor en comparación con los sensibles (\$6.838.853). En nuestro análisis encontramos los pacientes resistentes consumen 1,8 veces más dosis de antibióticos que los sensibles, seguido por una razón de 1,5 más muestras de laboratorios. Respecto a la estancia hospitalaria los resistentes tienen 1,5 más días de estancia que los sensibles. Para otros rubros como nutrición, los resistentes gastan el doble de nutriciones que los sensibles. Este hallazgo es similar con lo encontrado por Huang *et al* (123), quienes identifican que los pacientes con *K. pneumoniae* tienen mayores costos frente a los sensibles.

De igual forma obtuvimos como resultado principal una asociación existente entre la resistencia a carbapenémicos en *Enterobacteriaceae* en pacientes con bacteriemias, presentado una diferencia de \$7.312.229 en comparación con el grupo de pacientes sensibles. Sin embargo, es importante que se realicen más estudios que permitan estimar los costos que las infecciones por *Enterobacteriaceae* genera a las familias y la sociedad, a través de la estimación de carga de enfermedad y pérdida de productividad laboral, además de tener otras perspectivas económicas. Este hallazgo son compatibles con los resultados obtenidos en estudios como Huang *et al* (123), Meng *et al* (102), Thaden *et al* (124) y Judd *et al* (125).

En los resistentes, el costo promedio de los antibióticos fue de \$3.925.485 y de otros medicamentos (patologías de base y complicaciones) de \$1.434.900. La estancia hospitalaria registró un costo promedio de \$4.271.879. El mayor costo relacionado con la terapia antibiótica en el grupo caso frente al grupo control fue un hallazgo similar al reportado en el estudio de Ulu Kilic *et al* (126) desarrollado en Turquía, que evaluó el impacto económico de la multiresistencia en Gram negativos, encontrando que los resistentes presentan costos elevados por consumo de antibióticos. Palau *et al* (98) en su investigación realizada en España, identifica que el tratamiento antibiótico y de otras comorbilidades presentan mayores costos en los resistentes.

Al realizar un análisis por el microorganismo aislado, se encontró que en los pacientes caso con bacteriemia causada por *Klebsiella aerogenes* los costos de atención promedio fueron de \$15.380.042, seguido por los pacientes con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, con un medio de \$14.757.600. En los sensibles, los pacientes con bacteriemias por *Enterobacter cloacae* registraron un costo promedio de atención de \$9.605.486, seguido por los pacientes con *Klebsiella aerogenes* con un costo de \$7.943.788. Sin embargo, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas.

Al analizar los costos de cada recurso en salud consumido, los sensibles presentaron aumento en de algunos recursos en comparación con los resistentes, siendo específico el rubro de procedimientos médico quirúrgicos, los cuales tuvieron diferencias negativas. Esta situación se justifica por la aparición temprana de signos y síntomas de los sensibles (5 días) en comparación de los resistentes quienes tenían estancias previas más prolongadas (18 días) a la aparición de la infección, encontrándose en estados posoperatorios o con procedimientos médicos invasivos ya realizados. Estas estancias previas prolongadas desde el ingreso son consideradas como factor de riesgo para la adquisición de infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos como es demostrado en el estudio de Segagni *et al* (127). Sin embargo, al realizar el análisis bivariado se considera como desencadenante en la variación de los costos de atención, pero al ser incluida en el modelo de regresión logística su ajuste la convierte en un factor de protección, ocasionado al tener en cuenta el número de pacientes control con una aparición temprana de signos y síntomas.

En cuanto a los grupos etarios, los pacientes con perfil de resistencia entre edades de 18 a 35 años tienen el mayor costo de atención del episodio con un costo promedio de \$15.377.114, al analizar esta situación se encontró que tenían diagnósticos considerados de alto costo para su manejo como VIH, linfoma, leucemia, adenocarcinomas, lupus eritematosos sistémico y adicionalmente presentaban poli trauma por accidente de tránsito y heridas por proyectil de arma de fuego. Lo anterior explicaría su elevado costo. En los sensibles, los pacientes entre 54 a 71 años tienen el mayor costo de atención promedio (\$7.690.332), este grupo etario representa el 39% de los sensibles, además de que un 48% de ellos requirió de ingreso a UCI. Es importante resaltar que al analizar las medianas de cada grupo etario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



La modificación de los escenario del manual tarifario ISS más un 50% genera un costo promedio del episodio de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* de \$10.306.856 (mediana \$7.220.106), con una carga económica al sistema de salud de \$6.807.854.415. Al analizar el escenario modificado del ISS más 70% se encontró que la infección tiene un costo promedio de \$11.695.441 (mediana \$8.104.996), generando una carga al sistema de salud de \$ 7.683.904.991.

Al analizar la modificación de los precios reportados en la base de datos SISMED del año 2018, utilizando los precios máximo, promedio y mínimo reportados bajo los tres escenarios se obtienen variaciones importantes en los promedios del costo de atención del episodio de bacteriemia. Bajo el escenario ISS más el 30% con el precio mínimo se observa una disminución del costo promedio de atención del episodio infeccioso del 4,4% (promedio \$8.586.032) mientras que con el precio máximo reportado hay un aumento del 17% (promedio \$10.522.344). Bajo el escenario del manual tarifario ISS más 50% y el precio mínimo reportado se observa una disminución del 4,5% del costo promedio y con el precio máximo un aumento del 17,14% del precio promedio (\$9.891.117 y \$12.138.392 respectivamente). Bajo el escenario del manual tarifario más el 70% y el precio mínimo de medicamentos reportado se encontró una disminución del 4,7% de costo promedio del episodio de bacteriemia (\$11.319.180) y con el precio máximo un aumento del 17.05% (\$13.690.589).

Los estudios de costo de la enfermedad, aunque arrojan resultados valiosos muchas veces pueden ser desestimados por la dificultad en su realización e interpretación. Por ellos es prioritario que la el desarrollo de estos estudios cuenten con una correcta metodología del diseño de estudios (buscando la disminución de sesgos y variables confusoras) como muestro probabilístico, una proporción adecuada entre casos y controles, la implementación de pruebas estadísticas que confirmen la distribución de los datos obtenidos y métodos de estratificación por variables como sexo, grupos etarios o cargas de comorbilidad (5). La aplicación de estas medidas permitirá que los datos obtenidos en futuros estudios sean extrapolables a la población en general.

De igual forma, es imperativo que se realicen estudios que busquen establecer costó efectividad de medidas preventivas en el área de control de infección, medios diagnósticos

y tratamientos que aumenten la oportunidad y el correcto manejo de la infección, lo cual no solo brindara beneficio clínico al paciente sino también a un uso óptimo de los recursos en salud, disminuyendo los costos asociados a su atención y las complicaciones derivadas. Los resultados obtenidos de estudios de este tipo deben ser la base para los grupos tomadores de decisiones en los ámbitos clínicos y directivos del sistema de salud, que busquen prevenir y contener la resistencia bacteriana en el territorio nacional. Estas estrategias deben estar guiadas según recomendaciones del CDC en el Tratado de resistencia antibiótica en Estados Unidos, establece como una prioridad para la prevención y contención en la diseminación de la resistencia bacteriana actividades como rastreo y seguimiento en el territorio, facilidades a los profesionales para el seguimiento y reporte de casos, aprovechamiento de la tecnología, implementación de sistemas de alerta nacional para una rápida identificación de casos, reforzamiento de la investigación, trabajo multidisciplinario, implementar y fortalecer los programas de uso racional de antibióticos y código sepsis (128), trabajo en colaboración con otros sectores como producción de alimentos y crianza de animales, saneamiento ambiental y manejo adecuado de residuos industriales y hospitalarias (129–131).

La carga económica derivada de la atención de estas infecciones analizada desde la óptica de los costos de oportunidad (132), implica el costo que el sistema de salud asume para el tratamiento de estas infecciones, pudo ser prevenibles en un porcentaje, y los miles de millones gastados se hubiesen podido dirigir a programas e intervenciones de prevención y promoción de la salud, tratamiento de otras enfermedades prevalentes o la búsqueda de contención de resistencia bacteriana en el territorio nacional; las cuales pueden mejorar la calidad de vida de la población.

Los hallazgos de este estudio se pueden considerar como un paso inicial a la creación de nuevas preguntas de investigación para determinar los costos de la atención de las infecciones por microorganismo con perfil de resistencia a tratamientos antibióticos en el país, bajo otras perspectivas como la de sociedad.

## 19.2. Factores que se asociaron a los cambios en los costos directos de atención

Resultó interesante observar que la resistencia a carbapenémicos genera una diferencia promedio en el costo de atención de \$ 7.312.229 frente a los pacientes sensibles. La variable de resistencia a carbapenémicos en el modelo de regresión logística mostró un OR de 2,8 (IC1,12-7;  $p=0,027$ ). Esta situación se puede aproximar a los hallazgos reportados por Huang *et al* (123), quienes en su estudio realizaron un análisis de los costos médicos intrahospitalarios relacionados por infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. De igual forma, Meng *et al* (102) lo ratifica como un hallazgo en su investigación en *E. coli* resistente a carbapenémicos, encontrando que los resistentes tienen un costo mayor frente a los sensibles, ambos estudios desarrollados en China.

Para el desarrollo de este estudio se tomaron en cuenta variables que pueden generar confusión y resultados contradictorios como la estancia hospitalaria anterior a la aparición de signos y síntomas, comorbilidades de los pacientes, toma de hemocultivo, inicio y tipo de terapia antibiótica administrada (agrupada en adecuada, no adecuada y no administrada) de acuerdo a las recomendaciones Gandra *et al* (91) y Grau (133); las cuales se tuvieron en cuenta para el análisis univariado, bivariado y el modelo de regresión logística.

Es importante reconocer que en el desarrollo del estudio la variable de estancia en UCI (días) no fue ingresada al modelo de regresión logística debido a una anulación completa del mismo, siendo convertida a variable dummie de pacientes que requirieron ingreso a UCI. La estancia en UCI por si sola, puede explicar el aumento de los costos de los pacientes anulando la participación de la resistencia al tratamiento a antibióticos en el resultado final, como se observa en el estudio realizado por Judd *et al* (125), quien identifica que los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos tienen la misma probabilidad de aumentar sus costos cuando ingresan a UCI. Es por ello que los estudios que no tienen en cuenta la variable de estancia en UCI (días de estancia) pueden tener una sobrestimación del perfil de resistencia en los costos totales obtenidos y en el modelo de regresión (5). Al ingresar esta variable al modelo, se reconoce que los pacientes que ingresan a UCI tienen 5,37 (IC

2.05-14.07;  $p=0.001$ ) veces más riesgo de tener sobrecostos en la atención del episodio de bacteriemia, resultados similares en el estudio de Ng *et al* con un coeficiente de 0,94 (IC 0,50-1,38) (96) .

De la misma manera es fundamental comprender que el costo de estancia en una UCI es similar para cualquier patología, sin embargo, las situaciones claves que hacen aumentar los costos están relacionadas con el requerimiento de actividades de soporte avanzado como lo es el soporte vasopresor o ventilación mecánica (5,134). En este caso, los pacientes que requirieron de ventilación mecánica invasiva tienen 2,62 veces más probabilidades de tener aumentos en los costos de atención del episodio; situación que se podría relacionar también con el perfil de resistencia, pues el 25,91% de los pacientes del grupo caso requirieron de ventilación mecánica durante el episodio de la bacteriemia frente a un 19,83% de los pacientes del grupo control, resultado similar a lo reportado por Mauldin *et al* (134).

Los pacientes ingresados a UCI con puntajes APACHE II entre 10 a 14 tienen un OR 4,13 (IC 1,16-14;  $p=0,028$ ), de igual forma los pacientes con APACHE II entre 15 a 19 tienen un OR 4,54 (IC 1,29-15,93;  $p=0,018$ ). Estos hallazgos son similares a los encontrados por Thaden *et al* (104) y Ng *et al* (96). Aunque esta variable tiene una alta plausibilidad biológica como desencadenante de aumento en los costos de atención, es importante resaltar que los intervalos de confianza muestran una tendencia a la sobre dispersión y poca precisión en la estimación. Esta situación podría resolverse al aplicarse un estudio con una selección probabilística de una muestra mayor, que arrojaría un OR más representativo de la población general.

Otro hallazgo estadísticamente significativo es el ser hombre, con un OR de 1,6 (IC 1,01-2,52;  $p=0,041$ ), el cual se puede determinar como un factor de riesgo relacionado con el aumento de los costos de atención del episodio de bacteriemia. En el presente estudio, se encontró que un 52% de los pacientes fueron hombres, siendo este porcentaje mayor en los resistentes (58%); hallazgo similar encontrado por Mariappan *et al* (135), quien considera que ser hombre es un factor de riesgo para la adquisición de infecciones por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos. Es importante reconocer que, aunque tiene un OR significativo, los intervalos de confianza están muy cercanos a un valor nulo, lo cual pudo derivarse de una muestra pequeña no probabilística o la proporción desigual

de casos y controles; además, al revisar los costos por sexo no hay diferencias significativas en las medianas.

Aunque este estudio tomó en cuenta los pacientes que fueron remitidos de otras instituciones, se desconoce totalmente la estancia hospitalaria extrainstitucional y su evolución clínica. A pesar de ello, el análisis realizado en el estudio arrojó que la remisión extrainstitucional se considera como un factor de aumento en los costos de atención con un OR 2,6 (IC 1,50-4,70,  $p=0,001$ ). Este hallazgo se podría relacionar con el perfil de resistencia, ya que el 26% de los resistentes fueron remitidos de otras instituciones. De igual forma Ulu Kilic *et al* (126) en su estudio refieren que los pacientes transferidos de otras instituciones tienen 9,3 veces más probabilidades de adquirir una infección por Gram negativos multirresistentes, y por ende el incremento de los costos de atención.

Con respecto a la mortalidad, un 35,75% de los resistentes murieron en comparación con un 22,62% de los sensibles, este hallazgo es similar al estudio realizado por Gualtero *et al* (136), quienes identifican los factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones ocasionadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. Al analizar esta variable en el modelo de regresión logística no se encontraron datos estadísticamente significativos, siendo justificable por la reducción de los costos que la muerte y su cese de consumo de recursos de salud genera. Este hallazgo fue sustentado de igual forma por Lemos *et al* (5), siendo esta reducción más notable cuando sucede en la fase inicial del proceso infeccioso. Es por esto por lo que se tomó la decisión de ingresar los pacientes al estudio que fallecieron antes del reporte oficial del hemocultivo, pues es conocido que antes de su desenlace fatal tienen un alto consumo de recursos sanitarios como procedimientos médicos invasivos (intubación, paso de catéter centrales, entre otros), administración de vasopresores y sedo analgesia y algunas veces traslados a salas de reanimación o UCI.

