

**Costos económicos directos de la resistencia bacteriana en la atención de  
pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Fernando Troconis de  
Santa Marta 2010-2011.**

**LISNEY MILENA MENDOZA BRITO**

**Trabajo de Investigación para optar al título de Magíster en Epidemiología**

**Asesor**

**CARMEN LABORDE CÁRDENAS**

**Profesor Facultad Ciencias de la Salud**

**Universidad del Norte**

**Facultad Ciencias de la Salud**

**Edgar Navarro Lechuga**

**Barranquilla**

**2014**



## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
1. INTRODUCCIÓN .....	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
3.1. Objetivo general .....	19
3.2. Objetivos específicos.....	19
4. MARCO TEÓRICO .....	20
4.1. Los Antibióticos.....	20
4.1.1. Clasificación de los Antibióticos Según su Mecanismo de Acción.....	22
4.1.1.1. Antibióticos que Inhiben la Síntesis de la pared bacteriana.....	22
4.1.1.2. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad.....	22
4.1.1.3. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica.....	23
4.1.1.4. Otras clasificaciones.....	23
4.2. Resistencia Bacteriana.....	24
4.2.1. Causas de la resistencia bacteriana: .....	25
4.2.2. Consecuencias de la resistencia bacteriana.....	27
4.2.3. Magnitud de La Resistencia Bacteriana .....	28
4.2.4. Tipos de infección.....	29
4.2.4.1. Infección localizada.....	29
4.2.4.2. Infección sistémica.....	29
4.2.5. Características de la Resistencia en los Microorganismos de Interés en el Estudio. 30	
4.2.5.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	30
4.2.5.2. <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	33
4.2.5.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	35
4.2.5.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	36
4.3. Método para la difusión en disco para determinar el perfil de resistencia bacteriana	38
4.4. Economía de la salud .....	44

4.4.1.	Evaluación Económica .....	45
4.4.1.1.	Métodos de evaluación económica .....	46
4.4.2.	El concepto de costo .....	47
4.4.3.	Clasificación de los Costos .....	49
4.4.3.1.	Costos fijos.....	49
4.4.3.2.	Costos variables.....	49
4.4.3.3.	Costos SemivARIABLES.....	49
4.4.3.4.	Costos totales.....	50
4.4.3.5.	Costos Unitarios.....	50
4.4.3.6.	Cuantificación y costeo del consumo de recursos.....	51
4.4.4.	Importancia del conocimiento de los costos de la enfermedad .....	52
4.5.	Estudios realizados de costos de la resistencia bacteriana.....	54
5.	ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	59
5.1	Tipo de estudio .....	59
5.2	.Características de la población.....	59
5.2.1.	Criterios de Inclusión: .....	60
5.2.2.	Criterio de Exclusión.....	60
5.3	Cuadros de operalización de variables.....	61
5.4.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	69
5.4	.1. Fuente y métodos de recolección y procesamiento de la información .....	69
5.4.2.	Estimación de los costos directos de la atención.....	70
5.4.2.1.	Paso 1. Identificación del consumo de servicios y/o insumos en la atención .....	70
5.4.2.2.	Paso 2. Estimación de costos para el análisis económico.....	71
5.5.	Plan de presentación y análisis de información .....	72
5.6.	ASPECTOS ETICOS.....	73
5.7.	ALCANCES Y LIMITACIONES.....	73
6.	RESULTADOS .....	75
6.1	<i>Distribución de la población total según características sociodemográficas clínicas y epidemiológicas.....</i>	75
6.2.	<i>Costos derivados del consumo de antibióticos en la población estudio, según perfil de resistencia y microorganismo aislado.....</i>	79

6.3. Costos directos totales, derivados de la atención hospitalaria de los pacientes en estudio, de acuerdo al microorganismo aislado y perfil de susceptibilidad. ....	88
6.4. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo al perfil de resistencia por microorganismo aislado. ....	91
6.4.1. Diferencia en los costos, a quienes se les aisló <i>Klebsiella pneumoniae</i> , según perfil de resistencia. ....	92
6.4.2. Diferencia en los costos, a quienes se les aisló <i>Pseudomona aeruginosa</i> , según perfil de resistencia. ....	93
6.4.3 Diferencia en los costos, a quienes se les aisló <i>Staphylococcus aureus</i> , según perfil de resistencia. ....	94
6.4.4 Diferencia en los costos, a quienes se les aisló <i>Acinetobacter baumannii</i> , según perfil de resistencia. ....	95
7. DISCUSIÓN:.....	97
8. CONCLUSIONES .....	103
9. RECOMENDACIONES.....	104
AGRADECIMIENTOS .....	105

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características de la evaluación económica.....	46
Tabla 2. Variables sociodemograficas.....	61
Tabla 3. Variables clínicas.....	62
Tabla 4. Variables epidemiologicas.....	64
Tabla 5. Variables de costos directos.....	67
Tabla 6. Características sociodemográficas y clínicas de la población general en estudio del impacto económico de la resistencia bacteriana en hospital universitario Fernando Troconis del 2010 al 2011.....	77
Tabla 7. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	81
Tabla 8. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en pacientes con infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	83
Tabla 9. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria <i>Staphylococcus aureus</i> .....	85
Tabla 10. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	87
Tabla 11. Descripción de costos directos derivados de la atención hospitalaria en los pacientes con infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	89
Tabla 12. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	89
Tabla 13. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	90
Tabla 14. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	91

Tabla 15. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo a los perfiles de sensibilidad y resistencia de la bacteria <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	93
Tabla 16. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo a los perfiles de sensibilidad y resistencia de la bacteria <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	94
Tabla 17. Resultados de la estimación de la diferencia de los costos, de acuerdo a los uperfiles de sensibilidad y resistencia de la bacteria <i>Staphylococcus aureus</i> .....	95
Tabla 18. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo a los perfiles de sensibilidad y resistencia de la bacteria <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	96

**Lista de Figuras.**

**Pág.**

Figura 1. Sitios blancos de acción para los antibióticos..... 21

## GLOSARIO

**Antibióticos:** Son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano.

**Antibiograma:** Es la prueba microbiológica que se realiza para determinar la susceptibilidad (sensibilidad o resistencia) de una bacteria a un grupo de antibióticos. Las técnicas de antibiograma son las utilizadas en el laboratorio de microbiología para estudiar la actividad de los antimicrobianos frente a los microorganismos responsables de las infecciones.

**Bacteremia:** Presencia de bacterias viables en la sangre.

**Costos en salud:** Recursos netos consumidos para evitar una resolución adversa del problema de salud original (montos desembolsados de todas las fuentes para prevenir, tratar o rehabilitar una patología cualquiera)

**Cultivos:** Estudio bacteriológico de una muestra o tejido corporal que pretende aislar y conocer al microorganismo específico de la infección.

**Estudio de sensibilidad:** Detecta el tipo y la cantidad de antibiótico que se requiere para inhibir el crecimiento de las distintas bacterias y distintas cepas bacterianas. Es decir estudia la sensibilidad de cada patógeno.

**Hemocultivo:** Es un examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra de sangre. La mayoría de los cultivos verifican si hay bacterias.

**Infección:** Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos estériles del huésped por dichos microorganismos.

**Infección sistémica:** Una infección en la que el patógeno se distribuye por todo el cuerpo, en lugar de concentrarse en un área, probablemente se viaja en la linfa o la sangre.

**Infección localizada:** Es una de las infecciones que se limita a una parte específica del cuerpo o de la región.

**Resistencia bacteriana:** La resistencia bacteriana o farmacoresistencia es la capacidad natural o adquirida de un microorganismo (bacteria, virus, hongo o parásito) de permanecer refractario a la acción de los antimicrobianos.

**Abreviaturas:** **CPP:** Costo Promedio por Paciente, **DPAP:** Dosis Promedio Aplicada Por Paciente, **Enf:** Enfermedad(es), **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos, **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los costos económicos directos del tratamiento intrahospitalario que genera la resistencia bacteriana en pacientes con infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumani*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, en el Hospital Universitario Fernando Tronconis de Santa Marta entre los años 2010 y 2011.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, transversal con análisis de costos. Se analizaron (N=150) pacientes con cultivos positivos para las bacterias en estudio, a través de medidas descriptivas como: frecuencia, promedio, desviación estándar, pruebas de significancia (valor p), y también se utilizó análisis de correlación, lo cual permitió dar respuesta a los objetivos planteados.

**Resultados:** Los resultados mostraron que el costo directo promedio total intrahospitalario, en los pacientes con infecciones por bacterias resistentes y sensibles fue de \$24.694.637 ( $p \leq 0.000$ ) y de \$14.519.267 ( $p \leq 0.000$ ) respectivamente. Lo cual tiene sustento en el mayor consumo de antibióticos de alto costo, como los carbapenem en los primeros. La diferencia fue más notoria en los pacientes con *Acinetobacter baumannii* donde los costos promedios en los pacientes con bacterias sensibles fue \$2.127.586 ( $p \leq 0.01$ ) y \$41.765.485 ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusión:** Se concluye que en la institución de estudio, existe diferencia en los costos directos en la atención intrahospitalaria entre los pacientes con infecciones por bacterias resistentes y sensibles, siendo mayores los costos en pacientes con infecciones bacterianas resistentes, producto principalmente de dos factores, el consumo de antibióticos, en especial aquellos que tiene costos más elevados como por ejemplo carbapenem y del aumento en los días de hospitalización.

**Palabras claves:** Costos, perfil de resistencia, sensibilidad, resistencia bacteriana antibióticos, consumo de antibióticos y costos en antibióticos.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the direct costs that bacterial resistance in the hospital care of a group of patients with infections caused by single seed as *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*, University Hospital Troconis Fernando de Santa Marta, during the years 2010 – 2011.

**Materials and Methods:** A descriptive, cross-sectional study. Were analyzed (N = 150) patients with positive cultures for bacteria studied through descriptive measures such as frequency, mean, standard deviation, tests of significance (p value), and correlation analysis was also used, which allowed to respond to the objectives.

**Results:** The results showed that the average total direct hospital costs in patients with infections resistant and sensitive bacteria were \$ 24,694,637 ( $p \leq 0.000$ ). y of \$ 14,519,267 ( $p \leq 0.000$ ) respectively. This has support in the increased consumption of high-cost antibiotics, such as carbapenem in the first. The difference was more pronounced in patients with *Acinetobacter baumannii* where average costs for patients with sensitive bacteria were \$ 2,127,586 ( $p \leq 0.01$ ) and \$ 41,765,485 ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** We conclude that the institution of study, there is a difference of direct costs in hospital care for patients with infections caused by resistant bacteria and susceptible bacteria, with higher costs in patients with resistant bacterial infections, mainly due to two factors, as a broad use of antibiotics, especially those who have higher costs (carbapenem) and the increase in hospital days.

**Keywords:** Costs, resistance profile, sensitivity, bacterial antibiotic resistance antibiotic use, antibiotic costs.

## 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana se define como aquellos microorganismos que son resistentes a una o más clases de antibióticos (1). No existe una definición universalmente aceptada de bacteria multirresistente que sea aplicable a todos estos microorganismos; el concepto puede tener matices diferentes en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico. Desde un punto de vista general, la definición debe incluir al menos dos condiciones: 1. Que exista resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual. 2. Que la resistencia tenga relevancia clínica (es decir, que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.) (1).

En la mayoría de los casos, la aparición de estos microorganismos multirresistente (MMR), conlleva un aislamiento de contacto de los pacientes, incluso cuando sólo están colonizados, con el fin de evitar brotes epidémicos o situaciones de endemia debidas a transmisión cruzada. Incluso en situaciones de endemia, por desconocimiento de la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos se usan tratamientos empíricos de amplio espectro que contribuyen a generar más resistencias e incremento de los costos (2). Por otra parte, las políticas de control para la resistencia bacteriana ocasionan gastos adicionales derivados del consumo de material necesario para llevar a cabo el cumplimiento de las mismas (3,4).