La presencia de morbilidad es una de las variables que se consideraban más importantes en el estudio, sin embargo, no arrojaron resultados estadísticamente significativos en el modelo de regresión, aunque sí en el análisis bivariado. Uno de estos resultados es el aumento de costos en pacientes con antecedentes de enfermedades respiratorias, quienes por el consumo de recurso como oxígeno y medicamentos multidosis de alto costo podría estar relacionado con el aumento de los costos.

Al evaluar la relación existente entre la variación de costos y la comorbilidad a través del índice de comorbilidad de Charlson, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Este hallazgo puede ser generalizable en ambos grupos, pues es importante reconocer que estos grupos de pacientes tienen una alta carga de comorbilidades (aproximadamente un 70% de los pacientes con un puntaje Charlson mayor a 3), esta situación es similar a la encontrada por *Maslikowska et al* (99), quien a pesar de registrar alta carga de comorbilidad en el Índice Charlson no encontró diferencias estadísticamente significativas.

### 19.3. Limitaciones y fortalezas

Este es el segundo estudio a nivel nacional que abarca el tema de los costos generados por la atención de pacientes por bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia a carbapenémicos. El estudio anterior al presente realiza un énfasis en los costos de antibióticos y estancia hospitalaria, nuestro estudio abarca el registro diario de consumo de recursos de salud por cada paciente desde la indicación de la toma del hemocultivo hasta el desenlace final (muerte, salida, infección por otro microorganismo o finalización de antibiótico) como imágenes diagnósticas, muestras de laboratorios, procedimientos médico quirúrgicos, nutriciones, medicamentos para comorbilidades y complicaciones, uso de oxígeno y requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, gracias a la adopción de la metodología de micro costeo brindando un panorama más cercano a la realidad.

Nosotros no realizamos un muestreo probabilístico, ya que se tomó a través de un muestreo de conveniencia toda la población con bacteriemias por enterobacterias con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos, logrando un número no pequeño de pacientes analizados de varios años de análisis.

Para evitar el sesgo de información se realizó una prueba piloto que evaluó la pertinencia del formato para la recolección de información y de igual forma un entrenamiento en la búsqueda de la información en el sistema la institución y del diligenciamiento del formato.

Una de las limitaciones de este es la pérdida de algunos datos de pacientes cuando se presentaban reparaciones en el sistema de historia clínica de la institución, pues su diligenciamiento a mano y el registro de consumo de recursos se consignaron de forma física en la historia clínica del paciente, haciendo imposible su revisión. Para lo anterior, se resalta que fueron muy pocos los casos que se presentaron de pacientes con datos perdidos. Además, el investigador principal estuvo a cargo de la recolección de toda la información clínica y presente en todo momento de la captura.

Otra limitación en el estudio para poder acercarse a la realidad de los costos de estas infecciones para el sistema de salud es la ausencia en el país de un manual tarifario para dispositivos y material médico, lo que ocasiono que no se tuvieran en cuenta en el estudio generando así una subestimación de los costos totales en la atención del episodio de bacteriemia.

## Conclusión

- La carga económica generada al sistema de salud colombiano por la atención de bacteriemias por *Enterobacteriaceae* es de \$ 5.904.387.006. De esta carga, el 46% fue debido a la hospitalización de resistentes (n=193) y el 54% de sensibles (n=464).
- En promedio, el rubro más consumido por los pacientes resistentes fueron los antibióticos, seguidos por los exámenes de laboratorio, nutriciones, días de estancia hospitalaria, días en UCI y hemoderivados. Un paciente resistente consume, en promedio, casi el doble (1,9) de dosis de antibiótico que uno sensible. Respecto a los exámenes de laboratorio, esta razón fue de 1,5. En la estancia en servicios de hospitalización y UCI los resistentes tienen aproximadamente 1.5 veces más días de estancia que los sensibles. Para otros rubros como nutrición, los resistentes consumen el doble de nutriciones que los sensibles.
- Las variables clínicas relacionadas con la variación de los precios de la atención del episodio se encontró que la bacteriemias ocasionadas por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos tiene una probabilidad de 2.80 de incrementar los costos de la atención del episodio de bacteriemia, de igual forma los pacientes del sexo masculino, requerimiento de UCI, remitidos de otras instituciones, los pacientes con puntuación APACHE entre 10 y 19 puntos, el requerimiento de soporte ventilatorio mecánico invasivo,
- El promedio de edad de los resistentes es de 62 años y 67 años en los sensibles. El 95% de los pacientes hacen parte del régimen contributivo en ambos grupos. La comorbilidad más común son las cardiovasculares en un 54.4% en los resistentes y en un 64,87% los sensibles, seguida por las enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, entre otras).



## Recomendaciones

- Los resultados de este estudio deben encaminarse en fortalecer los programas de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia Bacteriana a nivel nacional que permita conocer en tiempo real la situación de la resistencia a antibióticos en el país, para su monitorización y la adopción de medidas de contención adecuadas de acuerdo con la realidad del país.
- Es importante crear y reforzar medidas de prevención y contención de la resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario a través de creación de grupos de códigos sepsis (manejo oportuno del paciente en estas condiciones clínicas para disminuir complicaciones y por ende sobre costos), lavado de manos, programas de uso racional de antibióticos, medidas de aislamiento, desinfección y educación al personal sanitario.
- En el ámbito comunitario es importante crear programas de educación a la población de todas las edades en la no automedicación, en el cumplimiento estricto del tratamiento antibiótico y el desecho adecuado de medicamentos.
- Es importante iniciar un trabajo interdisciplinario con sectores como agricultura (producción animal) y salud animal (manejo veterinario de animales) para disminuir y erradicar el uso inadecuado de antibióticos. También es pertinente trabajar con sectores ambientales y de manejo de residuos (específicamente en fuentes de contaminación de aguas) para disminuir la presión de resistencia a microorganismos por residuos de antibióticos de la industria farmacéutica, agrícola y sanitaria. A través de este trabajo mancomunado se lograr el objetivo de “One Health”, manteniendo una salud humana que es interdependiente de la salud animal y el bienestar de los ecosistemas.
- Es importante en un futuro realizar nuevos estudios que permitan analizar el impacto económico de la resistencia bacteriana a través de la perspectiva de la sociedad, la cual brinda una visión completa de los costos médicos derivados de la atención médica, morbilidad, mortalidad, costos no médicos y las transferencias de

pagos. De igual forma, es valioso que estos nuevos trabajos sean desarrollados de forma multicéntrica, lo que permitirá una muestra poblacional que sea aplicable a la situación del país, teniendo en cuenta la situación de resistencia a estos agente terapéuticos en cada territorio.

- Se deben desarrollar estudios de evaluaciones económicas completas (costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio) que permitan determinar las mejores opciones terapéuticas para el tratamiento, medidas de prevención y nuevos métodos de diagnóstico para una atención más oportuna en los pacientes que presentan infecciones por microorganismos multirresistentes.

## Bibliografía

1. Angles E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? *Rev Medica Hered.* 2018;29(1):3.
2. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos : una crisis global Antibiotic resistance : A global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):692–9.
3. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Who* [Internet]. 2017;7. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Sotomayor H, Burgos J, Arango M. Demostración de tuberculosis en una momia prehispanica colombiana por la ribotipificación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomédica* [Internet]. 2004 [cited 2018 May 8];24:18–26. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572004000500004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572004000500004)
5. Lemos E V. Impacto económico y clínico de la resistencia bacteriana a partir del análisis de *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidado intensivo de instituciones de tercer nivel de Bogotá. 2010.
6. Lemos E V., de la Hoz FP, Alvis N, Quevedo E, Einarson TR, Castañeda C, et al. *Infectio* : revista de la Asociación Colombiana de Infectología. *Infectio* [Internet]. 2013;17(4):185–92. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922013000400004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922013000400004)
7. Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Álvarez CA, et al. Impacto económico de la resistencia a metilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. *Biomédica* [Internet]. 2014;34(3):345–53. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1692>
8. Hernández-gómez C, Motoa G, Pallares C, Muñoz JS, Escandón-vargas K, Álvarez C, et al. Economic Impact of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Bloodstream Infection in Latin America. 2015;(October):10–1.

9. Vargas-Alzate CA, Higuera-Gutiérrez LF, Jiménez-Quiceno JN. Costos médicos directos de las infecciones del tracto urinario por bacilos Gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2019;39:35–49.
10. Angeles-R. MC, Morales-J. AC, Yacarini-M. AE. Resistencia a los antibióticos: Agravamiento en la situación de salud pública. *Rev del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2020;13(1):99–100.
11. Pérez DQ. Antimicrobial resistance: Evolution and current perspectives in the context of the “one health” approach. *Rev Cubana Med Trop*. 2017;69(3):1–17.
12. WHO. Plan De Acción Mundial Sobre La Resistencia a Los Antimicrobianos. WHO Libr Cat Publ daata [Internet]. 2015; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?ua=1>
13. (INS) IN de S. Circular 1000 - 0057. Fortalecimiento de las acciones de prevención, vigilancia y control de la emergencia y diseminación de infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapanémicos. 2012; Available from: [http://www.ins.gov.co/normatividad/Normatividad/circular\\_0057\\_de\\_2012.PDF](http://www.ins.gov.co/normatividad/Normatividad/circular_0057_de_2012.PDF)
14. Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud ( IAAS ) 2016. 2016.
15. Castillo JS, Leal AL, Alvarez CA, Cortés JA, Henríquez DE, Buitrago G, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la unidad de cuidados intensivos: revisión de los estudios de pronóstico. *Infectio* [Internet]. 2011;15(1):25–32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921170073X>
16. Ministerio de Salud y Protección Social. PLAN NACIONAL DE RESPUESTA A LA RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS. 2018.
17. Janet Hindler MA, Humphries RM, Schuetz A, Professor D. CLSI AST News Update. 2020.
18. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and taxonomy of the ‘Enterobacteriales’: Proposal for enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morgane. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(12):5575–99.

19. Janda JM. The Prokaryotes. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors. The Prokaryotes [Internet]. Tercera ed. Springer; 2006. p. 5–40. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/0-387-30741-9>
20. Fam N, Opín C, Comm J, Iii JF, Control D, Diseases D, et al. Enterobacteriaceae. 2015;
21. Patel AK, Singhanía RR, Pandey A, Joshi VK, Nigam PS, Soccol CR. Enterobacteriaceae, Coliforms and E.Coli: Introduction. *Encycl Food Microbiol* Second Ed. 2014;1:659–66.
22. Church LWP. Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* Second Ed. 2015;888–94.
23. Delcour AH. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2009;1794(5):808–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696358/pdf/nihms114274.pdf>
24. Vinogradov E, Fridrich E, MacLean LL, Perry MB, Petersen BO, Duus JØ, et al. Structures of lipopolysaccharides from *Klebsiella pneumoniae*. Elucidation of the structure of the linkage region between core and polysaccharide O chain and identification of the residues at the non-reducing termini of the O chains. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Jul 12 [cited 2018 Apr 23];277(28):25070–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986326>
25. Farfán-garcía AE, Ariza-rojas SC, Andrea F, Lizeth V, Farfán-garcía AE. Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena. *Rev Chil Infecto*. 2016;33(4):438–50.
26. Tindall BJ, Sutton G, Garrity GM. *Enterobacter aerogenes* hormaeche and Edwards 1960 (Approved lists 1980) and *Klebsiella mobilis* bascomb et al. 1971 (approved lists 1980) share the same nomenclatural type (ATCC 13048) on the approved lists and are homotypic synonyms, with consequences for. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2017;67(2):502–4.
27. Nom AL, Opín C, Comm J, Grimont PAD, Grimont F, Entérobactéries U, et al. *Enterobacter*. *Bergey's Manual Syst Archaea Bact Online*. 2015;
28. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 SUPPL.):20–8.
29. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Vol. 20, *Clinical Microbiology and Infection*. 2014.
30. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A,

- Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Aug 5];71:59–64. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S120197121830081X>
31. Villegas MV, Jiménez A, Esparza G, Appel TM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *Infectio*. 2019;23(4):388–98.
  32. Yi-Wei Tang, Stratton CW. Advanced techniques in diagnostic microbiology [Internet]. 2006. 550 p. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F0-387-32892-0.pdf>
  33. García MA, Iglesias JCF, Rotaeche AA, Sánchez MS. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Apr 7];12(52):3066–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541218300623>
  34. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence*. 2016;7(3):252–66.
  35. De La Rosa G, León AL, Jaimes F. Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016;33(2):141–9. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  36. Tham J. Extended-Spectrum Beta-Lactamase- Producing Enterobacteriaceae : Epidemiology , Risk Factors , and Duration of Carriage. 2012;0–85.
  37. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of ??-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):160–201.
  38. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences*. 2015.
  39. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15–21.
  40. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 2017;6(1):1.
  41. Bedenić B, Plečko V, Sardelić S, Uzunović S, Godič Torkar K. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Laboratory detection and clinical significance. *Biomed Res Int*. 2014;2014.

42. Rao S. Carbapenemases. *Microrao*. 2012. p. 1–12.
43. Silveira MC, Azevedo da Silva R, Faria da Mota F, Catanho M, Jardim R, R Guimarães AC, et al. Systematic Identification and Classification of  $\beta$ -Lactamases Based on Sequence Similarity Criteria:  $\beta$ -Lactamase Annotation. *Evol Bioinforma*. 2018;14.
44. Rao M, Chandrashaker P, Mahale R, Shivappa S, Gowda R, Chitharagi V. Detection of carbapenemase production in Enterobacteriaceae and Pseudomonas species by carbapenemase Nordmann - Poirel test. *J Lab Physicians*. 2019;11(2):107–10.
45. Leal AL, Bocanegra R, Mojica IL, Cely JL. Manual de tomas de muestras para el análisis microbiológico. Secr Dist Salud Bogotá, DC. 2015;21.
46. Hrabák J, Chudáčková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: A challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):839–53.
47. The Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2016. 256 p.
48. Sahu C, Jain V, Mishra P, Prasad K. Clinical and laboratory standards institute versus European committee for antimicrobial susceptibility testing guidelines for interpretation of carbapenem antimicrobial susceptibility results for Escherichia coli in urinary tract infection (UTI). *J Lab Physicians*. 2018;10(3):289–93.
49. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(5):432–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03815.x>
50. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3).
51. Park C-E. Clinical Laboratory Aspect of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Korean J Clin Lab Sci*. 2020;52(1):18–27.
52. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017;37(2):303–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.005>
53. Kost K, Yi J, Rogers B, Jerris R. Comparison of clinical methods for detecting carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pract Lab Med* [Internet].

- 2017;8(October 2016):18–25. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2017.03.002>
54. Garcia S. Resistencia Y Métodos Fenotípicos De Detección Carbapenemases . Resistance Mechanisms and Phenotypic Methods for Detection. 2018;
  55. Trepanier P, Mallard K, Meunier D, Pike R, Brown D, Ashby JP, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the UK: A national study (EuSCAPE-UK) on prevalence, incidence, laboratory detection methods and infection control measures. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):596–603.
  56. Mediavilla- C, Valverde-troya M, Microbiología L De, Microbiología UGC De, Infecciosas E, Hospital P. Original breve Evaluación de un ensayo inmunocromatográfico para la detección de carbapenemasa OXA-48. 2017;30(1):45–9.
  57. Hofko M, Mischnik A, Kaase M, Zimmermann S, Dalpke AH. Detection of carbapenemases by real-time PCR and melt curve analysis on the BD Max system. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1701–4.
  58. Ghebremedhin B, Halstenbach A, Smiljanic M, Kaase M, Ahmad-Nejad P. MALDI-TOF MS based carbapenemase detection from culture isolates and from positive blood culture vials. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(1):1–6.
  59. García P, Allende F, Legarraga P, Huilcaman M, Solari S. Identificación bacteriana basada en el espectro de masas de proteínas: Una nueva mirada a la microbiología del siglo XXI. *Rev Chil infectología [Internet].* 2012 Jun [cited 2018 Apr 24];29(3):263–72. Available from:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182012000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  60. Bilozor A, Balode A, Chakhunashvili G, Chumachenko T, Egorova S, Ivanova M, et al. Application of Molecular Methods for Carbapenemase Detection. *Front Microbiol.* 2019;10(August):1–7.
  61. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet].* 2020;0(0). Available from:  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>
  62. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae



- (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726–34.
63. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362–71.
  64. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2014;32(S4):49–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70174-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70174-0)
  65. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322–8.
  66. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2133–43.
  67. Bulik CC, Nicolau DP. Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):3002–4.
  68. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2017;15(12):1123–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>
  69. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(11):1–10.
  70. Cui N, Cai H, Li Z, Lu Y, Wang G, Lu A. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm [Internet]*. 2019;41(6):1408–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00912-5>
  71. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):566–77.
  72. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):1–

- 42.
73. Al-Ghoul WM, Kim MS, Fazal N, Azim AC, Ali A, Amulic B, et al. *cr ipt ce pt us cr ipt Ac ce pt us*. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015;13(3):1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532315000147><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715589><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467703>[http://ac.els-cdn.com/S0143400409001313/1-s2.0-S0143400409001313-main.pdf?\\_tid=499806ed760fd88be79](http://ac.els-cdn.com/S0143400409001313/1-s2.0-S0143400409001313-main.pdf?_tid=499806ed760fd88be79)
74. McKinnell J, Connolly L, Pushkin R, Jubb A, O’Keeffe B, Serio A, et al. Improved Outcomes with Plazomicin (PLZ) Compared with Colistin (CST) in Patients with Bloodstream Infections (BSI) Caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): Results from the CARE Study. 2017;4(Suppl 1):348–9.
75. Cloutier D, Komirenko A, Cebrik D, Keepers T, Krause K, Connolly L, et al. Plazomicin Vs. Meropenem for Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) and Acute Pyelonephritis (AP): Diagnosis-specific Results From the Phase 3 EPIC Study. Vol. 4. 2017.
76. Bonomo RA, Bonomo RA. Clinical Infectious Diseases Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. Available from: <https://ecdc>.
77. Chew KL, Tay MKL, Cheng B, Lin RTP, Octavia S. Aztreonam - avibactam combinatio restores susceptibility of aztreonam in dual carbapenemase producing Enterobacteriaceae. 2018;62(8):1–3.
78. Kattan R, Liddawi R, Ghneim R, Siryani I, Al-dawodi R, Abu-diab A, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase ( bla KPC-2 ) in members of the Enterobacteriaceae family in Palestine. 2012;2(2):1–9.
79. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 1):S28–36.
80. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013;13(9):785–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
81. Ocampo AM, Vargas CA, Sierra PM, Cienfuegos AV, Jiménez JN. Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica*

- [Internet]. 2015;35(4):496–504. Available from:  
<http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2610>
82. Lucía M, Martínez O, Enrique M, Duran M, Vigilancia D, Del Riesgo En A, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública infecciones asociadas a dispositivos. Inst Nac Salud [Internet]. 2016;1–65. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Infecciones asociadas a dispositivos.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Infecciones%20asociadas%20a%20dispositivos.pdf)
  83. Esparza G. Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenemicos en Colombia: a desafio continuo al sistema de salud.
  84. INS. Informe De Resultados De La Vigilancia Por Laboratorio De Resistencia Antimicrobiana En Infecciones Asociadas a La Atención En Salud (laas) 2018 Dirección. Epidemiol las Infecc Asoc a la atención en salud. 2019;29–44.
  85. Segel JE. Cost-of-Illness Studies — A Primer. Diabetes [Internet]. 2006;(January):1–39. Available from: [http://www.rti.org/pubs/coi\\_primer.pdf](http://www.rti.org/pubs/coi_primer.pdf)
  86. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Apr 24];20(4):327. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548737>
  87. Mejía Mejía A, Viscaya MM. Evaluación económica para la toma de decisiones en salud en Colombia. Políticas en salud Monit estratégico [Internet]. 2014;(5):70–5. Available from:  
[https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/SSA/Articulo 9.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/SSA/Articulo%209.pdf)
  88. Marinos EDEF. Curso De Posgrado. 2014;1–82.
  89. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? Health Policy (New York). 2006;77(1):51–63.
  90. Andronis L, Barton P, Bryan S. Sensitivity analysis in economic evaluation: An audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. Health Technol Assess (Rockv). 2009;13(29).
  91. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014;20(10):973–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14653635>
  92. Mejía, Carlos. Villatoro, Guillermo. Silvestre, Mónica. de Britz, Hilda. Valle, Rosa. Remei M. Costo del tratamiento de infecciones nosocomiales por gérmenes multirresistentes, Hospital Roosevelt. Rev Panam Infectol [Internet].

- 2008;10(4):96–100. Available from: <http://www.revistaapi.com/wp-content/uploads/2014/03/mat-14.pdf>
93. Huebner C, Roggelin M, Flessa S. Economic burden of multidrug-resistant bacteria in nursing homes in Germany: a cost analysis based on empirical data. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(2):e008458. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-008458>
94. Chandy SJ, Naik GS, Balaji V, Jeyaseelan V, Thomas K, Lundborg CS. High cost burden and health consequences of antibiotic resistance: The price to pay. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1096–102.
95. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2007;35(1):89–95. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200701000-00015>
96. Ng E, Earnest A, Lye DC, Ling ML, Ding Y, Hsu LY. The excess financial burden of multidrug resistance in severe gram-negative infections in Singaporean hospitals. *Ann Acad Med Singapore*. 2012;41(5):189–93.
97. Macvane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med*. 2014;9(4):232–8.
98. Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Apr 23];71(6):667–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315002662>
99. Maslikowska JA, Walker SAN, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N, et al. Impact of infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Apr 23];92(1):33–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597637>
100. Daroukh A, Delaunay C, Bigot S, Ceci JM, Siddhoun N, Bukreyeva I, et al. Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (2012/2013). *Med Mal Infect* [Internet]. 2014;44(7):321–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.06.004>

101. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):188–96.
102. Meng X, Liu S, Duan J, Huang X, Zhou P, Xiong X, et al. Risk factors and medical costs for healthcare-associated carbapenem-resistant *Escherichia coli* infection among hospitalized patients in a Chinese teaching hospital. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):82. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2176-9>
103. Ndir A, Diop A, Ka R, Faye PM, Dia-Badiane NM, Ndoye B, et al. Infections caused by extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae: Clinical and economic impact in patients hospitalized in 2 teaching hospitals in Dakar, Senegal. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2016;5(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-016-0114-7>
104. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):403–16.
105. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(1):48.e9-48.e16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27642178><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5547745>
106. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press; 2015.
107. Corporación Hospitalaria Juan Ciudad – Méderi , Colombia Gloria Pulido Moya La Corporación Hospitalaria Juan Ciudad - Méderi.
108. Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud. 2014.
109. Ministerio de Salud y Protección Social. *Listado de precios promedio y unidades en la cadena de comercialización de medicamentos 2018*. (Modificado) [Internet]. 2018. Available from: <https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercial>

- izacionCircu2yPA\_028\_2\_1.aspx
110. Fondo Nacional de Estupefacientes. Precio medicamentos de estupefacientes. 2018.
  111. Ministerio de Salud y Protección Social. Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia [Internet]. 2018. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx>
  112. Presidencia de la República. Acuerdo No. 256 DE 2001 Por el cual se aprueba el “Manual de Tarifas” de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social EPS-ISS. Vol. 001. 2001. p. 1–213.
  113. Presidencia de la República. Decreto 2269 del 30 de diciembre de 2017. Manual Tarifario SOAT [Internet]. 2018. Available from: <https://consultorsalud.com/manual-tarifario-soat-2018-sector-salud/>
  114. Alvis-Zakzuk NJ, Díaz-Jiménez D, Castillo-Rodríguez L, Castañeda-Orjuela C, Paternina-Caicedo Á, Pinzón-Redondo H, et al. Economic Costs of Chikungunya Virus in Colombia. *Value Heal Reg Issues*. 2018;17(51):32–7.
  115. Ortiz-Mayorga JL, Pineda-Rodríguez IG, Dennis RJ, Porras A. Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. *Biomédica* [Internet]. 2019;39(1):102–12. Available from: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4061>
  116. Gonzalez M del R. Manual de estadística no paramétrica con STATA y STATISTICA. 2000.
  117. Ministerio de Salud. Resolución No. 8430 de 1993. Norma científica, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993;
  118. Colombia C de la R de. Ley Estatutaria 1581 del 2012. *Ámbito De Aplicación*. 2018;2012(Octubre 17):1–32.
  119. Garcés D, Barragán FJ. Ronda clínica y epidemiológica. Introducción al análisis multivariable (parte II). *Iatreia*. 2014;28(1):87–96.
  120. Castellanos-olivares A, Rojas-peñaloza DJ, Vásquez-márquez DPI. O Causalidad En Medicina ? 2016;232–6.
  121. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Moreno J, Talavera JO. Clinical research XX. From clinical judgment to multiple logistic regression model. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):192–7.
  122. Martinez HC. Impacto económico de la colonización nasal por *Staphylococcus*

- aureus Meticilino Resistente (SAMR), en pacientes que ingresan al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), de la ciudad de Bogota. 2015.
123. Huang W, Qiao F, Zhang Y, Huang J, Deng Y, Li J, et al. In-hospital Medical Costs of Infections Caused by Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2018;67(December 2017):S225–30.
  124. Thaden J, Li Y, Ruffin F, Maskarenic S, Hill-Rorie JM, Wanda L, et al. Increased cost with multidrug resistant gram Negative bloodstream infections are primarily due to patients with hospital acquired infections. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2016;(December):1–27.
  125. Judd WR, Ratliff PD, Hickson RP, Stephens DM, Kennedy CA. Clinical and economic impact of meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*–infected patients. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(11):1275–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.218>
  126. ulu kılıc ayşegül. Economic burden of multidrug resistant gram negative infections in a developing country. *Erciyes Med J*. 2019;41(3):2017–20.
  127. Segagni Lusignani L, Presterl E, Zatorska B, Van den Nest M, Diab-Elschahawi M. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011-2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020 Jan 17;9:18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988746>
  128. St JH. Code sepsis initiatives. In: *American Journal of Nursing*. 2018. p. 130.
  129. Sunny T, Jacob R, K K, Varghese S. Self-medication: Is a serious challenge to control antibiotic resistance? *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;9(0):1.
  130. Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules* [Internet]. 2018 Mar 30;23(4):795. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601469>
  131. Services U. D of H and H. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev* [Internet]. 2019;1–113. Available from: [https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest\\_threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html)
  132. Jaime Cerda L. Glosario de términos utilizados en evaluación económica de la salud. *Rev Med Chil* [Internet]. 2010 Sep [cited 2020 Oct 9];138(SUPPL. 2):76–8. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)

98872010001000003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

133. Grau S. Principales variables que determinan el coste económico en el tratamiento de una infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;35(Supl 1):41–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(17\)30035-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(17)30035-6)
134. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):109–15.
135. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl basic Med Res* [Internet]. 2017;7Mariappan(1):32–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251105>
136. Gualtero S, Valderrama S, Valencia M, Rueda D, Muñoz-Velandia O, Ariza B, et al. Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(6):654–9.