De modo específico, el aislamiento es responsable según algunos investigadores que los pacientes viven situaciones de soledad, de peor atención, de más efectos adversos y de un retraso de su alta hospitalaria (5,6). A saber que todo ello puede contribuir a las elevadas tasas de ocupación de las Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En un informe reciente del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) y la *European Medicines Agency* (EMA) titulado “The bacterial challenge: time to react” informa sobre la repercusión humana y económica sobre los Microorganismo Multidrogo-Resistentes (MMR), por su frecuencia e importancia como responsables en las bacteriemias (7). Este mismo estudio analizó datos del periodo 2002-2007 que proceden de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) donde participaron los Estados miembros de la Comunidad Europea (UE), y se obtuvieron los siguientes resultados: La infección por un microorganismo multirresistente, comparada con la causada por uno no resistente incrementa los costes entre 5.000 y 25.000 dólares (8). Del mismo modo Estados Unidos ha cuantificado tanto el costo extra anual (4.000 y 5.000 millones de dólares) como la mortalidad directa (19.000 muertes anuales) causado por estos microorganismos (9). Por ende los microorganismos multirresistentes más frecuentes están implicados con un aumento de estancia hospitalaria y de costos (10,11).

Así mismo, en el Hospital del Mar (Barcelona- España) en el año 2012, se realizó una investigación denominada “*Pseudomonas aeruginosas* Multirresistente: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos y Terapéuticos” los resultados mostraron que la media total de costo económico por admisión de un paciente con cepas de *Pseudomonas aeruginosas* multirresistentes aumenta más de tres veces los gastos hospitalarios en comparación con las cepas no resistentes (15.265 vs 4.933€), este aumento del costo económico se observó en farmacia, costos fijos y variables. Los factores que contribuyeron a un mayor costo de estos paciente, fueron el consumo de antibióticos de alto costo, mayor frecuencia de ingreso a UCI, mayor estancia hospitalaria y añadido a esto la necesidad de medidas de aislamiento que sin duda encarecen el costo de este tipo de hospitalización. (12)

A nivel de Latinoamérica, algunos países han medido el impacto económico de la Resistencia bacteriana, por ejemplo el estudio denominado “Características del Consumo De Antibióticos y de la Resistencia Bacteriana en la ciudad de Santa Fe de Argentina” donde se realizó la estimación del gasto en antibióticos en un servicio de salud 1999-2001, los resultados demostraron que existió un gasto significativamente mayor en antibióticos para tratar la sepsis neonatal ocasionada por bacterias resistentes, excediendo en promedio, 22 veces el correspondiente a las bacterias sensibles. (13)

En Colombia el estudio del problema de la resistencia a los antimicrobianos por parte de los patógenos bacterianos, fueron iniciados por el Hospital de Caldas en la década de los años noventa, pero solamente hasta ésta década se han llevado estudios de forma continua como por ejemplo el Grupo para el control de Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO) y del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigación Médica (CIDEIM). El fenómeno de la resistencia a nivel hospitalario depende en una gran proporción de las tasas locales de utilización de antimicrobianos y de las estrategias de control de infección. La mayoría de las redes establecidas en el país se han enfocado a la identificación de marcadores de resistencia hospitalaria, en algunas ocasiones con esfuerzos de control de infecciones, y con menor frecuencia a la medición del uso o consumo de antibióticos a nivel hospitalario. Las primeras publicaciones sobre resistencia muestran curiosamente esfuerzos realizados localmente, como los ejecutados por el Hospital de Caldas, (14)

A nivel de las instituciones de salud, la estimación de los costos de las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los medicamentos, permite un mejor conocimiento de sus implicaciones económicas institucionales y orienta a los tomadores de decisiones en la ejecución de medidas para su prevención y control (15)

Sobre la base de las consideraciones anteriores, fue importante realizar a nivel local (ESE Hospital Fernando Troconis de Santa Marta) una investigación que permitiera aportar conocimiento científico, con miras a identificar tendencias en los costos económicos en usuarios con resistencia o sin resistencia bacteriana, así como promover estrategias para retardar la emergencia de la resistencia y diseminación de los gérmenes resistentes, que impacten en la reducción de los costos hospitalarios y fijar patrones de referencia para estudios posteriores

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana, en términos económicos es un efecto indeseable sobre el paciente, la familia y la institución clínica, siendo crítico establecer los costos sociales y beneficios en el uso de antibióticos y estrategias para combatirla, incluso, se ha señalado que podría llegar a constituir una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los países. Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes causan una amplia morbilidad y mortalidad; también causan un mayor costo por mayor estancia hospitalaria y complicaciones.

En un estudio realizado durante los años 80s, que tuvo por objeto determinar el impacto económico del tratamiento de infecciones graves por bacterias resistentes en unidades de cuidados intensivos del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala, se encontró que el costo del tratamiento de un caso de infección para diversos microorganismos fue el siguiente:

- El costo de tratamiento por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina fue de US\$ 7.893,91, mientras que el grupo control respectivo las cepas sensibles al mismo antibiótico fue \$ 5.137,60 ó US \$ 2.756,23 menos.
- El tratamiento de un caso de infección por cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem tuvo un costo de US\$ 16.282,51 y uno de *Acinetobacter baumannii* sensible a imipenem, US\$ 6.693,70, es decir, una diferencia de US\$ 9.588,74 entre uno y otro.
- El costo de tratar un caso de infección por cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem fue de US\$ 14.596,94 y el del control respectivo, US\$ 5.745,46, o sea, el tratamiento del caso fue US\$ 8.851,48 más caro que el del control. Por último, el costo del tratamiento de un caso de infección por aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* BLEE (Betalactamasas de espectro extendido) fue de

US\$ 4.646,18, en tanto que el costo de tratar al control correspondiente fue de US\$ 3.932,80, con una diferencia de US\$ 713,38 entre ambos.

Desde el año 2002, el Centro Internacional de Entrenamiento e investigaciones médicas (CIDEIM) – primera red de clínicas y hospitales a nivel nacional para el estudio de la resistencia microbiana – y el Grupo para el Control de la Resistencia en Bogotá (GREBO) mostraron en el estudio titulado ‘Impacto económico de la resistencia bacteriana, que los datos de la redes prestadoras de servicios del distrito de Bogotá’, una alta frecuencia de identificación de *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* con perfiles de alta resistencia a los betalactámicos y a la mayoría de alternativas terapéuticas disponibles, aunque se observaron mejorías en ciertos valores como por ejemplo la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación; en dicho estudio se observó que la resistencia bacteriana genera un mayor impacto negativo, en términos de mayor estancia hospitalaria y uso de recursos durante el periodo de bacteriemia. (15)

Sumado a lo anteriormente descrito, los riesgos institucionales que plantea la resistencia bacteriana, también incluye dentro de la esfera operacional, riesgo de tipo legal y financiero, por ejemplo en una controversial sentencia proferida por el Consejo de Estado de Colombia en agosto de 2013, se condenó al Instituto de Seguros Sociales (ISS) a pagar por la meningitis que contrajo un menor de edad mientras estuvo hospitalizado y que le dejó notables secuelas físicas. Si bien ésta es una decisión polémica como lo indica la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), donde por evidencia científica manifiesta: “que las infecciones de esta clase, no son del todo prevenibles; de hecho, aunque puede reducirse su incidencia, no es posible, ni siquiera en los escenarios más desarrollados, llevarlas a cero”. (16).

Con fundamento en lo expresado anteriormente y abordando el análisis de costos desde la perspectiva institucional, surge la pregunta de investigación: ¿Hay

diferencia en los costos de atención hospitalaria en la Empresa Social del Estado Hospital Universitario Fernando Troconis en la ciudad de Santa Marta, en pacientes con infección local o sistémica por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* dependiendo de si es sensible o resistente? Estas bacterias fueron seleccionadas teniendo en cuenta el impacto clínico, epidemiológico y económico que generan a nivel mundial, nacional e institucional.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

Determinar los costos económicos directos del tratamiento intrahospitalario que genera la resistencia bacteriana en pacientes con infecciones causada por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, en el Hospital Universitario Fernando Tronconis de Santa Marta entre los años 2010 y 2011.

#### **3.2. Objetivos específicos**

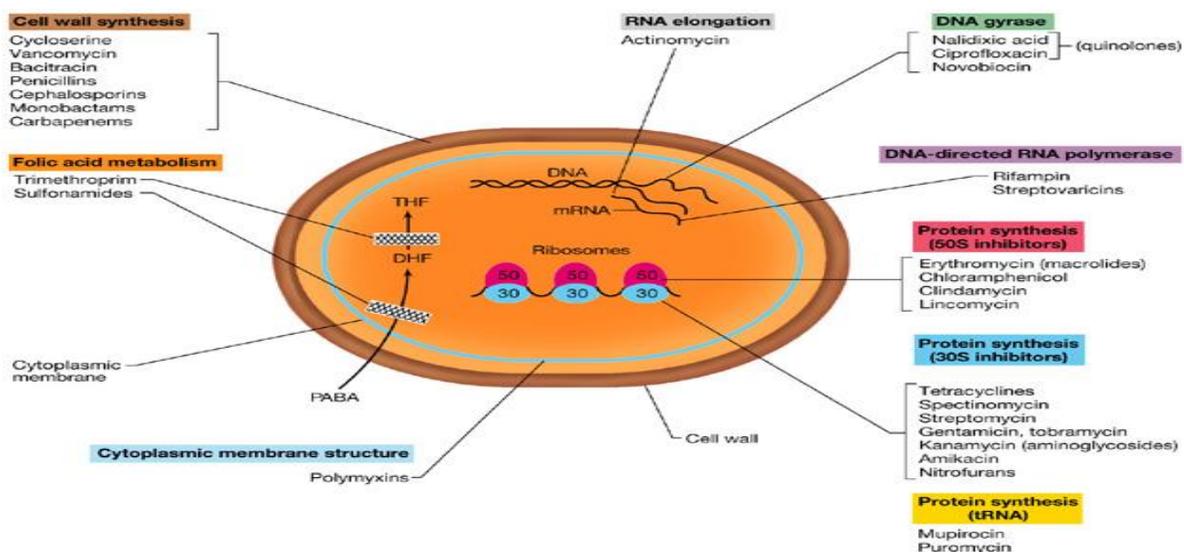
- Determinar las características sociodemográficas (sexo, edad y servicio), clínicas (tipo de infección, diagnóstico) y epidemiológicas (estancia hospitalaria, interconsultas y perfil de resistencia) en los pacientes en estudio.
- Determinar las diferencias en los costos derivados del consumo de antibióticos entre los pacientes con infecciones causadas por microorganismos según condición de ser sensible o resistente. Teniendo en cuenta la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) en los discos estandarizado empleado en el laboratorio de la institución de estudio.
- Estimar los costos derivados de la atención hospitalaria de los pacientes en estudio (costo específico de estancia hospitalaria, administración de antibióticos y otros medicamentos, interconsultas, otros costos y costo directo) por microorganismo y según la condición de ser sensibles o resistentes.
- Analizar la correlación que existe entre los costos directos derivados de la atención intrahospitalaria de los pacientes con infecciones y la condición del microorganismo (sensible o resistente), edad, sexo, estancia hospitalaria y número de cultivos.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1. Los Antibióticos**

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano. (17,18, 19).

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinética y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos. Ver figura 1



**Figura 1. Sitios blancos de acción para los antibióticos.** Mora. Antibióticos, clasificación y medios de acción. Disponible en: <http://www.slideshare.net/uabcmedicina/antimicrobianos>.

En la práctica diaria, las clasificaciones que más se utilizan son las que se basan en la acción del antibiótico sobre la bacteria, las que los clasifica según su mecanismo de acción, y al tener en cuenta la coloración de gram y las que los agrupa según su estructura química (18,19). Por lo tanto mediante el método de tinción de gram, las bacterias pueden clasificarse en gram positivos y gram negativas. Es por esto que, la naturaleza química de la pared celular bacteriana permite regir sus propiedades de tinción, por lo que pueden dividirse las bacterias en dos subgrupos en dependencia de la coloración que adopte el microorganismo, al ponerse en contacto con determinados colorantes: aquéllos que retienen el colorante y permanecen de color azul después de ser tratados con alcohol, se clasifican como gram positivos; ejemplos de ellos son: el *Staphylococcus aureus*. Así mismo, las bacterias que se decoloran completamente con el alcohol y después se colorean en rojo por la safranina, son identificadas como gram negativas; ejemplos de ellas son: las *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* (17,19).

#### **4.1.1. Clasificación de los Antibióticos Según su Mecanismo de Acción.**

##### **4.1.1.1. Antibióticos que Inhiben la Síntesis de la pared bacteriana.**

Tiene habitualmente un efecto bactericida. La estructura de la pared celular es un polímero denominado peptidoglicano, cuya síntesis se divide en 3 etapas principales, cada una de éstas es inhibida por un grupo de antibióticos diferentes. En la primera etapa se forma el compuesto molecular, formado por un nucleótido (Uridina difosfato) y una acetilglucosamina, derivado de la glucosamina, que a la misma vez es un derivado del monosacárido glucosa (UDP-N) y el acetil-munamil-pentapéptido en el citoplasma bacteriano (17,19). En la segunda etapa, se polimerizan el UDP-N-acetil-muramil-pentapéptido y la N-acetilglucosamina que son transportados a través de la membrana citoplasmática y se unen al punto de crecimiento de la pared bacteriana. Esta fase es inhibida por antibióticos como la vancomicina y la bacitracina (18, 19). Por último, las cadenas de peptidoglicano, una vez fuera de la célula, quedan entrelazadas transversalmente y dan lugar a la formación de un polímero tridimensional, esta etapa, también conocida como reacción de transpeptidación es inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas (20,21).

##### **4.1.1.2. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad.**

La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación del medio intracelular de la bacteria (18). Esta membrana tiene estructura diferente para las bacterias y los hongos y puede lesionarse por algunos productos, de esta forma se obtiene una actividad antimicrobiana selectiva; antibióticos como polimixina, pristanamicina y anfotericín B poseen esta acción. Las polimixinas, tienen una afinidad especial para los receptores de polifosfatos situados en la membrana

celular de las bacterias, producen toxinas, que si bien es letal para la bacteria, no es tóxico para el hombre (22).

#### **4.1.1.3. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica.**

Son aquellos que actúan mediante la inhibición de la traducción y transcripción del material genético. Algunos antibióticos (cloranfenicol, lincomicina, aminoglucósidos y las tetraciclinas) son capaces de inhibir la síntesis de las proteínas en las bacterias. A saber, el ribosoma bacteriano más pequeño que el de los mamíferos, consta de 2 subunidades denominadas 50s y 30s; el antibiótico se une a los ribosomas bacterianos y bloquean la acción del RNA mensajero, este bloqueo en ocasiones es reversible. Por ejemplo en el caso de los aminoglucósidos, éstos se unen a la subunidad treinta (30s) ribosomal y producen la acumulación de complejos iniciales de la síntesis proteica, generando lectura errónea del código Ácido ribonucleico (ARN) y producción de poli péptida anormales que se comportan como bactericidas. Además sobre la Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos, como las fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifampicín, novobiocín y los nitroimidazoles actúan por este mecanismo al inhibir de forma selectiva. La enzima ARN polimerasa dependiente del Ácido desoxirribonucleico (ADN), lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el ARN mensajero y se convierte así en un potente bactericida (21, 23, 24).

#### **4.1.1.4. Otras clasificaciones**

También los antibióticos se pueden clasificar teniendo en cuenta su efecto sobre la bacteria, como los bacteriostáticos que son aquéllos que inhiben la multiplicación bacteriana, la cual se reanuda una vez que se suspende el tratamiento (25), entre los que se encuentran la penicilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, rifampicín, quinolonas, monobactamicos, polimixinas (26). Al mismo tiempo, los bactericidas

son aquellos que poseen la propiedad de destruir la bacteria, su acción es terapéutica irreversible como las tetraciclinas, eritromicina, sulfonamida, novobiocina, Cloranfenicol entre otros.

En resumen, la introducción de los antimicrobianos represento uno de los mayores avances de todos los tiempos, sin embargo las infecciones siguen siendo unas de las causas más frecuentes de consulta en la atención primaria, la prescripción de antibióticos, la automedicación de los mismos, dosis inadecuadas y tiempos inadecuados han permitido el aumento de las tasas de bacterias resistentes, lo que ha generado una mayor morbilidad y mortalidad, además de la demanda sanitaria y los costos del tratamiento para las mismas y el deterioro en la calidad de las opciones terapéuticas antimicrobianas.

#### **4.2. Resistencia Bacteriana**

Es la capacidad natural o adquirida de un microorganismo (bacteria, virus, hongo o parásito) de permanecer refractario a la acción de los antimicrobianos. Este fenómeno evolutivo natural puede ser acelerado por factores epidemiológicos y biológicos, tales como las relaciones entre poblaciones, nichos ecológicos, medidas de control, posibilidades de expansión, la rápida capacidad para desarrollar resistencia y la aparición de mutaciones. Sin embargo, gran parte del problema se ha desarrollado por la presión selectiva a los antibióticos que ha permitido la diseminación de cepas bacterianas con mecanismos de resistencia que, en muchas ocasiones dificultan el adecuado tratamiento. En la literatura hay numerosos estudios publicados que demuestran de forma evidente el aumento de la resistencia de los microorganismos causantes de infecciones de la comunidad y del entorno hospitalario. (27).

Igualmente, la emergencia y rápida diseminación de microorganismos cada vez más resistentes a la acción farmacológica de los antimicrobianos, se considera

actualmente un problema de salud pública a nivel mundial, que ha generado la movilización y pronunciamiento de organismos interesados en su contención, como la Organización Mundial de la Salud que desde 1998 viene trabajando en la Implementación de una Estrategia Mundial para la contención de esta problemática y cuyo objetivo es proporcionar a los Estados Miembros un marco de referencia de intervenciones que estimulen la prevención de las infecciones, retarden la aparición de la resistencia y disminuya la diseminación de microorganismos resistentes, con el fin de reducir el impacto negativo de la resistencia a los antimicrobianos en los pacientes y los costos de la atención sanitaria. Simultáneamente con esta estrategia se espera mejorar el acceso a los fármacos existentes y estimular la prescripción adecuada de medicamentos (28,29).

La vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana es un factor crítico para cualquier programa que busque controlar la emergencia y diseminación de microorganismos multirresistentes, ya que requiere un seguimiento continuo a lo largo del tiempo. Los sistemas de vigilancia permiten detectar la presencia de microorganismos emergentes, monitorizar las tendencias de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana y medir la efectividad de las intervenciones realizadas en la contención de la resistencia. A continuación se presentan las principales causas de resistencia o multirresistencia bacteriana:

#### **4.2.1. Causas de la resistencia bacteriana:**

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos. La comercialización directa de las empresas farmacéuticas influye en la demanda del consumidor de ciertos fármacos y la percepción de las expectativas del paciente por parte de los proveedores de atención médica puede hacer que se sientan presionados

a recetarlos, incluso aunque no haya indicios de la presencia de la enfermedad. (30)

- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados Intensivos. (31).
- Las infecciones adquiridas en los hospitales son una causa importante de la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo. Se estima que hasta el 60% de las mismas son causadas por microbios fármacorresistentes. Las más comunes son las infecciones de las incisiones quirúrgicas, las infecciones respiratorias y las del tracto urinario. Estas infecciones se deben a prácticas y procedimientos deficientes de prevención de las infecciones, así como a superficies poco limpias o no estériles, y a los empleados enfermos. (32).
- La automedicación del consumidor lleva al uso inapropiado cuando se toma un medicamento sin necesitarlo, en una dosis indebida, o con cantidades inadecuadas del componente activo. O puede que los consumidores no tomen la dosis recetada, porque dejan el medicamento cuando mejoran los síntomas sin haber acabado la totalidad recomendada. (32)
- El acceso al Internet ha permitido disponer de información, así como publicidad sobre ciertas medicinas, y esta difusión es difícil de reglamentar, por lo cual, individuos responden autorresetandose o atendiendo sugerencias muy generales a los síntomas que padecen.
- La variación en la calidad de los medicamentos (especialmente en países de ingreso medio y bajo) también incrementa la resistencia a los antimicrobianos. Si bien la mayoría de los países tienen una entidad reguladora de medicamentos y requisitos formales para su registro, la tercera parte de los estados miembros de la OMS no disponen de dicha entidad o tienen una capacidad de reglamentación limitada en el mercado de los fármacos. (32)
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución.

- La práctica de recetar indebidamente puede deberse tanto a la deficiente capacitación de los proveedores del servicio, como al alto costo de los medicamentos. Gran parte de la población en condición de vulnerabilidad no puede pagar el tratamiento recomendado para su enfermedad particular. (33)
- Las deficientes instalaciones de laboratorio también contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos, porque muchos laboratorios en los países en desarrollo no están equipados para detectar con precisión las cepas de microbios fármacorresistentes.

#### **4.2.2. Consecuencias de la resistencia bacteriana.**

Los infectados con una cepa fármaco resistente puede que sufran la enfermedad por más tiempo, con períodos más largos de infección, por lo que existe mayor exposición de los demás a la cepa fármaco resistente. Por ejemplo, mientras que la tuberculosis sensible a medicamentos puede curarse en seis meses, la cepa fármaco resistente requiere extensa quimioterapia por hasta dos años (34)

- Efectos secundarios adicionales producidos por tratamientos más tóxicos los cuales deben ser manejados.
- Reducción de la calidad de vida del paciente.
- Incremento de los costos de los familiares del individuo afectado.
- Incremento en el costo de la vigilancia de enfermedades.
- Incrementos en los costos por ausentismo (mayor tiempo de incapacidad).
- El costo se eleva, por la atención médica prolongada, y los pacientes corren mayor riesgo de muerte por fallo del tratamiento. La mortalidad por malaria fármaco resistente, por ejemplo, aumenta hasta entre 15% y 20%, comparado con un 1% cuando se dispone de medicamentos efectivos contra una cepa no resistente al tratamiento.

- Son muchos los agentes causantes de enfermedades que han generado resistencia y son pocos los antimicrobianos que quedan para luchar contra ellos.
- Inversión de gran cantidad de dinero en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.
- Utilización de nuevos agentes antimicrobianos, siempre más costosos y muchas veces más tóxicos que los empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones.
- Abandono y retiro del arsenal terapéutico de muchos medicamentos que inicialmente fueron muy útiles.
- Cuando los medicamentos de primera opción fallan, los de segunda y tercera opción suelen ser más caros y más tóxicos. Los que se utilizan para tratar la tuberculosis multirresistente pueden costar hasta 300 veces más que el tratamiento tradicional, es decir US\$ 15.000 dólares en vez de US\$ 50 dólares. (35).

#### **4.2.3. Magnitud de La Resistencia Bacteriana**

En la quincuagésima primera (51<sup>a</sup>) Asamblea Mundial de la Salud se declaró la resistencia a los antimicrobianos como una amenaza para la humanidad (Resolución WHA51.17, 1998). Desde entonces, la Organización Mundial de la Salud (OMS) instó a adoptar medidas y estrategias de prevención y control para contener el vertiginoso crecimiento de este evento que cada vez deja menos opciones terapéuticas disponibles. Con fundamento en lo anteriormente expuesto se trabaja la resistencia bacteriana, porque es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes, dadas por el incremento de la morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas. (36).