## Tablas

**Tabla 20. Variables del estudio**

| Variable dependiente                      |   |
|---|---|
| Variable                                  | Definición  |
| <b>Costo total</b>                        | Costos totales de la atención del episodio de bacteriemia, comprenden los costos de medicamentos, procedimientos, interconsultas, laboratorios clínicos, imágenes diagnósticas, oxígeno medicinal y estancia.   |
| Variables independientes                  |   |
| <b>Edad</b>                               | Años cumplidos en el momento de la bacteriemia  |
| <b>Genero</b>                             | Genero del paciente registrado en la historia clínica (femenino o masculino)  |
| <b>Remitido de otra institución</b>       | Paciente remitido de otra institución   |
| <b>Factores de riesgo</b>                 | Factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia: estancia prolongada, diálisis, hospitalización anterior, uso de corticoesteroides, transfusión de hemoderivados, UPP, herida quirúrgica, quemaduras, cirugía, uso de A/B previo, neutropenia, CVC/PICC, sonda vesical, dispositivos invasivos, institucionalizado, tratamiento inmunosupresor, ventilación, otros. |
| <b>Diagnósticos de ingreso</b>            | Numero de diagnósticos en el momento de la toma del hemocultivo   |
| <b>Día de inicio de signos y síntomas</b> | Día en el que el hemocultivo fue indicado por médico tratante   |
| <b>Toma de hemocultivo</b>                | Horas pasadas para la toma del hemocultivo por parte del personal de enfermería desde su indicación por médico tratante   |
| <b>Reporte oficial de hemocultivo</b>     | Días para que se registrara en la historia clínica el resultado oficial del hemocultivo   |
| <b>Foco</b>                               | Foco del que se deriva la bacteriemia (primario, asociado a dispositivo intravascular, dispositivo no intravascular, secundario)  |
| <b>Tipo de foco</b>                       | Origen de la bacteriemia: respiratoria, gastrointestinal, ISO, CVC o PICC, urinario, piel y tejidos blandos, óseo, neurológico, trasplante, diálisis, otro dispositivo, desconocido)  |
| <b>Adquisición de la bacteriemia</b>      | Adquisición intrahospitalaria o comunitaria   |
| <b>Tipo de Enterobacteriaceae</b>         | <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> y <i>Klebsiella aerogenes</i>  |
| <b>Tiempo para inicio de A/B empírico</b> | Horas pasadas de la toma del hemocultivo y la administración del A/B empírico   |
| <b>A/B empírico adecuado</b>              | Por lo menos un A/B empírico al cual la bacteria  |
| <b>A/B dirigido adecuado</b>              | Terapia antibiótica adecuado según antibiograma   |
| <b>Charlson</b>                           | Índice de comorbilidad Charlson el cual evalúa la esperanza de vida a los diez años   |
| <b>APACHE II</b>                          | Sistema de puntuación APACHE que evalúa la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio evaluado.  |
| <b>Diagnóstico de sepsis</b>              | Diagnóstico de sepsis y sus complicaciones (sepsis grave, shock séptico y shock séptico con disfunción multiorgánica)   |
| <b>Soporte ventilatorio</b>               | Pacientes que requirieron de soporte ventilatorio invasivo durante su estancia  |
| <b>Días de soporte ventilatorio</b>       | Días de soporte ventilatorio invasivo que el paciente necesito  |
| <b>Uso de vasopresores</b>                | Pacientes que requirieron de soporte vasopresor durante su estancia   |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Mortalidad</b>               | Muerte del paciente (a los 14 días o mayor a los 28 días del reporte)  |
| <b>Estancia por bacteriemia</b> | Días de estancia hospitalaria del paciente por episodio de bacteriemia |
| <b>Estancia total</b>           | Días de estancia hospitalaria total del paciente                       |

**Tabla 21. Proceso para el cálculo de costo de medicamentos de acuerdo con reporte SISMED 2018**

| Proceso para cálculo de costo de medicamentos de acuerdo con reporte SISMED 2018 |  |  |  |  |                                     |   |   |   |   |   |  |  |   |
|--|--|--|--|--|-------------------------------------|---|---|---|---|---|--|--|---|
| Medicamento  | Presentación                               | Unidad * presentación                              | \$ Mínimo                                  | \$ Máximo                                  | \$ Precio                           | Unidades vendidas                           | %   | \$ Mínimo                                       | \$ Máximo                                       | Precio  | \$ Mínimo  | \$ Máximo  | \$ Precio   |
| Nombre de medicamento<br>ATC   | Presentación formulada por médico tratante | Unidad del medicamento de acuerdo con presentación | Precio mínimo de venta canal institucional | Precio máximo de venta canal institucional | Precio de venta canal institucional | Unidades vendidas en el territorio nacional | Frecuencia absoluta de unidades vendidas reportadas | Precio preliminar obtenido (\$ Mínimo ÷ Unidad) | Precio preliminar obtenido (\$ Máximo ÷ Unidad) | Precio preliminar obtenido (\$ Precio ÷ Unidad) | Precio final obtenido (Frecuencia absoluta ÷ precio mínimo preliminar) | Precio final obtenido (Frecuencia absoluta ÷ precio máximo preliminar) | Precio final obtenido (Frecuencia absoluta ÷ precio preliminar) |

Tabla 22. Cálculo de costos de consumo de oxígeno y soporte ventilatorio

| Cálculo del costo de oxígeno y soporte ventilatorio |          |  |            |  |
|---|----------|--|------------|--|
| Tipo de soporte de oxígeno                          | Fracción | Horas de uso   | Precio ISS | Precio                                 |
| Cánula nasal  | 0,14     | Horas de uso por el paciente según registro de enfermería y terapia respiratoria | \$1.236    | (Fracción * Horas de uso) * Precio ISS |
| Mascara reservorio                                  | 0,38     |  | \$3.355    |  |
| Traqueostomía                                       | 0,4      |  | \$3.532    |  |
| Ventury 24 - 28                                     | 0,16     |  | \$1.413    |  |
| Ventury 31 - 35                                     | 0,38     |  | \$3.355    |  |
| Ventury 40 - 50                                     | 0,58     |  | \$5.121    |  |
| Ventilación mecánica                                | 0,58     |  | \$5.121    |  |
| Tubo en T   | 0,42     |  | \$3.709    |  |

Tabla 23. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia causada por *Enterobacteriaceae*

| VARIABLE  | n= 193      | n= 464       | Valor P  |
|---|-------------|--------------|----------|
|   | Resistentes | Sensibles    |          |
| Edad <sup>a</sup>   | 62 +/- 2,29 | 67 +/- 1,36  | 0,0310   |
| <b>Genero<sup>b</sup></b>   |             |              |          |
| Femenino (%)  | 82 (42%)    | 233 (50%)    | 0,0848   |
| Masculino (%)   | 111 (58%)   | 231 (50%)    | 0,0643   |
| <b>Tipo de afiliación al SGSSS<sup>b</sup></b>                              |             |              |          |
| Contributivo (%)  | 183 (95%)   | 438 (94.4%)  | 0,7802   |
| Subsidiado (%)  | 10 (5%)     | 25 (5.4%)    | 0,246    |
| <b>Pacientes ingresados por remisión de otras instituciones<sup>b</sup></b> |             |              |          |
| Remitido (%)  | 50 (26%)    | 87 (19%)     | 0,0001   |
| <b>Comorbilidades<sup>d</sup></b>   |             |              |          |
| Cardiovasculares  | 105 (54,4%) | 301 (64,87%) | 0,283    |
| Neurológicas  | 51 (26,42%) | 107 (23,06%) | 0,350    |
| Metabólicas   | 81 (41,97%) | 206 (44,40%) | 0,323    |
| Inmunológicas   | 17 (8,81%)  | 22 (4,74%)   | 0,068    |
| Neoplasias  | 65 (33,68%) | 121 (26,08%) | 0,040    |
| Gastrointestinal  | 61 (31,61%) | 87 (18,75%)  | 0,340    |
| Renales   | 59 (30,57%) | 128 (27,59%) | 0,422    |
| Oseas   | 20 (10,36%) | 59 (12,72%)  | 0,192    |
| Piel y tejidos  | 25 (12,95%) | 32 (6,90%)   | 0,880    |
| Hematología   | 13 (6,74%)  | 15 (3,23%)   | 0,445    |
| Ginecología   | 4 (2,07%)   | 2 (0,43%)    | 0,410    |
| Respiratorias   | 50 (25,91%) | 91 (19,61%)  | 0,017    |
| <b>Aparición de signos y síntomas</b>                                       |             |              |          |
| Inicio de signos y síntomas, mediana y RIQ                                  | 18 (8-31.5) | 5 (1-12)     | < 0.0001 |
| Toma de hemocultivo, mediana y RIQ  | 3 (2-4)     | 3 (1-4)      | 0.4865   |

|  |              |              |          |
|--|--------------|--------------|----------|
| Reporte oficial de hemocultivo, mediana y RIQ                            | 4 (3-5)      | 3(3-4)       | <0.0001  |
| <b>Índice de comorbilidad Charlson<sup>d</sup></b>                       |              |              |          |
| Comorbilidad baja (menor a 3) %  | 56 (29,02%)  | 130 (28,02%) | 0,944    |
| Comorbilidad alta (mayor a 3) %  | 137 (70,9%)  | 334 (71,98%) | 0,843    |
| Puntaje de Índice de comorbilidad Charlson <sup>c</sup>                  | 5 +/- 0,38   | 5 +/- 0,25   | 0,442    |
| <b>APACHE II <sup>a</sup></b>  |              |              |          |
| APACHE II (pacientes ingresados a UCI)                                   | 10 +/- 1,53  | 8 +/- 0,92   | < 0.0001 |
| <b>Pacientes diagnosticados con sepsis y complicaciones <sup>d</sup></b> |              |              |          |
| Sepsis   | 45 (23,31%)  | 102 (21,98%) | 0,394    |
| Shock séptico  | 64 (33,16%)  | 120 (25,86%) | < 0,0001 |
| <b>Microorganismo aislado en hemocultivo<sup>d</sup></b>                 |              |              |          |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%)   | 166 (86%)    | 139 (30%)    | < 0.0001 |
| <i>Escherichia coli</i> (%)  | 12 (6%)      | 274 (59%)    | < 0.0001 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (%)  | 9 (5%)       | 40 (9%)      | 0,296    |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> (%)  | 6 (3%)       | 5 (9%)       | 0,129    |
| <b>Factores de riesgo para adquisición de bacteriemia <sup>d</sup></b>   |              |              |          |
| Estancia prolongada  | 139 (72,02%) | 156 (33,62%) | < 0.0001 |
| Diálisis   | 20 (10,36%)  | 30 (6,47%)   | 0,383    |
| Hospitalización anterior   | 68 (35,23%)  | 109 (23,49%) | 0,090    |
| Corticoides  | 31 (16,06%)  | 58 (12,50%)  | 0,416    |
| Transfusión  | 43 (22,28%)  | 83 (17,89%)  | 0,678    |
| Úlcera por presión   | 33 (17,19%)  | 40 (8,62%)   | 0,164    |
| Herida quirúrgica  | 122 (50,83%) | 118 (25,43%) | < 0.0001 |
| Quemadura  | 7 (3,63%)    | 4 (0,86%)    | 0,006    |
| Procedimiento quirúrgico   | 140 (72,54%) | 166 (35,78%) | < 0.0001 |
| Previo antibiótico   | 159 (82,38%) | 180 (38,79%) | < 0.0001 |
| Neutropenia  | 34 (17,62%)  | 39 (8,41%)   | 0,258    |
| CVC o PICC   | 91 (47,15%)  | 110 (23,71%) | < 0.0001 |
| Sonda vesical  | 71 (36,79%)  | 139 (29,69%) | 0,011    |
| Dispositivos invasivos   | 99 (51,56%)  | 146 (31,47%) | < 0.0001 |
| Institucionalizado   | 7 (3,65%)    | 7 (1,51%)    | 0,597    |
| Tratamientos inmunosupresores  | 41 (21,35%)  | 81 (17,46%)  | 0,422    |
| Ventilación  | 41 (21,24%)  | 53 (11,45%)  | 0,007    |
| Otros  | 6 (3,13%)    | 12 (2,61%)   | 0,336    |
| <b>Foco de la bacteriemia <sup>d</sup></b>                               |              |              |          |
| Foco primario (%)  | 60 (31,09%)  | 124 (26,72%) | 0,372    |
| Asociado a dispositivos intravasculares (%)                              | 26 (13,47%)  | 19 (4,09%)   | 0,001    |
| Foco secundario (%)  | 107 (55,44%) | 321 (69,18%) | 0,010    |
| <b>Foco de bacteriemias secundarias<sup>d</sup></b>                      |              |              |          |
| Respiratorio   | 17 (15,89%)  | 26 (8,10%)   | 0,883    |
| Gastrointestinal   | 30 (28,04%)  | 92 (28,66%)  | 0,325    |
| ISO  | 13 (12,15%)  | 12 (3,74%)   | 0,844    |
| Urinario   | 38 (35,51%)  | 169 (52,65%) | 0,117    |
| Piel y tejidos blandos   | 8 (7,48%)    | 19 (5,92%)   | 0,851    |
| Óseo   | 1 (0,93%)    | 2 (0,62%)    | 0,561    |

|   |             |              |       |
|---|-------------|--------------|-------|
| Neurológico   | 0           | 1 (0,31%)    | 0,318 |
| <b>Lugar de adquisición de la bacteriemia<sup>d</sup></b> |             |              |       |
| Intrahospitalaria   | 171 (88,6%) | 291 (62,72%) | 0,001 |
| Comunitaria   | 22 (11,40%) | 173 (37,28%) | 0,001 |
| <b>Mortalidad<sup>d</sup></b>                             |             |              |       |
| Mortalidad  | 69 (35,75%) | 105 (22,62%) | 0,893 |
| Mortalidad desde inicio de síntomas <sup>a</sup>          | 15 +/- 1,58 | 12 +/- 0,97  | 0,000 |

- Prueba t – student
- Test de proporciones
- Test de Wilcoxon (Mann Whitney)
- Chi cuadrado

**Tabla 24. Frecuencias de APACHE agrupados en los pacientes con bacteriemias con perfil de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos**

| Puntaje de APACHE agrupado |             |           |                     |
|----------------------------|-------------|-----------|---------------------|
| Grupos                     | n= 193      | n= 464    | Valor p (T-student) |
|                            | Resistentes | Sensibles |                     |
| 0 a 4                      | 89 (46%)    | 256 (55%) | 0.8065              |
| 5 a 9                      | 7 (5%)      | 24 (5%)   | 0,1951              |
| 10 a 14                    | 17 (9%)     | 51 (11%)  | 0,0001              |
| 15 a 19                    | 29 (15%)    | 50 (11%)  | < 0.0001            |
| 20 a 24                    | 23 (12%)    | 42 (9%)   | 0,0004              |
| 25 a 29                    | 23 (12%)    | 23 (5%)   | 0,0007              |
| 30 a 34                    | 2 (1%)      | 15 (3%)   | 0,811               |
| 35 a 100                   | 2 (1%)      | 3 (1%)    | 0,6513              |
| Sin información            | 1(1%)       | 0         | 0                   |

**Tabla 25. Tiempo transcurrido en horas para la toma de hemocultivos a partir de la indicación medica**

| Tiempo de toma de hemocultivo a partir de indicación de servicio médico |              |              |                        |
|---|--------------|--------------|------------------------|
| Grupos  | n= 193       | n= 464       | Valor p (Mann Whitney) |
|   | Resistentes  | Sensibles    |                        |
| Menor a 4 horas   | 142 (73,57%) | 360 (77,58%) | 0,7664                 |
| Mayor a 4 horas   | 44 (22,79%)  | 93 (20,04%)  | 0,9077                 |
| Sin información   | 7 (3,62%)    | 11 (2,37%)   | 0,6283                 |

**Tabla 26. Tiempo transcurrido para el reporte oficial del hemocultivo y antibiograma**

| Tiempo para reporte oficial de hemocultivo y antibiograma |              |              |                        |
|---|--------------|--------------|------------------------|
| Grupos  | n= 193       | n= 464       | Valor p (Mann Whitney) |
|   | Resistentes  | Sensibles    |                        |
| Igual o menor 3 días                                      | 62 (32,12%)  | 328 (70,68%) | < 0.0001               |
| Mayor a 3 días  | 131 (67,87%) | 136 (29,31%) | < 0.0001               |

**Tabla 27. Pacientes diagnosticados con sepsis y sus complicaciones derivadas**

| Pacientes diagnosticados con sepsis y complicaciones derivadas |             |              |          |
|--|-------------|--------------|----------|
| Grupos   | n= 193      | n= 464       | Valor p  |
|  | Resistentes | Sensibles    |          |
| Sepsis   | 45 (23,31%) | 102 (21,98%) | 0,394    |
| Choque séptico   | 64 (33,16%) | 120 (25,86%) | < 0,0001 |

**Tabla 28. Terapia antibiótica empírica administrada a los pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* con perfiles de resistencia y susceptibilidad a carbapenémicos**

| Antibiótico empírico |              |              |          |
|----------------------|--------------|--------------|----------|
| Grupos               | n= 193       | n= 464       | Valor p  |
|                      | Resistentes  | Sensibles    |          |
| Adecuado             | 46 (23,83%)  | 453 (97,62%) | < 0.0001 |
| No adecuado          | 139 (72,02%) | 11 (2,37%)   | < 0.0001 |
| No administrado      | 8 (4,14%)    | 0            | 0.033    |

**Tabla 29. Terapia antibiótica dirigida según antibiograma administrada a los pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* con perfiles de resistencia y sensibilidad a carbapenémicos.**

| Antibiótico dirigido |              |              |          |
|----------------------|--------------|--------------|----------|
| Grupos               | n= 193       | n= 464       | Valor p  |
|                      | Resistentes  | Sensibles    |          |
| Adecuado             | 165 (85,49%) | 428 (92,24%) | < 0.0001 |
| No adecuado          | 12 (6,21%)   | 24 (5,17%)   | < 0.0001 |
| No administrado      | 16 (8,29%)   | 12 (2,58%)   | < 0.0001 |

**Tabla 30. Perfil de resistencia y sensibilidad en el grupo caso y control según reporte oficial de antibiograma**

| Perfil de resistencia y sensibilidad |             |             |
|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Antibiótico                          | n=193       | n=464       |
|                                      | Resistentes | Sensibles   |
| AMK                                  | 39 (20%)    | 0           |
| AMP                                  | 15 (8%)     | 19 (4,1%)   |
| SAM                                  | 179 (93%)   | 135 (29,1%) |
| FEP                                  | 108 (56%)   | 0           |
| CTX                                  | 16 (8%)     | 2 (0,4%)    |
| FOX                                  | 121 (63%)   | 22 (4,7%)   |
| CAZ                                  | 145 (75%)   | 5 (1,1%)    |
| CRO                                  | 183 (95%)   | 11 (2,4%)   |
| CXM                                  | No testeado | No testeado |
| CXA                                  | No testeado | No testeado |
| CEP                                  | No testeado | No testeado |
| CIP                                  | 117 (61%)   | 44 (9,5%)   |
| COL                                  | 2 (1%)      | 0           |
| DOR                                  | 188 (97%)   | 0           |
| ETP                                  | 185 (96%)   | 0           |
| FOS                                  | No testeado | No testeado |
| GEN                                  | 120 (62%)   | 19 (4,1%)   |
| IPM                                  | 170 (88%)   | 0           |
| MEM                                  | 190 (98%)   | 0           |
| NIT                                  | 12(6%)      | 9 (1,9%)    |
| NOR                                  | No testeado | No testeado |
| TZP                                  | 184 (95%)   | 21 (4,5%)   |
| TGC                                  | 42 (22%)    | 9 (1,9%)    |
| SXT                                  | 9 (5%)      | 0           |

**Tabla 31. Tratamiento antibiótico empírico administrado**

| Antibiótico empírico administrado |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Tipo de antibiótico               | n=193       | n=464       |
|                                   | Resistentes | Sensibles   |
| Cefalosporinas                    | 59 (31%)    | 244 (52,5%) |
| Carbapenémicos                    | 125 (65%)   | 176 (37,9%) |
| Polipéptidos                      | 21 (11%)    | 0           |
| Aminoglucósido                    | 7 (4%)      | 7 (1,5%)    |
| Penicilina + inhibidor            | 23 (12%)    | 131 (28,2%) |
| Glucopéptido                      | 62 (32%)    | 7 (1,5%)    |
| Oxazolidinonas                    | 3 (2%)      | 104 (22,4%) |
| Lipopetido                        | 1 (1%)      | 4 (0,9%)    |



|                |        |           |
|----------------|--------|-----------|
| Nitroimidazole | 5 (3%) | 0         |
| Sulfonamidas   | 1 (1%) | 22 (4,7%) |
| Tetraciclinas  | 1 (1%) | 4 (0,9%)  |
| Quinolonas     | 3 (2%) | 8 (1,7%)  |
| Antifúngicos   | 3 (2%) | 0         |
| Macrólido      | 0      | 10 (2,2%) |

**Tabla 32. Tratamiento antibiótico dirigido según antibiograma administrado**

| Antibiótico dirigido administrado |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Tipo de antibiótico               | n=193       | n=464       |
|                                   | Resistentes | Sensibles   |
| Cefalosporinas                    | 8 (4%)      | 246 (53%)   |
| Carbapenémicos                    | 158 (82%)   | 153 (33%)   |
| Polipéptidos                      | 138 (72%)   | 0           |
| Aminoglucósido                    | 39 (20%)    | 0           |
| Penicilina + inhibidor            | 2 (1%)      | 126 (27,2%) |
| Glucopéptido                      | 5 (3%)      | 38 (8,2%)   |
| Oxazolidinonas                    | 1 (1%)      | 2 (0,4%)    |
| Lipopetido                        | 3 (2%)      | 1 (0,2%)    |
| Nitroimidazole                    | 0           | 15 (3,2%)   |
| Sulfonamidas                      | 0           | 1 (0,2%)    |
| Tetraciclinas                     | 0           | 2 (0,4%)    |
| Quinolonas                        | 9 (5%)      | 12 (2,6%)   |
| Antifúngicos                      | 0           | 0           |
| Macrólido                         | 0           | 8 (1,7%)    |
| Fosfonatos                        | 8 (4%)      | 0           |

**Tabla 33. Tratamiento antibiótico dirigido según antibiograma en el grupo caso**

| Terapia antibiótica dirigida según antibiograma en grupo caso |             |
|---|-------------|
| Tipo de antibiótico   | n=193       |
|   | Resistentes |
| Monoterapia   | 18 (9%)     |
| Terapia doble   | 121 (63%)   |
| Terapia triple  | 33 (17%)    |
| Terapia tetra   | 5 (3%)      |

Tabla 34. Costos unitarios de los recursos evaluados bajo el escenario ISS + 30%

| Costos unitarios de los recursos evaluados bajo el primer escenario (ISS+30%) |            |                     |                                      |           |              |
|---|------------|---------------------|--------------------------------------|-----------|--------------|
|   | Promedio   | Desviación estándar | Mediana (Q1-Q3)                      | Mínimo    | Máximo       |
| Procedimientos quirúrgicos  | \$ 497.521 | \$ 666.418          | \$ 258.947<br>(\$34.948 - \$590.892) | \$ 7.585  | \$ 4.524.416 |
| Procedimientos  | \$ 252.245 | \$ 352.028          | \$ 161.853<br>(\$39.529 - \$312.854) | \$ 7.585  | \$ 2.114.476 |
| Hemoderivados   | \$ 71.953  | \$ 80.649           | \$ 43.582<br>(\$17.886 - \$154.391)  | \$ 10.094 | \$ 190.554   |
| Costos profesionales  | \$ 14.566  | \$ 6.884            | \$ 12.415<br>(\$8.508 - \$22.629)    | \$ 5.291  | \$ 25.142    |
| Exámenes de laboratorios  | \$ 36.589  | \$ 56.521           | \$ 21.716<br>(\$7.645 - \$39.637)    | \$ 1.852  | \$ 344.994   |
| Imágenes diagnósticas   | \$ 125.277 | \$ 129.636          | \$ 90.356<br>(\$27.818 - \$137.692)  | \$ 10.972 | \$ 505.193   |
| Estancias hospitalarias   | \$ 252.350 | \$ 239.452          | \$ 168.028<br>(\$97.480 - \$409.301) | \$ 47.658 | \$ 705.848   |

Tabla 35. Precio de medicamentos obtenidos de base de datos SISMED

| Precio de medicamentos SISMED |              |                     |            |           |              |                  |
|-------------------------------|--------------|---------------------|------------|-----------|--------------|------------------|
|                               | Promedio     | Desviación estándar | Mediana    | Mínimo    | Máximo       | Valor p (Fisher) |
| <b>Analgésicos</b>            | \$ 4.764     | \$ 11.425           | \$ 669     | \$ 11     | \$ 43.526    | 0,003            |
| <b>Anestésicos</b>            | \$ 24.062    | \$ 66.397           | \$ 4.695   | \$ 11     | \$ 270.772   | <0.0001          |
| <b>Antialérgico</b>           | \$ 2.693     | \$ 4.502            | \$ 697     | \$ 1      | \$ 9.377     | 0,304            |
| <b>Antibiótico</b>            | \$ 18.021    | \$ 36.091           | \$ 2.376   | \$ 29     | \$ 206.070   | 0,044            |
| <b>Antifúngico</b>            | \$ 89.201    | \$ 164.257          | \$ 3.577   | \$ 207    | \$ 478.148   | <0.0001          |
| <b>Antiparasitario</b>        | \$ 2.055     | \$ 1.880            | \$ 1.769   | \$ 330    | \$ 4.353     | 0,789            |
| <b>Antiviral</b>              | \$ 11.240    | \$ 16.789           | \$ 3.444   | \$ 132    | \$ 43.559    | 0,508            |
| <b>Anticoagulación</b>        | \$ 3.895     | \$ 3.601            | \$ 3.481   | \$ 30     | \$ 10.939    | <0.0001          |
| <b>Colesterol</b>             | \$ 438       | \$ 466              | \$ 340     | \$ 42     | \$ 1.033     | 0,979            |
| <b>Cardiovascular</b>         | \$ 2.455     | \$ 5.843            | \$ 236     | \$ 17     | \$ 22.927    | 0,286            |
| <b>Corticoides</b>            | \$ 2.606     | \$ 3.711            | \$ 1.372   | \$ 114    | \$ 11.890    | 0,001            |
| <b>Diuréticos</b>             | \$ 162       | \$ 119              | \$ 154     | \$ 19     | \$ 319       | <0.0001          |
| <b>Electrolitos</b>           | \$ 14.767    | \$ 40.418           | \$ 1.144   | \$ 79     | \$ 129.576   | <0.0001          |
| <b>Gastrointestinal</b>       | \$ 9.661     | \$ 23.462           | \$ 1.414   | \$ 36     | \$ 119.305   | 0,046            |
| <b>Hematológicos</b>          | \$ 1.650.521 | \$ 2.842.754        | \$ 17.845  | \$ 681    | \$ 4.933.036 | 0,308            |
| <b>Autoinmune</b>             | \$ 664       | \$ 869              | \$ 233     | \$ 3      | \$ 2.311     | 0,998            |
| <b>Inotropia</b>              | \$ 128.418   | \$ 418.857          | \$ 12.864  | \$ 189    | \$ 1.581.848 | 0,188            |
| <b>Metabólico</b>             | \$ 43.666    | \$ 60.658           | \$ 19.818  | \$ 6      | \$ 233.712   | 0,662            |
| <b>Neurológico</b>            | \$ 4.922     | \$ 6.854            | \$ 652     | \$ 82     | \$ 19.820    | 0,002            |
| <b>Oftalmológico</b>          | \$ 5.693     | \$ 5.626            | \$ 2.987   | \$ 1.087  | \$ 39.786    | 0,024            |
| <b>Otros</b>                  | \$ 122.589   | \$ 254.883          | \$ 4.684   | \$ 63     | \$ 754.952   | 0,009            |
| <b>Psiquiatría</b>            | \$ 1.457     | \$ 2.651            | \$ 265     | \$ 50     | \$ 9.227     | <0.0001          |
| <b>Pulmonar</b>               | \$ 19.770    | \$ 31.748           | \$ 4.610   | \$ 117    | \$ 93.363    | 0,081            |
| <b>Oncológicos</b>            | \$ 291.651   | \$ 385.553          | \$ 291.651 | \$ 19.023 | \$ 564.278   | 0,935            |
| <b>Vitaminas</b>              | \$ 2.396     | \$ 5.622            | \$ 403     | \$ 13     | \$ 19.849    | <0.0001          |

**Tabla 36. Costo promedio total de la atención de los pacientes durante el episodio de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* con perfil de resistencia a carbapenémicos**

| Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos |                             |                      |                      |                      |                   |                      |
|--|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Tipo de recurso  |                             | Promedio             | Mediana              | Desviación estándar  | Mínimo            | Máximo               |
| Medicamentos   | Antibióticos                | \$ 3.925.485         | \$ 3.162.620         | \$ 3.528.526         | \$ 25.802         | \$ 18.540.874        |
|  | Otros medicamentos          | \$ 1.434.900         | \$ 420.103           | \$ 3.404.433         | \$ 718            | \$ 32.824.522        |
|  | <b>Total</b>                | \$ 5.360.386         | \$ 3.582.723         | \$ 6.932.959         | \$ 26.520         | \$ 51.365.395        |
| Nutriciones  | Nutriciones                 | \$ 884.390           | \$ 251.170           | \$ 1.368.750         | \$ 7.540          | \$ 6.778.359         |
| Procedimientos   | Quirúrgicos                 | \$ 1.013.639         | \$ 782.893           | \$ 932.501           | \$ 22.854         | \$ 4.715.958         |
|  | No quirúrgicos              | \$ 801.656           | \$ 215.131           | \$ 1.311.980         | \$ 11.427         | \$ 5.928.995         |
|  | <b>Total procedimientos</b> | \$ 1.815.295         | \$ 998.023           | \$ 2.244.481         | \$ 34.281         | \$ 10.644.953        |
| Hemoderivados  | Hemoderivados               | \$ 664.544           | \$ 381.108           | \$ 616.364           | \$ 82.524         | \$ 4.372.524         |
| Profesionales  | Profesionales               | \$ 1.203.963         | \$ 1.132.569         | \$ 738.987           | \$ 53.799         | \$ 5.357.621         |
| Laboratorios   | Hemocultivos                | \$ 239.878           | \$ 202.300           | \$ 104.786           | \$ 60.853         | \$ 748.345           |
|  | Laboratorios clínicos       | \$ 1.027.686         | \$ 853.636           | \$ 847.756           | \$ 29.796         | \$ 6.304.843         |
|  | <b>Total</b>                | \$ 1.267.564         | \$ 1.055.936         | \$ 952.542           | \$ 90.649         | \$ 7.053.188         |
| Imágenes diagnósticas  | <b>Total</b>                | \$ 384.947           | \$ 282.906           | \$ 392.490           | \$ 26.858         | \$ 2.629.043         |
| Oxígeno  | Oxígeno                     | \$ 335.171           | \$ 107.994           | \$ 422.501           | \$ 3.862          | \$ 2.131.568         |
| Estancia   | Estancia                    | \$ 4.271.879         | \$ 2.798.933         | \$ 3.951.556         | \$ 133.283        | \$ 28.939.768        |
| <b>Total de atención</b>   |                             | <b>\$ 14.151.082</b> | <b>\$ 11.410.406</b> | <b>\$ 11.133.985</b> | <b>\$ 905.571</b> | <b>\$ 72.445.464</b> |