#### **4.2.4. Tipos de infección.**

##### **4.2.4.1. Infección localizada.**

La infección localizada se manifiesta a menudo con los signos y síntomas clásicos de la inflamación – dolor, calor, tumefacción, rubor e impotencia funcional. Sin embargo, y en especial en las heridas crónicas, las bacterias pueden causar problemas, como por ejemplo un retraso (o detención) de la cicatrización, en ausencia de dichos indicadores de inflamación obvios. Algunos médicos denominan a esta infección localizada más sutil “colonización crítica” o infección “oculta” o “encubierta”. Sea cual sea el término que se utilice, cuando las bacterias de una lesión causan problemas se hace necesario intervenir para que la situación no empeore y facilitar la cicatrización de la misma. (37)

La infección de las heridas sigue siendo un problema delicado y representa una carga considerable para el sistema sanitario. La identificación precoz, junto con una intervención inmediata, correcta y eficaz, tienen más importancia que nunca para reducir sus consecuencias económicas y para la salud, especialmente en el contexto de la resistencia cada vez mayor a los antibióticos. (37)

##### **4.2.4.2. Infección sistémica.**

Hablamos de infecciones sistémicas cuando una enfermedad infecciosa afecta a todo el organismo en su conjunto, entendiéndose a todos los sistemas. Cualquier infección localizada, sea cual sea su origen (respiratorio, genitourinario, digestivo, entre otros) tiene el potencial para complicarse con el paso de los microorganismos responsables al torrente sanguíneo, y por este medio, hacia todo el organismo. No obstante, el mayor riesgo es el que supone permitir la entrada directa al torrente sanguíneo. (38)

Este paso de microorganismos hacia el torrente sanguíneo no significa siempre la instauración de una infección sistémica. Deben coincidir condiciones de patogenicidad del microorganismo como por ejemplo la capacidad de eludir la respuesta del sistema inmune, emisión de toxinas, superantígeno y de la susceptibilidad individual del sujeto en cuya sangre entran dichos organismos (estado de inmunocompetencia, comorbilidades, cobertura antimicrobiana).

Cabe anotar que las bacterias son los principales microorganismos causantes de las infecciones sistémicas, siendo más frecuentes la *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, así mismo, pero con menor frecuencia se presentan por otros bacilos gram negativos (BGN), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Estafilococos coagulasa-negativos* (ECN) y por *Clostridium*. Y en raras ocasiones se presentan por otras bacterias, hongos, virus y otros protozoos. (38)

#### **4.2.5. Características de la Resistencia en los Microorganismos de Interés en el Estudio.**

##### **4.2.5.1. *Staphylococcus aureus*.**

Es una bacteria gram positiva. En los últimos años, la emergencia de cepas resistentes a las meticilina y a otros agentes antibacteriales ha llegado a ser una preocupación mayor, especialmente en el ambiente hospitalario, debido a la alta mortalidad por infecciones sistémicas ocasionadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) (24,39).

Naturalmente, un entendimiento de la dinámica de la diseminación y una identificación de transmisiones o brotes son de interés no solo para los epidemiólogos de la salud pública, sino también para microbiólogos clínicos involucrados en manejo de pacientes en una labor diaria (40).

Algunas investigaciones sugieren que las infecciones por SARM están asociadas con hospitalizaciones prolongadas, mortalidad incrementada y costos elevados, comparados con infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina. Sin embargo, tales comparaciones pueden ser confundidas con una incrementada incidencia de condiciones comórbidas entre pacientes con infección por SARM (43, 44).

Cabe anotar que según la OMS, en el informe, titulado resistencia a los antimicrobianos en su informe mundial sobre la vigilancia, señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos distintos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, como la septicemia. Entre esos agentes se encuentra el *Staphylococcus aureus*, y se calcula que las personas infectadas por esta bacteria resistentes a la meticilina tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. (43)

Así mismo, la emergencia de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glicopéptidos y SARM heterorresistente sugiere que la resistencia completa a glicopéptidos puede desarrollarse rápidamente y limitar la utilidad de importantes antibióticos como la vancomicina, lo cual subraya la necesidad de nuevos antibióticos (43, 44). El *Staphylococcus aureus* merece un análisis y vigilancia especiales por ser el segundo microorganismo aislado en pacientes hospitalizados y por la aparición de cepas resistentes con alta morbilidad y mortalidad en casos ambulatorios, incluso en Colombia (45). El alto grado de resistencia a la oxacilina y a otros antimicrobianos de forma concomitante, limita las opciones terapéuticas con un grave impacto en la mortalidad en pacientes críticos (46,47).

En un estudio de resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana, se tamizaron 29.451 estudios de

microbiología y se encontraron 976 aislamientos de *Staphylococcus aureus*, los cuales se analizaron para determinar su resistencia a los antibióticos por el método de microdilución en caldo. El 49,6% de ellos (484) fueron clasificados como resistentes a la meticilina; se encontró un mayor grado de resistencia múltiple, especialmente para gentamicina (25,0% vs. 2,9%), ciprofloxacina (25,1% vs. 2,4%), clindamicina (29,4% vs. 4,1%) y eritromicina (31,0% vs. 1,7%), y menor, para trimetoprim/sulfametoxazol (11,8% vs. 4,1%). Se concluyó que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina es frecuente también en esta institución hospitalaria de la Orinoquia colombiana. La resistencia múltiple es mayor en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, especialmente a la gentamicina, la ciprofloxacina y la clindamicina. Cuando es sensible a la meticilina, también se observa un alto grado de sensibilidad a estos antibióticos (46, 47).

Sin embargo en otro estudio cuyo objetivo fue documentar la susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a diversos antimicrobianos, entre pacientes hospitalizados y ambulatorios, mediante análisis retrospectivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, hospital universitario del Perú, entre enero y diciembre de 2003, se estudió la sensibilidad y resistencia a antibióticos de cepas de *Staphylococcus aureus* provenientes de vías respiratorias, empleándose método de Kirby - Bauer, en el medio de Mueller-Hinton, con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), y se aislaron y evaluaron 217 de *Staphylococcus aureus*; los resultados muestran que la resistencia encontrada en cepas provenientes de pacientes hospitalizados a oxacilina fue de 32%, a gentamicina 35% y a ciprofloxacina 58% y se registró un 100% de sensibilidad a vancomicina. De forma general en este estudio se encontró una resistencia baja a oxacilina (48).

#### 4.2.5.2. *Pseudomonas aeruginosa*.

Así mismo, en los últimos años se ha observado un aumento en el aislamiento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes en todo el mundo; los hospitales de nuestro país no escapan a esta realidad. En este contexto, lo anterior tiene gran relevancia al momento de la selección del tratamiento empírico en infecciones producidas por este microorganismo. La *Pseudomonas aeruginosa* es un importante patógeno Gram-negativo, oportunista en el ámbito nosocomial, que causa un amplio rango de complicaciones clínicas tales como neumonía, sepsis, meningitis, otitis externa, infecciones urinarias, entre otros y principalmente en los pacientes inmunocomprometidos y sometidos a procedimientos invasivos en unidades de cuidados intensivos.

Existen reportes de casos en los cuales se han encontrado cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples antibióticos, y otros en los cuales este patógeno ha desarrollado resistencia sin tratamiento a la terapéutica inicial (49); esto es debido a que, además de presentar resistencia intrínseca a varios antimicrobianos, frecuentemente presenta diversos mecanismos de resistencia adquirida, lo que conlleva a una clara reducción de las posibilidades terapéuticas (50). La producción de  $\beta$ -lactamasas es la principal causa de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos entre las bacterias Gram negativas (51).

Existen dos familias diferentes de  $\beta$  lactamasas, no relacionadas entre si, las serino- $\beta$ -lactamasas y las metalo  $\beta$ -lactamasas (MBLs), este último grupo es capaz de degradar todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con excepción de los monobactámicos, confiriéndole altos niveles de resistencia a estos aislamientos (52).

Las MBLs son una familia de enzimas degradadoras de  $\beta$ -lactámicos presentes en algunas especies de bacilos Gram negativos ambientales que recientemente han emergido como determinantes de resistencia de importancia clínica. Estas

enzimas, que pertenecen a la clase B de la clasificación molecular de Ambler y al grupo 3 de la clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros, presentan las siguientes características: son activas contra los carbapenem, no hidrolizan a los monobactámicos, son inhibidas por agentes quelantes de iones metálicos como el Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) y el ácido dipicolínico, no son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam, y presentan uno o dos iones de zinc en su sitio activo, los cuales se unen a moléculas de agua que intervienen en la inactivación por hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámicos (53,54,55,56).

La clasificación de Bush agrupa a las betalactamasas según los perfiles del sustrato y su inhibición por el ácido clavulánico, incluyendo dentro del grupo 3 las carbapenemasas tipo metalobetalactamasas (57), que proporcionan resistencia a los carbapenem; y son inhibidas por EDTA (58).

La enzima inosina monofosfato1 (IMP1) fue la primera metalobetalactamasa (MBL) descrita en la *P. aeruginosa*, en cepas recuperadas de un brote de infección nosocomial en Japón (59). Esta enzima exhibe un perfil de actividad de amplio espectro que incluye actividad contra penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oxacefamida y carbapenem, sólo los monobactámicos escapan de esta acción (60). Las MBLs del tipo VIM son las más frecuentes en el continente americano y poseen variantes alélicas numeradas del 1 al 12, dentro de las cuales la más diseminada a nivel mundial es VIM-2. Estas enzimas están bien identificadas en la resistencia a carbapenem en *P. aeruginosa* y en otros no fermentadores, desde los países de Europa, y la cuenca mediterránea (Italia, Francia, Grecia, España y Turquía), como en los países del extremo Lejano Oriente (Korea, Taiwán y Singapur), Estados Unidos y América. Las MBLs tienen un amplio rango de hidrólisis de sustratos que pueden degradar prácticamente a todas las betalactamasas, excepto los monobactámicos.

#### 4.2.5.3. *Acinetobacter baumannii*

Por su parte el *Acinetobacter baumannii* bacilo Gram-negativo, está considerado en la actualidad como un patógeno emergente, ya que en pocos años ha incrementado de forma alarmante el número de aislamientos responsables de infecciones nosocomiales graves, muchos de estos aislamientos son además multirresistentes, lo que complica enormemente el tratamiento y empeora el pronóstico del paciente infectado por estos microorganismos. (61).

La resistencia de esta especie es multifactorial, hay varios mecanismos implicados en la reacción a distintas familias de antimicrobianos. En los antibióticos beta-lactámicos está relacionada con la producción de beta-lactamasas, de manera intrínseca, en los cromosomas *Acinetobacter baumannii* pueden ser identificados 2 tipos de beta-lactamasas. Una cefalosporinasa del tipo AmpC que puede llegar a sobre expresarse mediante una secuencia de inserción ISAb1 y una oxacilinasas representada por las variantes OXA-51/69 la cual posee débil actividad hidrolítica sobre los carbapenem; sin embargo, y al igual que ocurre con la AmpC, estas mediante secuencias de inserción en la región 5' del gen, lo que da como resultado una reducción en la susceptibilidad a los carbapenémicos en el microorganismo. (62)

Dentro de las beta-lactamasas adquiridas hay que diferenciar 2 grupos, las metaloenzimas y las oxacilinasas carbapenemasas. El estudio y el conocimiento relacionado con las porinas de la pared celular en bacilos no fermentadores (BNF), como el *Acinetobacter baumannii*, se ha extendido en los últimos tiempos. Su implicación en la resistencia a carbapenémicos varía con el tipo de porina implicada, además de la porina de 33-36-kDa otras 3 porinas: 29- kDa, 43-kDa y 22-kDa implicadas, en distinto grado, en la resistencia de este microorganismo.

Las alteraciones de las Penicilina Binding Proteins (PBP) y el flujo son importantes mecanismos de resistencia de esta bacteria, aunque menos estudiados que los anteriores. Respecto a los sistemas de expulsión de antibióticos o eflujo, el más caracterizado hasta el momento es el sistema A de ABC, identificado en *Acinetobacter baumannii*, en este sentido, un incremento de 2 veces en la concentración mínima inhibitoria (CMI) de imipenem y meropenem fue demostrado cuando el sistema se expresó de manera constitutiva, lo que revela su potencial papel en resistencia a carbapenémicos.(63, 64) Sin embargo, los carbapenémicos siguen siendo considerados dentro de los tratamientos antibióticos más eficaces en infecciones provocadas por *Acinetobacter*, aunque con mayor descripción de cepas resistentes aisladas, en diferentes áreas geográficas de todo el mundo. En Europa parece ser un fenómeno epidémico en el norte, pero endémico en algunos países del área mediterránea. (65).