**Tabla 37. Costo promedio total de la atención de los pacientes durante el episodio de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* con perfil de sensibilidad a carbapenémicos**

| Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> sensibles a carbapenémicos |                             |                     |                     |                     |                   |                      |
|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| Tipo de recurso  |                             | Promedio            | Mediana             | Desviación estándar | Mínimo            | Máximo               |
| Medicamentos   | Antibióticos                | \$ 622.495          | \$ 347.409          | \$ 819.802          | \$ 425            | \$ 7.204.597         |
|  | Otros medicamentos          | \$ 494.151          | \$ 229.085          | \$ 977.119          | \$ 361            | \$ 11.501.568        |
|  | <b>Total</b>                | \$ 1.116.646        | \$ 576.494          | \$ 1.796.922        | \$ 786            | \$ 18.706.165        |
| Nutriciones  | Nutriciones                 | \$ 573.246          | \$ 167.630          | \$ 1.076.130        | \$ 8.008          | \$ 5.543.595         |
| Procedimientos   | Quirúrgicos                 | \$ 1.369.875        | \$ 899.177          | \$ 1.116.397        | \$ 17.725         | \$ 4.979.962         |
|  | No quirúrgicos              | \$ 449.181          | \$ 219.180          | \$ 643.359          | \$ 11.297         | \$ 3.850.646         |
|  | <b>Total procedimientos</b> | \$ 1.819.056        | \$ 1.118.357        | \$ 1.759.756        | \$ 29.022         | \$ 8.830.608         |
| Hemoderivados  | Hemoderivados               | \$ 639.461          | \$ 381.108          | \$ 892.607          | \$ 41.262         | \$ 9.087.960         |
| Profesionales  | Profesionales               | \$ 776.288          | \$ 671.473          | \$ 512.715          | \$ 56.423         | \$ 4.816.027         |
| Laboratorios   | Hemocultivos                | \$ 206.831          | \$ 202.300          | \$ 31.767           | \$ 202.300        | \$ 606.900           |
|  | Otros laboratorios          | \$ 625.387          | \$ 539.094          | \$ 443.068          | \$ 13.351         | \$ 3.301.227         |
|  | <b>Total</b>                | \$ 832.218          | \$ 741.394          | \$ 474.835          | \$ 215.651        | \$ 3.908.127         |
| Imágenes diagnósticas  | <b>Total</b>                | \$ 366.804          | \$ 261.229          | \$ 367.203          | \$ 26.858         | \$ 2.511.301         |
| Oxígeno  | Oxígeno                     | \$ 243.689          | \$ 75.596           | \$ 488.081          | \$ 5.400          | \$ 6.479.666         |
| Estancia   | Estancia                    | \$ 2.538.293        | \$ 1.599.390        | \$ 2.660.712        | \$ 17.678         | \$ 28.233.920        |
| <b>Total de atención</b>   |                             | <b>\$ 6.838.853</b> | <b>\$ 5.185.928</b> | <b>\$ 5.817.694</b> | <b>\$ 554.103</b> | <b>\$ 52.353.425</b> |

**Tabla 38. Porcentaje de participación en los costos totales de atención de los pacientes en el periodo de bacteriemia por *Enterobacteriaceae***

| <b>Porcentaje del costo de acuerdo con cada recurso consumido por pacientes con bacteriemias por <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos</b> |                              |                   |
|---|------------------------------|-------------------|
| <b>Tipo</b>   | <b>Recurso</b>               | <b>Porcentaje</b> |
| <b>Medicamentos</b>   | <b>Antibióticos</b>          | 24,2%             |
|   | <b>Otros</b>                 | 8,8%              |
|   | <b>Total</b>                 | 33,1%             |
| <b>Nutriciones</b>  | <b>Nutriciones</b>           | 5,4%              |
| <b>Procedimientos</b>   | <b>Quirúrgicos</b>           | 6,2%              |
|   | <b>No quirúrgicos</b>        | 4,9%              |
|   | <b>Total</b>                 | 11,2%             |
| <b>Hemoderivados</b>  | <b>Hemoderivados</b>         | 4,1%              |
| <b>Profesionales</b>  | <b>Profesionales</b>         | 7,4%              |
| <b>Laboratorios</b>   | <b>Hemocultivos</b>          | 1,4%              |
|   | <b>Laboratorios</b>          | 6,3%              |
|   | <b>Total</b>                 | 7,8%              |
| <b>Imágenes diagnosticas</b>  | <b>Imágenes diagnosticas</b> | 2,3%              |
| <b>Oxígeno</b>  | <b>Oxígeno</b>               | 2,0%              |
| <b>Estancia</b>   | <b>Estancia</b>              | 26,3%             |
| <b>Total</b>  |                              | 100,00%           |

**Tabla 39. Porcentaje del costo de acuerdo con cada recurso consumido por pacientes con bacteriemias por *Enterobacteriaceae* sensibles a carbapenémicos**

| Porcentaje del costo de acuerdo con cada recurso consumido por pacientes con bacteriemias por <i>Enterobacteriaceae</i> sensibles a carbapenémicos |                       |            |
|--|-----------------------|------------|
| Tipo   | Recurso               | Porcentaje |
| Medicamentos   | Antibióticos          | 7,0%       |
|  | Otros                 | 5,5%       |
|  | Total                 | 12,5%      |
| Nutriciones  | Nutriciones           | 6,4%       |
| Procedimientos   | Quirúrgicos           | 15,4%      |
|  | No quirúrgicos        | 5,0%       |
|  | Total                 | 20,4%      |
| Hemoderivados  | Hemoderivados         | 7,2%       |
| Profesionales  | Profesionales         | 8,7%       |
| Laboratorios   | Hemocultivos          | 2,3%       |
|  | Laboratorios          | 7,0%       |
|  | Total                 | 9,3%       |
| Imágenes diagnosticas  | Imágenes diagnosticas | 4,1%       |
| Oxígeno  | Oxígeno               | 2,7%       |
| Estancia   | Estancia              | 28,5%      |
| Total  |                       | 100,00%    |

**Tabla 40. Costo total de la atención del episodio de la bacteriemia de acuerdo con el microorganismo aislado y su perfil de sensibilidad a carbapenémicos**

| Costos de atención del episodio de bacteriemia de acuerdo con el microorganismo aislado y su perfil de sensibilidad a carbapenémicos |               |              |               |              |                     |              |              |              |               |           |
|--|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------|
| Microorganismo   | Promedio      |              | Mediana       |              | Desviación estándar |              | Mínimo       |              | Máximo        |           |
|  | n=193         | n=464        | n=193         | n=464        | n=193               | n=464        | n=193        | n=464        | n=193         | n=464     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | \$ 14.757.600 | \$ 7.169.652 | \$ 12.025.268 | \$ 5.406.454 | \$ 11.449.325       | \$ 6.478.585 | \$ 905.571   | \$ 1.102.303 | \$ 72.445.564 | \$ 52.353 |
| <i>Escherichia coli</i>  | \$ 9.138.886  | \$ 6.253.124 | \$ 10.143.048 | \$ 4.619.075 | \$ 5.327.965        | \$ 5.203.304 | \$ 1.872.150 | \$ 554.103   | \$ 16.048.790 | \$ 37.709 |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>  | \$ 15.380.042 | \$ 7.943.788 | \$ 14.493.385 | \$ 9.032.121 | \$ 14.360.491       | \$ 4.360.399 | \$ 2.858.873 | \$ 1.676.519 | \$ 41.468.319 | \$ 12.417 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>  | \$ 8.827.831  | \$ 9.605.486 | \$ 10.179.835 | \$ 6.873.468 | \$ 5.025.353        | \$ 6.785.492 | \$ 2.119.297 | \$ 1.533.950 | \$ 16.769.030 | \$ 29.816 |

Tabla 41. Análisis bivariado (Odds Ratio) y modelo de regresión logística

|   |                   |               |                |                       |                |               |
|---|-------------------|---------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------|
| <b>Log likelihood</b>   | 655               |               |                |                       |                |               |
| <b>LR chi2 (33)</b>   | 390,27            |               |                |                       |                |               |
| <b>Prob &gt; chi2</b>   | 0.0000            |               |                |                       |                |               |
| <b>Pseudo R2</b>  | 0,4298            |               |                |                       |                |               |
| <b>VARIABLE</b>   | <b>Odds Ratio</b> | <b>IC 95%</b> | <b>Valor p</b> | <b>OR ajustado</b>    | <b>Valor p</b> | <b>IC 95%</b> |
| Perfil de resistencia   | 4,63              | 3,14 - 6,89   | <0,0001        | 2,8                   | 0,027          | 1,12-7,00     |
| <b>Genero</b>   |                   |               |                |                       |                |               |
| Masculino   | 1,48              | 1,08 - 2,04   | 0,0111         | 1,6                   | 0,041          | 1,01-2,52     |
| <b>Pacientes ingresados por remisión de otras instituciones</b> |                   |               |                |                       |                |               |
| Remitido  | 2,18              | 1,45 - 3,29   | 0,0001         | 2,66                  | 0,001          | 1,50-4,70     |
| <b>Estancias hospitalarias</b>                                  |                   |               |                |                       |                |               |
| Estancia general por bacteriemia                                | 3,91              | 2,78 - 5,51   | <0,001         | No ingresa al modelo  |                |               |
| Estancia total  | 5,37              | 3,79 - 7,60   | <0,001         |                       |                |               |
| Ingreso a hospitalización                                       | 0,54              | 0,33-0,88     | 0,009          | 1,15                  | 0,728          | 0,50-2,62     |
| Estancia hospitalización  | 2,98              | 2,08 - 4,28   | <0,0001        | No ingresa al modelo  |                |               |
| Ingreso a UCI   | 6,53              | 4,58-9,32     | <0,0001        | 5,37                  | 0,001          | 2,05-14,07    |
| Estancia UCI  | 23,69             | 9,15 - 77,10  | <0,0001        | No ingresa al modelo  |                |               |
| <b>Comorbilidades</b>   |                   |               |                |                       |                |               |
| Cardiovasculares  | 0,84              | 0,60 - 1,16   | 0,2826         | No ingresan al modelo |                |               |
| Neurológicas  | 1,18              | 0,81 - 1,72   | 0,3499         |                       |                |               |
| Metabólicas   | 0,85              | 0,62 - 1,17   | 0,3231         |                       |                |               |
| Inmunológicas   | 1,85              | 0,90 - 3,93   | 0,0679         |                       |                |               |
| Neoplasia   | 0,69              | 0,48 - 0,99   | 0,04           |                       |                |               |
| Gastrointestinal  | 1,19              | 0,81 - 1,75   | 0,3396         | No ingresan al modelo |                |               |
| Renales   | 1,14              | 0,80 - 1,63   | 0,4221         |                       |                |               |
| Oseas   | 0,72              | 0,43 - 1,20   | 0,1919         |                       |                |               |
| Piel y tejidos  | 1,04              | 0,58 - 1,86   | 0,8803         |                       |                |               |
| Hematología   | 0,74              | 0,31 - 1,70   | 0,4447         |                       |                |               |
| Ginecología   | 2,01              | 0,28 - 22,43  | 0,4099         |                       |                |               |
| Respiratorias   | 1,58              | 1,06 - 2,35   | 0,0166         | 1,11                  | 0,688          | 0,64-1,93     |
| <b>Índice de comorbilidad Charlson</b>                          |                   |               |                |                       |                |               |
| Comorbilidad baja (menor a 3) %                                 | 0,98              | 0,67 - 1,43   | 0,944          | No ingresa al modelo  |                |               |
| Comorbilidad alta (mayor a 3) %                                 | 0,96              | 0,67 - 1,37   | 0,8433         |                       |                |               |
| Puntaje de Índice de comorbilidad Charlson                      | 0,93              | 0,67 - 1,28   | 0,6582         |                       |                |               |
| <b>APACHE II</b>  |                   |               |                |                       |                |               |
| APACHE II (pacientes ingresados a UCI)                          | 6,24              | 4,37 - 8,93   | <0,0001        | 0,62                  | 0,51           | 0,15-2,50     |
| APACHE 10 a 14 puntos   | 2,86              | 1,60-5,27     | 0,0001         | 4,13                  | 0,028          | 1,16-14,6     |
| APACHE 15 a 19 puntos   | 7,56              | 3,85-16,15    | <0,0001        | 4,54                  | 0,018          | 1,29-15,93    |



|  |       |               |         |                        |       |           |
|--|-------|---------------|---------|------------------------|-------|-----------|
| APACHE 20 a 24 puntos  | 2,66  | 1,48-4,92     | 0,0004  | 2,56                   | 0,109 | 0,81-8,09 |
| APACHE 25 a 29 puntos  | 3,05  | 1,50-6,59     | 0,0007  | 1,68                   | 0,42  | 0,47-5,93 |
| <b>Aparición de signos y síntomas, toma de hemocultivo y reporte</b> |       |               |         |                        |       |           |
| Aparición de signos y síntomas                                       | 2     | 1,45 - 2,76   | <0,0001 | 0,44                   | 0,028 | 0,21-0,91 |
| Toma de hemocultivo  | 1,17  | 0,73 - 1,87   | 0,4862  | No ingresan al modelo  |       |           |
| Reporte oficial de hemocultivo                                       | 2,02  | 1,45 - 2,82   | <0,0001 | 1,3                    | 0,272 | 0,81-6,23 |
| <b>Pacientes diagnosticados con sepsis y complicaciones</b>          |       |               |         |                        |       |           |
| Sepsis   | 0,83  | 0,56 - 1,23   | 0,3537  |                        |       |           |
| Choque séptico   | 1,39  | 0,50 - 4,04   | 0,4807  |                        |       |           |
| Requerimiento de inotropia   | 2,38  | 1,69-3,37     | <0,0001 | 1,03                   | 0,911 | 0,57-1,84 |
| <b>Microorganismo aislado en hemocultivo</b>                         |       |               |         |                        |       |           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%)                                     | 2,08  | 1,50 - 2,88   | <0,001  | 0,71                   | 0,415 | 0,31-1,61 |
| <i>Escherichia coli</i> (%)  | 0,39  | 0,28 - 0,55   | <0,001  | 0,9                    | 0,809 | 0,39-2,06 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (%)                                      | 1,82  | 0,54 - 7,01   | 0,2273  | No ingresan al modelo  |       |           |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> (%)                                      | 1,61  | 0,84 - 3,16   | 0,1237  |                        |       |           |
| <b>Factores de riesgo para adquisición de bacteriemia</b>            |       |               |         |                        |       |           |
| Presencia de factor de riesgo  | 2,77  | 1,55 - 5,12   | 0,0002  | 1,14                   | 0,737 | 0,51-2,58 |
| Estancia prolongada  | 1,84  | 1,33 - 2,55   | 0,0001  | 0,74                   | 0,299 | 0,42-1,30 |
| Diálisis   | 0,77  | 0,41 - 1,43   | 0,3834  | No ingresada al modelo |       |           |
| Hospitalización anterior   | 1,34  | 0,93 - 1,93   | 0,0902  |                        |       |           |
| Corticoides  | 1,2   | 0,75 - 1,93   | 0,416   |                        |       |           |
| Transfusión  | 1,08  | 0,72 - 1,63   | 0,6779  |                        |       |           |
| Úlcera por presión   | 1,41  | 0,84 - 2,39   | 0,1635  |                        |       |           |
| Herida quirúrgica  | 2,88  | 2,04 - 4,07   | <0,0001 |                        |       |           |
| Quemadura  | 10,28 | 1,44 - 447,51 | 0,0062  | No ingresada al modelo |       |           |
| Procedimiento quirúrgico   | 2,4   | 1,73 - 3,32   | <0,0001 | 1,18                   | 0,613 | 0,61-2,29 |
| Previo antibiótico   | 2,24  | 1,62 - 3,10   | <0,0001 | 1,37                   | 0,199 | 0,84-2,24 |
| Neutropenia  | 1,32  | 0,78 - 2,23   | 0,258   | No ingresada al modelo |       |           |
| CVC o PICC   | 2,11  | 1,48 - 3,01   | <0,001  | 1                      | 0,995 | 0,56-1,78 |
| Sonda vesical  | 1,53  | 1,08 - 2,16   | 0,0112  | 1,04                   | 0,882 | 0,59-1,84 |
| Dispositivos invasivos   | 1,77  | 1,27 - 2,47   | 0,0004  | 1,15                   | 0,571 | 0,70-1,89 |
| Institucionalizado   | 0,75  | 0,21 - 2,49   | 0,597   | No ingresada al modelo |       |           |
| Tratamientos inmunosupresores  | 0,85  | 0,56 - 1,28   | 0,4221  |                        |       |           |
| Ventilación  | 1,84  | 1,15 - 2,99   | 0,0068  | 0,74                   | 0,486 | 0,33-1,69 |
| Otros  | 1,59  | 0,55 - 4,91   | 0,3357  | No ingresada al modelo |       |           |
| <b>Foco de la bacteriemia</b>  |       |               |         |                        |       |           |
| Foco primario (%)  | 1,16  | 0,81 - 1,66   | 0,3718  | No ingresada al modelo |       |           |
| Asociado a dispositivos intravasculares (%)                          | 2,95  | 1,45 - 6,39   | 0,0011  | 2,26                   | 0,115 | 0,82-6,23 |
| Foco secundario (%)  | 0,65  | 0,46 - 0,91   | 0,0103  | No ingresada al modelo |       |           |
| <b>Tratamiento antibiótico administrado</b>                          |       |               |         |                        |       |           |
| Antibiótico empírico adecuado  | 0,35  | 0,23 - 0,52   | <0,0001 | No ingresado al modelo |       |           |

|   |         |                |         |                        |       |           |
|---|---------|----------------|---------|------------------------|-------|-----------|
| Antibiótico empírico inadecuado               | 3,35    | 2,22 - 5,11    | <0,0001 | 0,95                   | 0,926 | 0,40-2,27 |
| Antibiótico dirigido adecuado                 | 9,6     | 4,26 - 25,31   | <0,0001 | No ingresado al modelo |       |           |
| Antibiótico dirigido inadecuado               | 0,18    | 0,06 - 0,46    | <0,0001 |                        |       |           |
| <b>Foco de bacteriemias secundarias</b>       |         |                |         |                        |       |           |
| Respiratorio                                  | 0,95    | 0,48 - 1,86    | 0,8828  | No ingresado al modelo |       |           |
| Gastrointestinal                              | 0,82    | 0,54 - 1,24    | 0,3248  |                        |       |           |
| ISO   | 0,92    | 0,37 - 2,23    | 0,8445  |                        |       |           |
| Urinario                                      | 0,76    | 0,54 - 1,08    | 0,1166  |                        |       |           |
| Piel y tejidos blandos                        | 0,92    | 0,39 - 2,16    | 0,8505  |                        |       |           |
| Óseo  | 2,01    | 0,10 - 119,06  | 0,561   |                        |       |           |
| Neurológico                                   | <0,0001 | <0,0001        | 0,3177  |                        |       |           |
| <b>Lugar de adquisición de la bacteriemia</b> |         |                |         |                        |       |           |
| Intrahospitalaria                             | 1,76    | 1,24 - 5,52    | 0,0009  | 0,56                   | 0,081 | 0,30-1,07 |
| <b>Ventilación mecánica invasiva</b>          |         |                |         |                        |       |           |
| Requerimiento de ventilación                  | 4,06    | 2,63 - 6,37    | <0,0001 | 2,62                   | 0,023 | 1,13-6,05 |
| Duración de ventilación                       | 49,5    | 7,51 - 2044,34 | <0,0001 | No ingresada al modelo |       |           |
| <b>Mortalidad</b>                             |         |                |         |                        |       |           |
| Mortalidad                                    | 1,37    | 0,95 - 1,98    | 0,0722  | 1                      | 0,981 | 0,58-1,72 |
| Mortalidad desde inicio de síntomas           | 3,64    | 1,84 - 7,23    | <0,0001 | No ingresado al modelo |       |           |



## Anexo 1. Formato de recolección de datos

| DATOS SOCIODEMOGRAFICOS E IDENTIFICACION |               |                     |             |    |                |          |                     |            |                    |    |              |      |                |          |
|--|---------------|---------------------|-------------|----|----------------|----------|---------------------|------------|--------------------|----|--------------|------|----------------|----------|
| Cedula                                   |               | Admisión            |             |    |                |          | Sexo                |            |                    | F  | M            |      |                |          |
| Edad                                     |               | Afiliación<br>SGSSS | S           | C  | E              | V        | EPS                 |            | Remitido           | SI | NO           |      |                |          |
| Ingreso                                  |               | Egreso              |             |    |                |          | Institución de ref. |            |                    |    | R            | S    |                |          |
| DATOS CLINICOS                           |               |                     |             |    |                |          |                     |            |                    |    |              |      |                |          |
| Diagnósticos de Ingreso                  | 1.            |                     |             |    |                |          | 5.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | 2.            |                     |             |    |                |          | 6.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | 3.            |                     |             |    |                |          | 7.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | 4.            |                     |             |    |                |          | 8.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
| Comorbilidades                           | Cardiacas     |                     |             |    |                |          | Gastrointestinales  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | Neurológicas  |                     |             |    |                |          | Renales             |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | Metabólicas   |                     |             |    |                |          | Oseas               |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | Inmunológicas |                     |             |    |                |          | Piel y tejidos      |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | Cáncer        |                     |             |    |                |          | Respiratorias       |            |                    |    |              |      |                |          |
| Factores de riesgo                       | Estancia >    |                     | Transfusión |    | Proced Cx      |          | SV                  |            | Vent               |    |              |      |                |          |
|  | Diálisis      |                     | UPP         |    | Previo A/B     |          | Disp. invasivo      |            | Otros              |    |              |      |                |          |
|  | Hosp anterior |                     | Herida Qx   |    | Neutropenia    |          | Institucionalizado  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | Corticoides   |                     | Quemadura   |    | CVC, PICC      |          | Tx inmunosupresor   |            |                    |    |              |      |                |          |
| Inicio de SyS                            | Toma HC       |                     |             |    | Reporte de HC  |          |                     |            | Finalización       |    |              |      |                |          |
| Foco                                     | Adquisición   |                     |             |    |                |          |                     |            |                    |    |              |      |                |          |
| Bacteria                                 | E. coli       |                     | K. pneu     |    | Enterobac      |          | Carbapenemasas      |            | Resisten adicional |    | S            | N    | Cual           |          |
| CMI                                      | ERT           |                     | DOR         |    | IMI            |          | MER                 |            | A/B empírico       |    | A/B ajustado |      | Complicaciones |          |
|  |               |                     |             |    |                |          |                     |            |                    |    | S            | SG   | SS<br>DMO      | SS       |
| Día de complicación                      | Charlson      |                     | McCabe      |    | APACHE         |          | Ingreso a UCI       |            | Egreso UCI         |    | Total UCI    |      |                |          |
| Dx de ingreso UCI                        | 1.            |                     |             |    |                |          | 4.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | 2.            |                     |             |    |                |          | 5.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
|  | 3.            |                     |             |    |                |          | 6.                  |            |                    |    |              |      |                |          |
| Ventilación                              | S             | N                   | Tipo        |    |                | Duración |                     | Vasopresor |                    | S  | N            | Tipo |                | Duración |
| CVC o PICC                               | Duración      |                     |             |    | Procedimiento: |          |                     |            |                    |    |              |      |                |          |
| Mortalidad                               | 7             | 14                  | 21          | 28 | Estancia       | UCI      | Urg                 | Hosp       | Total estancia     |    | Egreso       | V    | M              |          |
| MEDICAMENTO                              |               |                     |             |    |                |          |                     |            |                    |    |              |      |                |          |

| Medicamento                  | Presentación  | Cantidad total  | Precio unitario   | Valor total |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-------------|
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>PROCEDIMIENTOS</b>        |               |                 |                   |             |
| Procedimiento                | Cantidad      | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>INTERCONSULTAS</b>        |               |                 |                   |             |
| Especialidad                 | Cantidad      | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>LABORATORIOS</b>          |               |                 |                   |             |
| Laboratorio                  | Cantidad      | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>IMÁGENES DIAGNOSTICAS</b> |               |                 |                   |             |
| Imagen                       | Cantidad      | Precio Unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>VENTILACION</b>           |               |                 |                   |             |
| Tipo de ventilación          | Cantidad días | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b> |               |                 |                   |             |
| Tipo                         | Días          | Precio día      | Precio total días |             |
| Hospitalización              | 1 2 3         |                 |                   |             |
| UCI                          |               |                 |                   |             |
| Urgencias                    |               |                 |                   |             |
| <b>NUTRICION ENTERAL</b>     |               |                 |                   |             |
| Tipo de nutrición            | Cantidad      | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |
|                              |               |                 |                   |             |
| <b>OTROS</b>                 |               |                 |                   |             |
| Tipo de otro                 | Cantidad      | Precio unitario | Precio total      |             |
|                              |               |                 |                   |             |

## Anexo 2. Costos médicos directo bajo escenarios ISS + 50% e ISS +70%

**Tabla 42. Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* bajo el escenario de ISS + 50%**

| Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> con perfil de resistencia y sensibilidad |                             |                      |                     |                     |                   |                      |
|--|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| Tipo de recurso  |                             | Promedio             | Mediana             | Desviación estándar | Mínimo            | Máximo               |
| Medicamentos   | Antibióticos                | \$ 1.830.462         | \$ 610.747          | \$ 2.910.921        | \$ 490            | \$ 21.392.825        |
|  | Otros medicamentos          | \$ 901.161           | \$ 307.419          | \$ 2.485.417        | \$ 417            | \$ 37.874.448        |
|  | <b>Total</b>                | <b>\$ 2.731.623</b>  | <b>\$ 918.166</b>   | <b>\$ 5.396.338</b> | <b>\$ 907</b>     | <b>\$ 59.267.273</b> |
| Nutriciones  | Nutriciones                 | \$ 780.994           | \$ 228.849          | \$ 1.357.257        | \$ 8.700          | \$ 7.821.183         |
| Procedimientos   | Quirúrgicos                 | \$ 1.454.994         | \$ 914.190          | \$ 1.237.156        | \$ 20.452         | \$ 5.746.110         |
|  | No quirúrgicos              | \$ 628.822           | \$ 252.900          | \$ 1.001.541        | \$ 13.035         | \$ 6.136.875         |
|  | <b>Total procedimientos</b> | <b>\$ 2.083.816</b>  | <b>\$ 1.167.090</b> | <b>\$ 2.238.697</b> | <b>\$ 33.487</b>  | <b>\$ 11.882.985</b> |
| Hemoderivados  | Hemoderivados               | \$ 770.905           | \$ 439.740          | \$ 1.177.282        | \$ 47.610         | \$ 14.951.160        |
| Profesionales  | Profesionales               | \$ 1.042.031         | \$ 908.943          | \$ 714.678          | \$ 62.076         | \$ 6.181.870         |
| Laboratorios   | Hemocultivos                | \$ 249.820           | \$ 233.423          | \$ 74.342           | \$ 70.215         | \$ 863.475           |
|  | Laboratorios clínicos       | \$ 858.179           | \$ 693.608          | \$ 720.412          | \$ 15.405         | \$ 7.235.634         |
|  | <b>Total</b>                | <b>\$ 1.107.999</b>  | <b>\$ 927.031</b>   | <b>\$ 794.754</b>   | <b>\$ 85.620</b>  | <b>\$ 8.099.109</b>  |
| Imágenes diagnósticas  | <b>Total</b>                | <b>\$ 429.014</b>    | <b>\$ 308.782</b>   | <b>\$ 432.220</b>   | <b>\$ 30.990</b>  | <b>\$ 3.039.810</b>  |
| Oxígeno  | Oxígeno                     | \$ 299.138           | \$ 99.687           | \$ 433.726          | \$ 4.455          | \$ 3.324.134         |
| Estancia   | Estancia                    | \$ 3.513.235         | \$ 2.306.812        | \$ 3.682.709        | \$ 20.397         | \$ 33.392.040        |
| <b>Total de atención</b>   |                             | <b>\$ 10.306.856</b> | <b>\$ 7.220.106</b> | <b>\$ 9.630.490</b> | <b>\$ 639.034</b> | <b>\$ 81.899.349</b> |

Los costos promedios derivados de la atención del episodio de bacteriemia bajo el escenario ISS +50% es de \$10.306.856 con una mediana de \$ 9.630.490. El precio mínimo es de 639.034 y el máximo de \$ 81.899.349.

Bajo este escenario, la carga económica causada por estas infecciones al sistema de salud colombiano es de \$ 6.807.854.415.