En estudio realizado a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en un hospital clínico quirúrgico en Cuba, se concluye que las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en el primer trimestre del año 2010, mostraron altos niveles de resistencia, fundamentalmente a antibióticos beta-lactámicos, incluidos los carbapenémicos; la resistencia a los aminoglucósidos y las quinolonas fue extremadamente alta, sin embargo, la colistina y tigeciclina se mantienen con 100% de sensibilidad. El principal mecanismo de resistencia encontrado en las cepas analizadas fue la presencia de carbapenemasa, la cual genera un gran reto clínico, microbiológico y epidemiológico en la actividad asistencial. (66).

#### **4.2.5.4. *Klebsiella pneumoniae*.**

En el informe, titulado Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia, señala que la resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella*

*pneumoniae* (una bacteria intestinal común) se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esa resistencia hace que en algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae*. (67)

La *Klebsiella pneumoniae* Es un bacilo Gram-negativo, no móvil, de la familia *Enterobacterias*. Es la especie de mayor importancia clínica y más estudiada dentro del género *Klebsiella*. Usualmente desarrolla una cápsula que actúa como factor determinante en la virulencia de la bacteria, y de acuerdo con sus determinantes antigénicos se puede clasificar en 77 serotipos diferentes. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares (68) y de los factores bactericidas séricos (69), inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b. (70). Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros, como por ejemplo los K1, K2, K4 y K5. (71).

La primera etapa en el proceso infeccioso es la adherencia del agente a las células del hospedero, función que en el caso de las Enterobacterias es desempeñada por unas proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana llamadas pilis, de las cuales existen dos tipos predominantes en *Klebsiella spp*: el tipo 1 y el tipo 3. (74,75). El tipo 1 está asociado en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario, (74) adheriéndose a las células del túbulo proximal (75). Su adherencia a las células del tracto respiratorio afecta la resistencia a la colonización, lo cual conlleva a la proliferación de patógenos potenciales y puede conducir a neumonía, principalmente en pacientes con ventilación mecánica; el Pili tipo 3 interviene en la adherencia a las células endoteliales y los epitelios del tracto respiratorio y urinario. (76,77)

En Colombia, un estudio de resistencia en bacilos Gram negativos realizado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), realizado en ocho hospitales de tercer nivel de atención de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, reveló que el 32,6% de las cepas de *K. pneumoniae* cultivadas en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 29,8% de aquellas cultivadas en pacientes hospitalizados en otros servicios eran BLEE positivas, predominando las del grupo CTX-M (78). Esto sumado a los datos analizados más recientemente por GREBO, correspondientes al primer semestre del año 2008, señalan que 20% de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, pero no se especifica en que porcentaje lo son por la producción de BLEE. (79)

Según los datos recolectados por GERMEN en el año 2008, 22,3% de las cepas cultivadas en pacientes en UCI fueron productoras de BLEE, mientras que el 20,1% lo fueron de las cultivadas en pacientes de otros servicios. Otro tipo de betalactamasas involucradas en la resistencia a los betalactámicos, con excepción del cefepime, cefpirome y carbapenem, que hacen parte del grupo C de  $\beta$  lactamasas de Ambler, son las denominadas AmpC, codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma de algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las que conforman lo que se ha denominado como grupo SPACEM o SPICE (*Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* y *Morganella spp.*), y que se expresan de manera constitutiva o inducible ante la presencia de agentes  $\beta$  lactámicos.

#### **4.3. Método para la difusión en disco para determinar el perfil de resistencia bacteriana.**

El método de difusión en disco está basado en la presencia ó ausencia de una zona de inhibición de crecimiento, que se mide en milímetros. La interpretación de

la prueba se basa en la correlación entre el diámetro de la zona de inhibición (mm) con la CIM ( $\mu\text{g/mL}$ ) para cada antimicrobiano y microorganismo.

Los resultados obtenidos con el método de difusión en disco pueden estar afectados por varios factores que son controlados para asegurar la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados:

- Medio de cultivo: Se utiliza Agar Mueller Hinton que está formulado y avalado de acuerdo a los criterios de CLSI. El medio debe tener una profundidad de 4mm.
- Cationes divalentes: Variaciones en los cationes de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$  pueden afectar los resultados de aminoglucósidos y tetraciclinas para *Pseudomona aeruginosa*, exceso de cationes pueden dar una falsa resistencia y baja cantidad de cationes una falsa sensibilidad. Variaciones en los niveles de calcio pueden afectar los resultados para daptomicina. Excesiva cantidad de iones de zinc puede dar una falsa resistencia a carbapenemes.
- Cantidad de timina y timidina: Una cantidad excesiva de timina y timidina puede revertir el efecto inhibitorio de sulfonamidas y trimetoprim causando una falsa resistencia
- pH: Debe estar entre 7.2 y 7.4. Un pH bajo puede bajar la potencia de aminoglucosidos y macrólidos mientras que otros agentes antimicrobianos pueden parecer tener mayor actividad como las tetraciclinas. Si el pH es alto se observa el efecto contrario.
- Turbidez del Inóculo: Al preparar el inóculo del microorganismo con suspensión directa de la colonia, lo cual es recomendado para microorganismos exigentes (*Haemophilus spp*, *Neisserias spp* y *Streptococcus*); se ajusta la suspensión del microorganismo a la turbidez equivalente al estándar 0.5 McFarland. También al preparar el inóculo por

el método de crecimiento, cuando la colonia es difícil de suspender directamente, ajustando la turbidez al estándar 0.5 McFarland.

- Sensidiscos: Los sensidiscos del antimicrobiano son almacenados en refrigeración a 8°C o en refrigeración a -14°C, con desecante. Antibióticos lábiles como son  $\beta$  lactámicos, carbapenemes, ácido clavulánico y tetraciclinas son almacenados en congelación y se dejan en refrigeración los antibióticos que usan de rutina.
- Incubación: Las placas se incuban en ambiente aerobio a  $35\pm 2^\circ\text{C}$  de 16 a 18 horas para microorganismo no exigentes. Para microorganismos como *Haemophylus influenza* y *parainfluenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus spp* se incuba a  $35\pm 2^\circ\text{C}$ , 5% de CO<sub>2</sub> de 20 a 24 horas.
- Lectura: Se mide el diámetro de la zona completa de inhibición, incluyendo el diámetro del disco, utilizando una regla o caliper y luz reflejada ó transmitida.

La selección del agente antimicrobiano más adecuado para las pruebas de resistencia y el informe al clínico es una decisión que se toma teniendo en cuenta las recomendaciones del CLSI, que para cada grupo de microorganismo abarca los agentes con eficacia probada cuyas pruebas son aceptables in vitro. Establece también consideraciones para agentes antimicrobianos en pruebas específicas, eficacia clínica, prevalencia de la resistencia y recomendación para la selección de antimicrobianos de primera línea y agentes alternativos. Para CLSI la selección de los antimicrobianos debe basarse en las tablas de reporte rutinario, de reporte selectivo y en consulta con el comité de Enfermedades infecciosas y la farmacia de la institución.

CLSI agrupa los antimicrobianos de la siguiente manera:

- Grupo A. Incluye los agentes antimicrobianos apropiados para ser incluidos de manera rutinaria en las pruebas y reportes de sensibilidad para un grupo específico de microorganismos.
- Grupo B. Incluye agentes que son clínicamente importantes, deben ser probados rutinariamente; sin embargo, su informe debe ser selectivo. Tal es el caso de organismos resistentes a los agentes del grupo A, o cuando su selección depende del origen de la muestra, la presencia de una infección polimicrobiana, en casos de alergia, intolerancia, respuesta clínica inadecuada a agentes del grupo A y para propósitos de vigilancia epidemiológica.
- Grupo C. Incluye agentes antimicrobianos alternativos o suplementarios que deben ser probados en instituciones con cepas endémicas o epidémicas resistentes a algunos de los antimicrobianos primarios o en caso de pacientes alérgicos a estos medicamentos, en caso de tratamiento de microorganismos inusuales o para efectos de informarlos al comité de infecciones como ayuda epidemiológica.
- Grupo U (urinario). Agentes antimicrobianos (nitrofurantoina y ciertas quinolonas) que se usan únicamente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, estos agentes pueden no deben ser informados de rutina frente a patógenos reportados de otros sitios de infección-Otros agentes con indicaciones amplias pueden ser incluidos en el Grupo C para patógenos urinarios (Ejemplo *Pseudomonas spp* y ofloxacina).
- Grupo O (otros). Incluye agentes que tienen indicaciones clínicas para el grupo del organismo, pero no son generalmente candidatos a la prueba rutinaria.
- Grupo Investigación (Inv). Incluye agentes que están en investigación para el grupo de microorganismo y aún no han sido aprobados por FDA.

De manera especial, para la selección del antimicrobiano el caso de las bacterias gran negativa el Hospital para las pruebas de resistencia adopto las recomendaciones de la norma CLSI M100-S20 2010; que ajusta las del CLSI así:

- En *Enterobacteriaceae* cambia de grupo: cefalotina pasa del grupo A al grupo U.
- En *Acinetobacter spp* se suprime colistina y polimixina B del Grupo C.

Los criterios de interpretación de las pruebas de resistencia se basan en la respuesta in vitro de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. Los puntos de corte y su interpretación se generan teniendo en cuenta los criterios microbiológicos, criterios de farmacocinética/farmacodinamia y clínicos. Los siguientes son los criterios de interpretación actualmente sugeridos por CLSI:

- Susceptible: Cuando el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas por el agente antimicrobiano cuando la dosis recomendada es usada para el sitio de la infección.
- Intermedia: Cuando el microorganismo presenta una CIM del agente antimicrobiano cercana a los niveles de antibiótico usualmente alcanzados en sangre o tejidos y para los cuales la respuesta puede ser más baja que para los aislamientos susceptibles. La categoría intermedia implica la eficacia clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco es concentrado fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal.
- Resistente: Cuando el aislamiento no es inhibido por las concentraciones séricas del antimicrobiano normalmente alcanzadas a dosis normales.
- No susceptibles: Cuando el microorganismo solamente tiene la categoría de interpretación de susceptible, debido a la ausencia o rara ocurrencia de resistencia. Los aislamientos que tienen CIM por encima o un diámetro de la

zona debajo de los valores indicados para el punto de corte como susceptible, puede ser reportado “no susceptible”.

- Un aislamiento que es interpretado como no susceptible no significa que tenga un mecanismo de resistencia. Es posible que los aislamientos con una CIM en el punto de corte de susceptible, carezcan de mecanismo de resistencia y se pueden encontrar dentro de las cepas del tipo salvaje.

#### **4.4. Economía de la salud**

La salud y la economía constituyen un binomio que se relaciona de forma activa. Posiblemente no exista una decisión en salud que no tenga una implicación económica. La interacción entre la economía y la salud se puede apreciar desde dos perspectivas diferentes. La primera se evidencia a través del impacto que tiene el sistema de salud como condicionante del bienestar de la población, como determinante de la productividad del trabajo y en la formación de capital humano; la segunda, a través de la influencia del sistema de salud de manera cuantitativa y cualitativa en el crecimiento de la economía nacional, lo que refuerza su importancia como sector económico. (80)

Actualmente la Economía de la Salud constituye una opción de gran utilidad para generar nuevos enfoques en el estudio y resolución de los problemas relacionados con las necesidades de salud y los servicios. Esta disciplina provee de herramientas para la toma de decisiones y contribuye a articular las prioridades epidemiológicas con la realidad económica con el propósito de seleccionar la mejor opción para la asignación de los recursos disponibles.

Autores como Jefferson plantean que la Economía de la Salud es un marco lógico y explícito para ayudar a los trabajadores de la salud, a decisores, gobiernos y a la sociedad en general, a seleccionar opciones que permitan determinar la mejor forma de utilizar los recursos. (81)

A partir de los años noventa y hasta hoy día, la Economía de la Salud se ha extendido incluso a países de menor desarrollo socioeconómico, sus técnicas se han hecho más complejas, han aparecido nuevos indicadores y se incrementa su enfoque multidisciplinario; y por otro lado, aumentan las publicaciones sistemáticas y la docencia.

#### 4.4.1. Evaluación Económica

La evaluación económica (82) es un conjunto de técnicas que se utilizan para comparar las opciones abiertas para el decisor en una situación de elección relacionada con un programa, proyecto, intervención, o en general, un conjunto de posibles cursos de acción. Estas técnicas consisten en una secuencia de fases o procesos de identificación, medición y valoración de los efectos -de las acciones comparadas- tanto sobre los recursos como sobre la salud, así mismo la evaluación económica se puede definir como una herramienta para la toma de decisiones.

En consecuencia con lo anterior, la evaluación económica plantea una función de producción tradicional se divide en capital y trabajo,  $Q = f(K, L)$ <sup>1</sup> donde se busca utilizar eficientemente la combinación de los mismos para mejorar la prestación del servicio, lo que desde el punto de vista de la salud se logrará a partir de la minimización de los costos, de allí que al tener pacientes de menor costo, se logre atender un universo poblacional más amplio, garantizando cobertura en la prestación del servicio, fin de las administraciones locales, para el cumplimiento de sus planes de desarrollo.

Por consiguiente, la evaluación económica, basada en estas técnicas, permite entender la estructura de costos en cuanto a la atención hospitalaria, y de esta forma discriminar por rubro y por características, identificando factores que alteren esta estructura, sea por aplicación de medicamentos o por las características propias de las patologías de los pacientes.

---

<sup>1</sup> La función de producción, muestra el nivel de producción máximo que puede obtener la empresa en cada combinación específica de factores. Pindyck y Rubinfeld (2001)

#### 4.4.1.1. Métodos de evaluación económica.

La evaluación económica de programas y servicios de salud puede tomar diferentes formas de acuerdo con los siguientes criterios:

- Si se comparan dos o más alternativas, o Si por el contrario el análisis se limita a un solo programa o alternativa.
- Si incluye la consideración de costos y consecuencias o solo una de estas dimensiones.

Las múltiples técnicas de evaluación que surgen se muestran en la tabla 1, donde las evaluaciones económicas completas se ubican en el cuadrante inferior derecho. El resto de opciones corresponden a evaluaciones parciales, que se pueden convertir en un importante insumo para realizar los estudios más completos. (83)

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA.**

		¿Se examinan todos los costos y consecuencias de las alternativas?	
		NO	SI
¿Se comparan dos o más alternativas?	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examina sólo consecuencias.</li> <li>• Examina sólo costos.</li> <li>• Descripción de resultados.</li> <li>• Descripción de costos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de costos y resultados</li> </ul>
	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de eficacia o efectividad.</li> <li>• Evaluación de costos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación económica completa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costo-minimización.</li> <li>○ Costo-efectividad.</li> <li>○ Costo-utilidad.</li> <li>○ Costo-beneficio</li> </ul> </li> </ul>

*Fuente: Drummond et al., 1997.*

Es importante tener en cuenta que si la evaluación económica no compara los costos y consecuencias de dos o más alternativas, esta debe denominarse como

una técnica de evaluación parcial. Las evaluaciones económicas parciales involucran, entre otros los estudios de: 1) descripción de costos; 2) descripción de costo-consecuencia y 3) análisis de costos. La descripción de costos se caracteriza porque no compara cursos alternativos de acción siendo su principal propósito el reporte de costos asociados a una determinada intervención. La descripción de costo-consecuencia por otra parte, agrega a lo anterior la descripción de outcomes, sin embargo, tampoco considera la evaluación de alternativas terapéuticas. Por último, el análisis de costos, sí compara distintos cursos de acción, pero examinando solamente la relación entre costos en desmedro de las consecuencias. (84)

En las evaluaciones se debe realizar la descripción de las diferentes opciones, las alternativas de implementación y técnica de evaluación a utilizar, así como también definir los objetivos que se desean alcanzar con claridad. De igual forma, se debe explicitar el punto de vista desde el cual se aborda la evaluación —para quién se van a evaluar los costos y los beneficios—, pues la consideración final de cuáles costos y consecuencias incluir y cómo valorarlos depende de la perspectiva que se asuma. Los más comunes son: el punto de vista social, que tiene en cuenta todos los costos y beneficios para la sociedad tanto en el sector de la salud como en los demás; el del paciente; el institucional; el gubernamental, entre otros. Además, se debe precisar el horizonte temporal para delimitar el problema que se estudia, el cual debe ser lo suficientemente amplio de manera que permita incorporar todos los desenlaces clínicos y económicos de las intervenciones de interés. (85)

#### **4.4.2. El concepto de costo**

El costo corresponde al valor del consumo de recursos en que se incurre para generar un servicio, el cual puede ser económico o financiero. Cuando es financiero, el costo implica un desembolso monetario, cosa que no

necesariamente ocurre cuando es económico. Los costos tienen dos componentes: el consumo físico de recursos asociado al proceso de provisión y la asignación de un valor a este consumo físico. Cuando expresamos el consumo de recursos en términos unitarios podemos hablar de precio (86)

En economía se coloca el énfasis de la asignación recursos, en el concepto de costo de oportunidad, o sea en el sacrificio en que se incurre al optar por una alternativa, expresado en términos de la mejor alternativa abandonada. El costo de oportunidad señala que los costos están relacionados con los procesos de elección (87)

Se entiende entonces, que los costos son relativos y no absolutos; por lo tanto, los productos, servicios, recursos o proyectos poseen costos en función de condiciones específicas y de quien esté tomando las decisiones. Los costos pertinentes para una decisión son los costos relevantes.

Queda perfectamente claro, que los costos relevantes a considerar dependerán de la perspectiva con que asume la evaluación. Los pacientes, prestadores y financistas, tienen perspectivas distintas, porque trasladan costos de forma diferente. Para un prestador los costos directos son los relevantes. El paciente, dado que los seguros financian la atención, considera lo contrario. Los costos directos, se asocian con los recursos propios de los sistemas de salud, mientras que los costos indirectos se relacionan con el valor del tiempo que tiene que invertir el paciente en una intervención (traslado, espera, recuperación, etc.), asociado al salario y a su productividad. Desde una perspectiva más amplia, la social, el costo se refiere a los costos que afectan a todos y cada uno de los miembros de la sociedad. (88)

En la práctica observamos que el concepto de costo de oportunidad, presenta dificultades al realizar estudios empíricos. Generalmente, los datos disponibles se

refieren a costos contables. La contabilidad, cuya función es alimentar la planeación y el control financiero, hace énfasis en los registros histórico o costo histórico. El análisis de costos adapta los costos contables al concepto de costos de oportunidad, lo que explicaría su complejidad. (89)

#### **4.4.3. Clasificación de los Costos.**

El análisis microeconómico, ayuda a entender y diferenciar el comportamiento de y clasificación de los costos. En la clasificación de costos descritos a continuación, hacen referencia a algunos de los costos directos asumidos por el hospital, durante la estancia de los pacientes.

##### **4.4.3.1. Costos fijos.**

Aquellos cuyo importe no varía en relación con el volumen de los servicios prestados, como el alquiler de locales, la depreciación de equipos cuando este es del tipo directo o las tasas de conexión a Internet cuando no depende de cuánto servicio se utilice.

##### **4.4.3.2. Costos variables.**

Aumentan o disminuyen en forma proporcional al aumento o disminución del nivel de actividad o servicio que se presente. Por ejemplo el consumo de energía eléctrica de los equipos de diagnóstico por imágenes.

##### **4.4.3.3. Costos SemivARIABLES.**

Son aquellos que aumentan o disminuyen a saltos. Esto significa que dentro de un margen de producción o servicio permanecen igual pero fuera de él disminuyen

o aumentan, como el pago de impuestos que se corresponden con bloques de ingresos financieros.

Otra clasificación de los costos, toma en cuenta si expresa la totalidad del costo incurrido o la relación entre el costo y un volumen determinado de servicio.

#### **4.4.3.4. Costos totales.**

Suma de los gastos incurridos en un departamento, un servicio o una intervención durante un período determinado de tiempo. Muchas veces no se toman en cuenta todos los gastos, sino aquellos que se desee o se requiera para la evaluación. Por ejemplo los costos totales de un servicio determinado en el año 2004.

#### **4.4.3.5. Costos Unitarios.**

Es el resultado de dividir los costos totales entre un volumen determinado de resultados, por ejemplo, intervenciones realizadas, personas atendidas, muertes evitadas o pacientes recuperados en el servicio de emergencia. Estos costos también se denominan costos promedio.

### **Estimación de los costos para el análisis económico**

Los costos de una intervención en una evaluación económica se denominan costos incrementales, es decir, en los cuales se incurre si se lleva a cabo la intervención. De otra manera, no se habrían realizado y por tanto, son directamente atribuibles a esta. Cuando la comparación de costos está relacionada con intervenciones restringidas a un solo problema, no es necesario considerar todos los costos asociados, sino tan sólo aquellos en que las intervenciones difieren. Por ejemplo, si estamos evaluando la costo-efectividad de un medicamento oncológico, complementario al tratamiento base, bastará

considerar los costos incrementales, es decir, principalmente el medicamento y los costos netos que induce. Su ventaja es reducir el trabajo de análisis de costos, sin afectar la calidad de la evaluación. Si se espera que los antecedentes sirvan para una comparación más amplia, incluyendo alternativas no especificadas, es conveniente incluir todos los costos. (90)

La estimación de costos, además de requerir que se defina claramente el problema que se quiere abordar –objeto del costeo– y la descripción del proceso asociado al servicio que se quiere costear, otros tres pasos:

- Identificar el consumo de recursos asociados a las intervenciones.
- cuantificar el consumo físico de recursos.
- valorizar el consumo de recursos.

#### **4.4.3.6. Cuantificación y costeo del consumo de recursos**

En la identificación del uso de recursos se deben tener claro los conceptos de:

- i) Recursos de atención (médicos, insumos, fármacos, etc) requeridos directamente en la intervención;
- ii) Recursos de atención que en el futuro son inducidos o son evitados por la intervención;
- iii) Tiempo del paciente incluyendo los cambios en la productividad; y,
- iv) Tiempo de cuidadores del paciente y costos informales asociados.

Dependiendo de la perspectiva de la evaluación uno u otro componente podrán incorporarse, incluyendo todos en la perspectiva social.

La cuantificación del uso de recursos puede ser prospectiva o retrospectiva. Como se describió en apartes anteriores La base de cálculo del consumo de recursos puede tener distinto nivel de detalle o bases de costeo; por lo que existen

diferentes métodos que se clasifican de acuerdo con la precisión que entregan. De mayor a menos grado de precisión encontramos:

- **El micro-costeo.** Implica el costo de cada una de las atenciones. Se identifican actividades (consulta médica, los exámenes de apoyo diagnóstico, los días cama, etc.) para cada una de las fases de la intervención para cada tipo de paciente.
- **El costeo sobre la base de una canasta estandarizada de prestaciones, tipo grupo de diagnósticos relacionados (GDR).** Método en el cual se toma el costo de resolución de un caso para un paciente promedio. En este caso, no es necesario identificar cada una de las actividades que involucra la intervención, sino sólo el conjunto estandarizado de intervenciones que supone la resolución del problema.
- **El costo promedio diario asociado al tratamiento en cada categoría de enfermedad.** Este método corresponde a un híbrido entre el método anterior y el método de costo promedio diario de atención sobre todas las categorías de pacientes; donde se realiza un esfuerzo por asociar el consumo de recursos a un tipo de paciente.
- **El costo promedio diario de atención sobre todas las categorías de pacientes.** Corresponde al el método más impreciso, es tomar el valor que comúnmente está disponible en los sistemas de salud, es decir, el costo promedio diario de atención sobre todas las categorías de pacientes, como por ejemplo, el valor del egreso medio.