**Tabla 43. Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por *Enterobacteriaceae* bajo el escenario de ISS + 70%**

| Costo total de la atención del periodo de bacteriemia por <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos |                       |              |              |                     |           |               |
|--|-----------------------|--------------|--------------|---------------------|-----------|---------------|
| Tipo de recurso  |                       | Promedio     | Mediana      | Desviación estándar | Mínimo    | Máximo        |
| Medicamentos   | Antibióticos          | \$ 2.093.235 | \$ 692.180   | \$ 3.416.331        | \$ 555    | \$ 30.509.307 |
|  | Otros medicamentos    | \$ 1.031.605 | \$ 348.408   | \$ 2.932.998        | \$ 472    | \$ 42.924.374 |
|  | Total                 | \$ 3.124.840 | \$ 1.040.588 | \$ 6.349.329        | \$ 1.027  | \$ 73.433.681 |
| Nutriciones  | Nutriciones           | \$ 905.655   | \$ 261.800   | \$ 1.578.816        | \$ 9.860  | \$ 8.864.007  |
| Procedimientos   | Quirúrgicos           | \$ 1.652.347 | \$ 1.036.082 | \$ 1.406.248        | \$ 23.179 | \$ 6.512.258  |
|  | No quirúrgicos        | \$ 709.529   | \$ 286.620   | \$ 1.131.302        | \$ 14.773 | \$ 6.955.125  |
|  | Total procedimientos  | \$ 2.361.876 | \$ 1.322.702 | \$ 2.537.550        | \$ 37.952 | \$ 13.467.383 |
| Hemoderivados  | Hemoderivados         | \$ 892.404   | \$ 498.372   | \$ 1.574.971        | \$ 53.958 | \$ 20.814.360 |
| Profesionales  | Profesionales         | \$ 1.190.702 | \$ 1.030.135 | \$ 841.535          | \$ 70.352 | \$ 7.006.119  |
| Laboratorios   | Hemocultivos          | \$ 283.100   | \$ 264.546   | \$ 84.243           | \$ 79.577 | \$ 978.605    |
|  | Laboratorios clínicos | \$ 899.841   | \$ 717.361   | \$ 764.199          | \$ 1.088  | \$ 7.402.325  |
|  | Total                 | \$ 1.182.941 | \$ 981.907   | \$ 848.442          | \$ 80.665 | \$ 8.380.930  |
| Imágenes diagnósticas  | Total                 | \$ 485.877   | \$ 349.286   | \$ 490.481          | \$ 35.122 | \$ 3.450.578  |
| Oxígeno  | Oxígeno               | \$ 338.359   | \$ 112.978   | \$ 490.267          | \$ 5.049  | \$ 3.767.352  |

|                          |                 |                      |                     |                     |                   |                      |
|--------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Estancia</b>          | <b>Estancia</b> | \$ 3.973.078         | \$ 2.614.387        | \$ 4.157.132        | \$ 23.116         | \$ 37.844.312        |
| <b>Total de atención</b> |                 | <b>\$ 11.695.441</b> | <b>\$ 8.104.996</b> | <b>\$ 1.112.662</b> | <b>\$ 717.803</b> | <b>\$ 93.894.820</b> |

Los costos promedios derivados de la atención del episodio de bacteriemia bajo el escenario ISS + 70% es de \$ 11.695.441 con una mediana de \$ 8.104.996. El precio mínimo es de \$717.803 y el máximo de \$93.894.820.

Bajo este escenario, la carga económica causada por estas infecciones al sistema de salud colombiano es de \$ 7.683.904.991



## Anexo 3. Análisis de sensibilidad

Tabla 44. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 30%

| Análisis de sensibilidad del escenario ISS + 30% sometiendo a variación los precios de medicamentos reportados en SISMED |                             |                     |                     |                     |                     |                      |                     |
|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Tipo de recurso  |                             | Precio promedio     |                     | Precio mínimo       |                     | Precio máximo        |                     |
|  |                             | Promedio            | Mediana             | Promedio            | Mediana             | Promedio             | Mediana             |
| Medicamentos   | Antibióticos                | \$ 1.583.737        | \$ 529.314          | \$ 1.358.544        | \$ 413.431          | \$ 2.524.460         | \$ 861.259          |
|  | Otros medicamentos          | \$ 770.504          | \$ 266.429          | \$ 636.910          | \$ 220.171          | \$ 1.426.828         | \$ 746.544          |
|  | <b>Total</b>                | <b>\$ 2.354.241</b> | <b>\$ 795.743</b>   | <b>\$ 1.995.454</b> | <b>\$ 633.602</b>   | <b>\$ 3.951.288</b>  | <b>\$ 1.607.803</b> |
| Nutriciones  | Nutriciones                 | \$ 693.554          | \$ 204.934          | \$ 693.554          | \$ 204.934          | \$ 693.554           | \$ 204.934          |
| Procedimientos   | Quirúrgicos                 | \$ 1.262.235        | \$ 792.298          | \$ 1.262.235        | \$ 792.298          | \$ 1.262.235         | \$ 792.298          |
|  | No quirúrgicos              | \$ 553.970          | \$ 219.180          | \$ 553.970          | \$ 219.180          | \$ 553.970           | \$ 219.180          |
|  | <b>Total Procedimientos</b> | <b>\$ 1.816.205</b> | <b>\$ 1.011.478</b> | <b>\$ 1.816.205</b> | <b>\$ 1.011.478</b> | <b>\$ 1.816.205</b>  | <b>\$ 1.011.478</b> |
| Hemoderivados  | Hemoderivados               | \$ 648.867          | \$ 381.108          | \$ 648.867          | \$ 381.108          | \$ 648.867           | \$ 381.108          |
| Consultas  | Consultas                   | \$ 901.921          | \$ 787.750          | \$ 901.921          | \$ 787.750          | \$ 901.921           | \$ 787.750          |
| Laboratorios   | Hemocultivos                | \$ 216.539          | \$ 202.300          | \$ 216.539          | \$ 202.300          | \$ 216.539           | \$ 202.300          |
|  | Laboratorio clínico         | \$ 743.565          | \$ 602.432          | \$ 743.565          | \$ 602.432          | \$ 743.565           | \$ 602.432          |
|  | <b>Total Procedimientos</b> | <b>\$ 960.104</b>   | <b>\$ 804.732</b>   | <b>\$ 960.104</b>   | <b>\$ 804.732</b>   | <b>\$ 960.104</b>    | <b>\$ 804.732</b>   |
| Imágenes diagnósticas  | Imágenes diagnósticas       | \$ 372.021          | \$ 267.611          | \$ 372.021          | \$ 267.611          | \$ 372.021           | \$ 267.611          |
| Oxígeno  | Oxígeno                     | \$ 272.488          | \$ 86.395           | \$ 272.488          | \$ 86.395           | \$ 272.488           | \$ 86.395           |
| Estancia   | Estancia                    | \$ 3.047.550        | \$ 1.999.237        | \$ 3.047.550        | \$ 1.999.237        | \$ 3.047.550         | \$ 1.999.237        |
| <b>Total atención</b>  |                             | <b>\$ 8.986.890</b> | <b>\$ 6.277.106</b> | <b>\$ 8.586.032</b> | <b>\$ 6.085.094</b> | <b>\$ 10.522.344</b> | <b>\$ 7.351.243</b> |

En el escenario de ISS + 30%, la respuesta a la modificación de la variable de precios de medicamentos promedio a mínimo (reportado en SISMED) generó una disminución del costo promedio en un 4.4%, mientras que la modificación al precio máximo genera un aumento del 17.0% del costo promedio total.

Tabla 45. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 50%

| Análisis de sensibilidad del escenario ISS + 50% sometiendo a variación los precios de medicamentos reportados en SISMED |                       |                 |              |               |              |               |              |
|--|-----------------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| Tipo de recurso  |                       | Precio promedio |              | Precio mínimo |              | Precio máximo |              |
|  |                       | Promedio        | Mediana      | Promedio      | Mediana      | Promedio      | Mediana      |
| Medicamentos   | Antibióticos          | \$ 1.830.462    | \$ 610.474   | \$ 1.567.128  | \$ 477.036   | \$ 2.915.416  | \$ 993.760   |
|  | Otros medicamentos    | \$ 901.162      | \$ 307.419   | \$ 734.932    | \$ 254.044   | \$ 1.656.433  | \$ 863.323   |
|  | Total                 | \$ 2.731.624    | \$ 917.893   | \$ 2.302.060  | \$ 731.080   | \$ 4.571.849  | \$ 1.857.083 |
| Nutriciones  | Nutriciones           | \$ 799.202      | \$ 231.000   | \$ 799.202    | \$ 231.000   | \$ 799.202    | \$ 231.000   |
| Procedimientos   | Quirúrgicos           | \$ 1.454.994    | \$ 914.190   | \$ 1.454.994  | \$ 914.190   | \$ 1.454.994  | \$ 914.190   |
|  | No quirúrgicos        | \$ 628.822      | \$ 252.900   | \$ 628.822    | \$ 252.900   | \$ 628.822    | \$ 252.900   |
|  | Total Procedimientos  | \$ 2.083.816    | \$ 1.167.090 | \$ 2.083.816  | \$ 1.167.090 | \$ 2.083.816  | \$ 1.167.090 |
| Hemoderivados  | Hemoderivados         | \$ 770.905      | \$ 439.740   | \$ 770.905    | \$ 439.740   | \$ 770.905    | \$ 439.740   |
| Consultas  | Consultas             | \$ 1.042.031    | \$ 908.943   | \$ 1.042.031  | \$ 908.943   | \$ 1.042.031  | \$ 908.943   |
| Laboratorios   | Hemocultivos          | \$ 249.820      | \$ 233.423   | \$ 249.820    | \$ 233.423   | \$ 249.820    | \$ 233.423   |
|  | Laboratorio clínico   | \$ 858.179      | \$ 693.608   | \$ 858.179    | \$ 693.608   | \$ 858.179    | \$ 693.608   |
|  | Total Procedimientos  | \$ 1.107.999    | \$ 927.031   | \$ 1.107.999  | \$ 927.031   | \$ 1.107.999  | \$ 927.031   |
| Imágenes diagnosticas  | Imágenes diagnósticas | \$ 429.014      | \$ 308.782   | \$ 429.014    | \$ 308.782   | \$ 429.014    | \$ 308.782   |
| Oxígeno  | Oxígeno               | \$ 299.138      | \$ 99.687    | \$ 299.138    | \$ 99.687    | \$ 299.138    | \$ 99.687    |
| Estancia   | Estancia              | \$ 3.513.235    | \$ 2.306.812 | \$ 3.513.235  | \$ 2.306.812 | \$ 3.513.235  | \$ 2.306.812 |
| Total atención   |                       | \$ 10.362.031   | \$ 7.231.302 | \$ 9.891.177  | \$ 7.014.894 | \$ 12.138.392 | \$ 8.480.307 |

En el escenario de ISS + 50%, la respuesta a la modificación de la variable de precios de medicamentos promedio a mínimo (reportado en SISMED) generó una disminución del costo promedio en un 4.5%, mientras que la modificación al precio máximo genera un aumento del 17.14% del costo promedio total.

Tabla 46. Análisis de sensibilidad modificando el valor de medicamentos en el escenario de ISS + 70%

| Análisis de sensibilidad del escenario ISS + 70% sometiendo a variación los precios de medicamentos reportados en SISMED |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Tipo de recurso       |                             | Precio promedio      |                     | Precio mínimo        |                     | Precio máximo        |                     |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                       |                             | Promedio             | Mediana             | Promedio             | Mediana             | Promedio             | Mediana             |
| Medicamentos          | Antibióticos                | \$ 2.093.235         | \$ 692.180          | \$ 2.915.416         | \$ 993.760          | \$ 3.300.188         | \$ 1.126.065        |
|                       | Otros medicamentos          | \$ 1.031.605         | \$ 348.408          | \$ 1.656.433         | \$ 863.323          | \$ 1.883.133         | \$ 978.433          |
|                       | <b>Total</b>                | \$ 3.124.840         | \$ 1.040.588        | \$ 4.571.849         | \$ 1.857.083        | \$ 5.183.321         | \$ 2.104.498        |
| Nutriciones           | Nutriciones                 | \$ 905.655           | \$ 261.800          | \$ 905.655           | \$ 261.800          | \$ 905.655           | \$ 261.800          |
| Procedimientos        | Quirúrgicos                 | \$ 1.652.347         | \$ 1.036.082        | \$ 1.652.347         | \$ 1.036.082        | \$ 1.652.347         | \$ 1.036.082        |
|                       | No quirúrgicos              | \$ 709.529           | \$ 286.620          | \$ 709.529           | \$ 286.620          | \$ 709.529           | \$ 286.620          |
|                       | <b>Total Procedimientos</b> | \$ 2.361.876         | \$ 1.322.702        | \$ 2.361.876         | \$ 1.322.702        | \$ 2.361.876         | \$ 1.322.702        |
| Hemoderivados         | Hemoderivados               | \$ 892.404           | \$ 498.372          | \$ 892.404           | \$ 498.372          | \$ 892.404           | \$ 498.372          |
| Consultas             | Consultas                   | \$ 1.190.702         | \$ 1.030.135        | \$ 1.190.702         | \$ 1.030.135        | \$ 1.190.702         | \$ 1.030.135        |
| Laboratorios          | Hemocultivos                | \$ 283.100           | \$ 264.546          | \$ 283.100           | \$ 264.546          | \$ 283.100           | \$ 264.546          |
|                       | Laboratorio clínico         | \$ 899.841           | \$ 717.361          | \$ 899.841           | \$ 717.361          | \$ 899.841           | \$ 717.361          |
|                       | <b>Total Procedimientos</b> | \$ 1.182.941         | \$ 981.907          | \$ 1.182.941         | \$ 981.907          | \$ 1.182.941         | \$ 981.907          |
| Imágenes diagnosticas | Imágenes diagnósticas       | \$ 485.877           | \$ 349.286          | \$ 485.877           | \$ 349.286          | \$ 485.877           | \$ 349.286          |
| Oxígeno               | Oxígeno                     | \$ 338.359           | \$ 112.978          | \$ 338.359           | \$ 112.978          | \$ 338.359           | \$ 112.978          |
| Estancia              | Estancia                    | \$ 3.973.078         | \$ 2.614.387        | \$ 3.973.078         | \$ 2.614.387        | \$ 3.973.078         | \$ 2.614.387        |
| <b>Total atención</b> |                             | <b>\$ 11.695.441</b> | <b>\$ 8.104.996</b> | <b>\$ 11.139.180</b> | <b>\$ 7.875.563</b> | <b>\$ 13.690.589</b> | <b>\$ 9.512.768</b> |

En el escenario de ISS + 70%, la respuesta a la modificación de la variable de precios de medicamentos promedio a mínimo (reportado en SISMED) genero una disminución del costo promedio en un 4.7%, mientras que la modificación al precio máximo genera un aumento del 17.05% del costo promedio total.