#### **4.4.4. Importancia del conocimiento de los costos de la enfermedad**

En la actualidad se están realizando esfuerzos que permitan la evaluación de económica en el área de la salud, si bien la economía de la Salud se refiere al conjunto de técnicas instrumentales esencialmente dirigidas a caracterizar la eficiencia de los servicios de salud y las tecnologías sanitarias introducidas

(91,92). En la práctica se reconocen distintos métodos de evaluación económica, Drummond realizó una clasificación muy interesante en la cual los métodos de evaluación económica se dividen en parciales y completos atendiendo a tres elementos: recursos o costos, consecuencias o resultados y alternativas (93). Los estudios que no hacen comparaciones de alternativas, no se concentran en examinar los costos o las consecuencias de manera independiente, son los estudios parciales, donde se incluye el estudio de análisis de costo de la enfermedad.

Una enfermedad tiene una serie de efectos sobre el bienestar de las personas que la padecen y de la sociedad en su conjunto. Los estudios de costo de la enfermedad intentan cuantificar algunos de dichos efectos. Estos pueden abarcar varias enfermedades, una sola enfermedad o una categoría de enfermedades. En algunos casos lo que se pretende estimar son los efectos de un factor de riesgo, por ejemplo el hábito de fumar.

En un estudio de análisis de costo de la enfermedad en la fase de medida de los costos, lo más importante es determinar lo que se debe incluir. Se puede entender que para hablar de economía de la salud hay que definir el concepto de costo. Desde el punto de vista conceptual, este es un término genérico, que en el lenguaje económico va normalmente acompañado de un adjetivo o atributo costo medio, costo marginal, costo intangible, costo de oportunidad, entre otros; permite precisar su significado operacional cuando éste no se desprende inequívocamente del contexto. Por otra parte, la comparación de las definiciones que se encuentran en la literatura pone en evidencia lo elusivo del concepto, especialmente cuando se le quiere dar un contenido operativo (94).

En la actualidad, la complejidad creciente en la selección de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la amplia gama de medicamentos, la necesidad de reestructurar la oferta de servicios, el surgimiento de pandemias, etc., son

ejemplos de la necesidad que tienen los actores de los sistemas de salud de evaluar alternativas y analizar costos del procesos salud enfermedad. (95)

#### **4.5. Estudios realizados de costos de la resistencia bacteriana.**

En relación a estudios de costos en salud por resistencia bacteriana, en un informe reciente del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) y la *European Medicines Agency* (EMA) titulado "The bacterial challenge: time to react" se informa de la repercusión humana y económica de los que considera los principales microorganismos multirresistentes (MMR) dada su frecuencia e importancia como responsables de bacteriemias (7). Analizan datos del periodo 2002-2007 que proceden de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) y en el que participan los Estados miembros de la Comunidad Europea (UE) además de Islandia y Noruega. Este informe concluye por ejemplo, que la proporción media de SAMR en la UE (Unión Europea), Islandia y Noruega fue alta (22%), y que a pesar de que ha ido disminuyendo en los últimos años sus consecuencias humanas y económicas son graves. Así mismo el estudio resalta que teniendo en cuenta las tendencias actuales, es probable que evolucione a una mayor resistencia en bacterias gram negativas (BGN), especialmente enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación y en BGN no fermentadores resistentes a carbapenem.

Los resultados del anterior estudio demostró que la infección por un microorganismo multirresistente (MMR) comparada con la causada por uno sensible incrementa los costos entre 5.000 y 25.000€ (8). En los Estados Unidos se ha cuantificado tanto el costo extra anual (4.000 y 5.000 millones de dólares) como la mortalidad directa (19.000 muertes anuales) causado por estos microorganismos (96). Los microorganismos multirresistentes más frecuentes están implicados en un aumento de la estancia hospitalaria y de costes (10,11)

En general, se estimó que en 2007, aproximadamente 25.000 pacientes murieron a causa de una infección por cualquiera de las bacterias resistentes a los antibióticos seleccionados frecuentes en la UE, Islandia y Noruega. Cabe destacar que cerca de dos tercios de estas muertes fueron causadas por infecciones debidas a bacterias Gram-negativas. Además, las infecciones causadas por cualquiera de las seleccionadas bacterias resistentes a los antibióticos resultaron en aproximadamente 2,5 millones de días de hospitalización adicionales.

En otro estudio realizado en el Hospital del Mar (Barcelona- España) en el año 2012, una investigación denominada “*Pseudomonas aeruginosa* Multirresistente: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos y Terapéuticos” los resultados mostraron que la media total de costo económico por admisión de un paciente con cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes aumenta más de tres veces los gastos hospitalarios en comparación con las cepas no resistentes (15.265 vs 4.933), este aumento del costo económico se observó en farmacia, costos fijos y variables.

La mayor diferencia en los gastos fue la encontrada en farmacia, que era más de seis veces en los pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes en comparación con los ingresos con cepas no resistentes (2.781 e vs 473), aunque no exclusivamente, los costos de farmacia elevados están relacionados al retraso en el inicio apropiado de antibióticos, utilización de antibióticos caros entre ellos la colistina, que en comparación con otros antibióticos pseudomonicos (imipenem-piperacilina-tazobactam) tiene precio tan alto o superior a ellos. El costo del vial del imipenem es de 10.51 euros y el vial de colistina es de (8,73) en el caso de la utilización de dosis estándar de 2mU cada 8 horas 8 (17.46 euros por dosis) aún más caro que el imipenem. Los otros factores que contribuyeron a un mayor costo de estos pacientes, es que requieren con mayor frecuencia ingreso a UCI, maniobras invasivas como ventilación mecánica, mayor estancia hospitalaria y añadido a esto la necesidad de medidas de aislamiento que sin duda encarecen el costo de este tipo de hospitalización. (12)

De igual manera, en octubre de 2009, Alianza para el Prudente Uso de los Antibióticos (APUA) y el Hospital del Condado de Cook anunciaron un estudio sobre el efecto económico de las infecciones por bacterias resistentes. Ya se habían analizado los costos médicos de esas infecciones, pero esta fue la primera vez en que se contó expediente por expediente para evaluar el papel de la Resistencia bacteriana en el curso y evolución de la infección, así como el costo para las familias. El estudio se denominó “Costo social y hospitalario de las infecciones por bacterias resistentes en un hospital de enseñanza en Chicago y se publicó en octubre de 2009. Este estudio analizó el costo médico y humano de las infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos (IBR); en su inicio, corrió a cargo de APUA en colaboración con el Hospital del Condado de Cook (hoy en día, Hospital del Condado de Cook “John H. Stroger”), Chicago, Illinois, y recibió el patrocinio de BioMeriux y los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC).

Los autores realizaron una revisión original de 1.391 pacientes hospitalizados en el año 2000, 188 (13.5%) de los cuales manifestaron IBR. Los costos médicos atribuibles a dichas IBR variaron de 18.588 a 29.060 dólares por paciente. La hospitalización se prolongó de 6.4 a 12.7 días en los afectados y el exceso de mortalidad atribuible a las IBR fue de 6.5%, porcentaje dos veces mayor que el de los pacientes sin IBR. (97)

Otros estudios publicados coinciden en afirmar que por ejemplo, la resistencia a la oxacilina en la bacteria *Staphylococcus aureus* es un factor relacionado con la mayor estancia hospitalaria, y en consecuencia, con mayores costos directos de atención en estos pacientes. Esto es consistente con resultados de estudios como el de Cosgrove y de colaboradores, en el que se evaluaron 348 pacientes con bacteremias por *S. aureus*, encontrando que la resistencia a la metilicina se asocia a un aumento estadísticamente significativo de 1.3 veces la estancia hospitalaria y

un incremento en los costos hasta del 40% <sup>(36)</sup>. Por su parte estudios realizados con datos de Hospitales Españoles revelan un incremento en los costos hospitalarios, siendo mayor en el grupo con bacteremia por SARM (11.044 vs 25.3 euros en el 2006). La estancia se incrementó en 2.2 días y la mortalidad también fue mayor en los pacientes con germen resistente (39.7 vs 25.3) <sup>(36)</sup>. El exceso de estancia hospitalaria en pacientes con SARM vario entre 1.7 y 3.2 en su contraparte sensible. (98).

En este mismo sentido, se observan estudios para algunos países latinoamericanos, que miden el impacto económico de la Resistencia bacteriana, por ejemplo el estudio denominado “Características del Consumo De Antibióticos y de la Resistencia Bacteriana en la ciudad de Santa Fe de Argentina” donde se realizó la estimación del gasto en antibióticos en un servicio de salud 1999-2001, los resultados demostraron que en la ciudad de Santa Fe existen proporciones preocupantes de resistencia bacteriana, comparables en muchos casos a los valores hallados a nivel nacional. *Escherichia coli*, microorganismo más frecuentemente aislado de los urocultivos, presentó en los pacientes no hospitalizados niveles de resistencia elevados para ampicilina (58%), ampicilina-sulbactama (28%), cefalotina (24%) y trimetoprim-sulfametoxazol (38%). (87)

Los resultados demostraron que el 100% de la cepas de *Staphylococcus saprophyticus* analizadas resultó resistente a la Penicilina. Las cepas de *enterobacterias* aisladas de las muestras de los pacientes hospitalizados presentaron mayores valores de resistencia, para todos los antibióticos, que las cepas provenientes de los pacientes no hospitalizados. Imipenem fue el único antibiótico con menos del 10% de resistencia para todas las cepas de las enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de las orinas de estos pacientes. El grupo de antibióticos más consumido fue el de los betalactámicos. No obstante, los macrólidos de última aparición en el mercado y las fluoroquinolonas también ocuparon un lugar destacado en el ranking de consumo

de los pacientes ambulatorios, a través de las farmacias comunitarias; además existió un gasto significativamente mayor en antibióticos para tratar la sepsis neonatal ocasionada por bacterias resistentes, excediendo, en promedio, 22 veces el correspondiente a las bacterias sensibles. (99)

En Colombia también se han realizado diferentes estudios que permiten visualizar desde la perspectiva económica el Impacto de la resistencia bacteriana; en hospitales del Distrito (Bogotá), se desarrolló un proyecto enmarcado dentro de la cooperación interinstitucional entre la Universidad Nacional, el Grupo para el Control de la resistencia Bacteriana, la Secretaria Distrital de Salud y la Asociación Colombiana de Infectología, proyecto que contó con la financiación de Colciencias cuyo objetivo fue determinar el impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en pacientes con bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, atendidos en 17 hospitales públicos y privados de la ciudad de Bogotá. Se realizó un estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, con dos grupos de pacientes expuestos a bacteriemia por único germen, incluyendo aislamientos en sangre de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*.

El grupo expuesto estuvo conformado por pacientes con el germen resistente y el grupo no expuesto por pacientes con el mismo germen con perfil sensible.; el estudio mostro como resultados que la resistencia bacteriana genera un impacto económico negativo, ya que prolonga la estancia hospitalaria y las opciones terapéuticas son más reducidas y costosas.

Los estudios antes mencionados permitieron generar conocimiento de los costos por resistencia bacteriana, datos que se convierten en un aporte fundamental para continuar promoviendo la búsqueda del conocimiento en relación a la resistencia en diferentes bacterias, según la problemática local y universal.

## 5. ASPECTOS METODOLÓGICOS

### 5.1 Tipo de estudio

El presente trabajo de investigación se enmarca en un estudio tipo descriptivo<sup>2</sup> cross sectional<sup>3</sup> de análisis de costo<sup>4</sup> del tratamiento intrahospitalario de pacientes donde se aislaron bacterias seleccionadas como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomona aeruginosa*, para identificar las diferencias generadas en los costos por la resistencia bacteriana

### 5.2. Características de la población

Corresponde al total de pacientes hospitalizados en la E.S.E hospital Universitario Fernando Troconis del Distrito de Santa Marta atendidos en los servicios Medicina Interna, Pediatría, Unidad de Cuidado Intensivos (adultos, pediátrica y neonatal), Ginecología y Quirúrgica, que se les realizaron cultivos de diferentes áreas del cuerpo (hemocultivos, secreciones de cualquier herida, catéter venoso central, y sonda vesical) y que se le aisló un único germen como: *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomona aeruginosa*, durante su estancia hospitalaria en el periodo 2010 y 2011

---

<sup>2</sup>De acuerdo con Sampieri et al. (1991) manifiestan que en una investigación descriptiva, el propósito del investigador es describir situaciones y eventos. Esto es, decir cómo es y se manifiesta determinado fenómeno. Los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades importantes de personas, grupos, -comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis (Dankhe, 1986). Miden y evalúan diversos aspectos, dimensiones o componentes del fenómeno o fenómenos a investigar.

<sup>3</sup> El estudio Cross Seccional, en esencia se encarga de medir la variable de análisis en un momento determinado del tiempo, por lo que es ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos.

<sup>4</sup> El análisis de costos es una técnica de valuación económica parcial que compara distintos cursos de acción de una enfermedad, examinando los costos en desmedro de las consecuencias (Drummond MF, et al.1997).

El método de selección de los casos de bacterias sensibles y resistentes empleado, fue el de ingresos hospitalarios consecutivos registrados en las bases de datos del hospital y correspondieron a un total de 150 pacientes que cumplieron los siguientes criterios

#### **5.2.1. Criterios de Inclusión:**

- 1) Pacientes Hospitalizados en los servicios seleccionados durante el periodo de estudio con las siguientes características:
  - a. Infecciones localizadas o sistémicas con identificación de un solo microorganismo de interés por medio de cultivo de laboratorio.
  - b. Infecciones causadas por las bacterias gram negativa *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Acinetobacter baumannii* que fueron sensibles a todos los antibióticos o resistentes a más de dos antibióticos de diferentes grupos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidos, tetraciclinas, macrólidos, lincozamidas, quinolonas, sulfamidas o carbapenémicos.
  - c. Infecciones causadas por las bacterias gram positiva *Staphylococcus aureus*, sensibles a todos los antibióticos o resistente específicamente a un antibiótico del grupo de las penicilinas (oxacilina).

#### **5.2.2. Criterio de Exclusión**

- 1) Los pacientes que fallecieron dentro de los dos días de estancia hospitalaria.
- 2) Pacientes cuya información sobre costos no estaba 100% disponible.

### 5.3 Cuadros de operalización de variables

**Tabla 2. Variables sociodemográficas**

Nombre de la Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel de medición	Categorización
<b>Edad</b>	Meses o años de vida cumplidos registrados en la historia clínica y/o base de datos de costo del Hospital.	Cuantitativa	De razón	De 0-12 De13-18 De18-60 >de 60 años
<b>Sexo</b>	Combinación y mezcla de rasgos genéticos y fenotípicos dando por resultado las variedades femenina y masculina, registrados en la historia clínica y/o base de datos de costo del Hospital	Cualitativa	Nominal	1. Hombre 2. Mujer
<b>Servicio</b>	Lugar donde se le brinda la atención hospitalaria al paciente, registrados en la historia clínica y/o base de datos de costo del Hospital.	Cualitativa	Nominal	Servicios de Atención: -Unidad de cuidado intensivo neonatal, pediátrica y adulta -Medicina Interna -Pediatria -Cirugía -Ginecología

**Tabla 3. Variables clínicas**

Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel de medición	Categorización
<p><b>Diagnostico</b></p>	<p>Enfermedad o condición psicofísica del paciente determinada por el médico tratante de acuerdo con el CIE-10 y registrada en la historia clínica y/o en la base de datos de costos del Hospital</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>I. Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias.  <b>II.</b> Neoplasias.  <b>III.</b> Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad.  <b>IV.</b> Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.  <b>V.</b> Trastornos mentales y del comportamiento.  <b>VI.</b> Enfermedades del sistema nervioso.  <b>VII.</b> Enfermedades del ojo y sus anexos.  <b>VIII.</b> Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides.  <b>IX.</b> Enfermedades del sistema circulatorio.  <b>X.</b> Enfermedades del sistema respiratorio  <b>XI.</b> Enfermedades del Aparato Digestivo.  <b>XII.</b> Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo.  <b>XIII.</b> Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo.  <b>XIV.</b> Enfermedades del aparato genitourinario.  <b>XV.</b> Embarazo, parto y puerperio.  <b>XVI.</b> Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal.  <b>XVII.</b> Malformaciones</p>

Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel de medición	Categorización
				<p>congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.</p> <p><b>XVIII.</b> Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte.</p> <p><b>XIX.</b> Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa.</p> <p><b>XX.</b> Causas extremas de morbilidad y de mortalidad.</p> <p><b>XXI.</b> Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud.</p> <p><b>XXII.</b> Códigos para situaciones especiales.</p>
<b>Estancia Hospitalaria</b>	<p>Valor que se genera a partir de la sumatoria del número de días de hospitalización que transcurren desde el momento en que se identifica o detecta la infección hasta el egreso de cada uno de los pacientes del estudio registrados en la historia clínica y/o base de datos de costo del Hospital, dividido por el número total de pacientes en estudio.</p>	Cuantitativa	De razón	<b>Promedio de días.</b>

**Tabla 4. Variables epidemiológicas.**

Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorización
<b>Microorganismo causal</b>	Microorganismo causal de la infección aislado mediante cultivo de laboratorio definido como de interés en el estudio registrado en la historia clínica y/o base de datos del laboratorio del Hospital.	Cualitativa	Nominal	1.Pseudomona aruginosa 2.Acinetobacter baumannii 3.Klebsiella pneumoniae 4.Staphylococcus aureus
<b>Tipo de Infección</b>	Extensión de la infección en el cuerpo documentado en la historia clínica y/o base de datos de costo del Hospital de acuerdo con los siguientes criterios: <b>Infección Localizada:</b> Infección producida en un sitio anatómico específico, en la que los gérmenes permanecen y se multiplican hasta que son eliminados <b>Infección Sistémica:</b> Cualquier infección localizada puede complicarse de modo que los agentes causales accedan al torrente sanguíneo y se extiendan por todo el cuerpo.	Cualitativa	Nominal	1.Localizada 2.Sistémica
<b>Perfil de Resistencia</b>	Respuesta refractaria parcial o total de los microorganismos causales de interés al efecto de los antibióticos detectada a través de un antibiograma registrado en la historia clínica y/o en las bases de datos del	Cualitativa	Nominal	1. Resistente 2. Sensible

Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorización
	<p>Hospital que cumplen las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterias causales Gram negativas de interés, sensible a todos los antibióticos o con resistencia a más de dos antibióticos, de diferentes grupos, utilizados en el estudio. Así mismo, se denominaron sensibles aquellas cepas que resultaron sensibles a todos los antibióticos descritos en el estudio.</li> <li>• Bacteria causal Gram positiva de interés sensible a todos los antibióticos o resistente a la oxacilina del grupo de antibióticos de las penicilinas.</li> </ul>			
<b>Antibióticos</b>	<p>Agentes antimicrobianos, obtenidos de bacterias u hongos, o por síntesis química que se emplearon en el tratamiento de infecciones de los pacientes según el <b>CLSI</b> por sus siglas en inglés), registrados en la historia clínica y/o bases de datos del hospital.</p>	Cualitativa	Nominal	<p><b>1.Penicilinas</b>  Ampicilina  Ampicilina/sulbactam  Piperazilina/tazobactam  Oxacilina  <b>2.Cefalosporinas</b>  Cefalotina  Cefalexina  Cefradina  Ceftriazone  Cefepime  Cefoperazone/sulbatam  <b>3. Carbepenem:</b>  Imipenem  Meropenem.  <b>4.Glicopeptido</b></p>

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Categorización</b>
				Vancomicina <b>5.Aminoglucósidos</b> Amikacina Gentamicina Tigeciclina <b>6.Oxazolidonas</b> Linezolid <b>7.Macrolidos</b> Tigeciclina <b>8.Lincozamidias</b> Clindamicina <b>9.Quinolonas</b> Ciprofloxacina <b>10. Sulfamidas</b> Trimetropim/sulfa
<b>Consumo de Antibióticos</b>	Cantidad establecida dividiendo el número total de dosis consumidas o dispensados por el servicio farmacéutico del Hospital, de cada uno de los antibióticos después del diagnóstico de infección entre el número total de pacientes que lo recibieron calculada a partir de registros de historia clínica y/o bases de datos del Hospital.	Cuantitativa	Numérica	<b>Dosis promedio aplicada por paciente. (DPAP)</b>
<b>Interconsultas</b>	Solicitud y prestación efectiva de servicios de medicina especializada: Medicina Interna, Cirugía e Infectología	Cualitativa	Nominal	<b>1. Si</b> <b>2. No</b>

**Tabla 5. Variables de costos directos**

Variable	Descripción	Naturaleza	Nivel De Medición	Categorización
<b>Costos generados por estancia hospitalaria</b>	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos constantes de 2013 del gasto económico que se genera a partir de la sumatoria de los días de hospitalización de los pacientes desde el primer día de su de infección hasta el del egreso multiplicado por el valor del día de estancia registrados en las bases de datos contables (facturación) del Hospital y dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativo	De Razón	Valor promedio por pacientes en pesos colombianos. (\$)
<b>Costos generados por Administración de Antibióticos</b>	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos constantes de 2013 del gasto económico que se generó por el uso de los antibióticos seleccionados registrados en las bases de datos contables (facturación) del Hospital y dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativo	De Razón	Valor promedio por pacientes en pesos colombianos. (\$)
<b>Costos generados por Interconsulta</b>	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos constantes de 2013 del gasto económico que se generó por la prestación efectiva de interconsultas de medicina especializada: Medicina Interna, Cirugía e Infectología a los pacientes del estudio registrados en la historia clínica y/o bases de datos del Hospital y dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativo	De Razón	Valor promedio por pacientes en pesos colombianos. (\$)
	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos			

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel De Medición</b>	<b>Categorización</b>
<b>Costos generados por Administración de otros medicamentos</b>	constantes de 2013 del gasto económico que se generó por el uso de medicamentos diferentes a antibióticos registrados en las bases de datos contables (facturación) del Hospital y dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativo	De razón	Valor promedio por paciente en pesos colombianos. (\$)
<b>Otros Costos</b>	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos constantes de 2013 del gasto económico que se generó por prestación de servicios diferentes a los incluidos anteriormente, que incluye, exámenes de laboratorio e insumos, transfusiones entre otros, registrados en las bases de datos contables (facturación) del Hospital y dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativa	De Razón	Valor promedio por paciente en pesos colombianos. (\$)
<b>Costo directos</b>	Se refiere al promedio del valor en pesos colombianos constantes de 2013 del gasto económico total que se generó a partir de la sumatoria de todas las diferentes unidades de costos descritos anteriormente y registrados en las bases de datos contables (facturación) del Hospital, dividido por el número total de pacientes del estudio.	Cuantitativa	De Razón	Valor promedio por paciente en pesos colombianos. (\$)

## **5.4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.4.1. Fuente y métodos de recolección y procesamiento de la información**

Los datos de este estudio fueron tomados de fuente secundaria, a partir de base de datos y registros de actividades clínicas, de laboratorio, de suministros y de facturación.

Inicialmente la población de estudio se seleccionó por medio de códigos de identificación de los pacientes de los datos disponibles en los libros de registro del laboratorio de microbiología y de la base de datos del software de Datos de Laboratorio (DATALAB) de la institución (no se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido entre el ingreso y la realización del cultivo, ya que este estudio no identificó si la infección fue adquirida en la Institución o en la comunidad); siendo seleccionados los pacientes con infecciones causadas por las bacterias de interés en estudio que contaban con la clasificación del perfil de resistencia (sensible y resistente) a los antibióticos de interés que estuvieron hospitalizados durante los años 2010 y 2011. La información fue consolidada en una base de datos en Excel denominada perfil microbiológico.

En un segundo momento, a partir de la lista de pacientes seleccionados y utilizando las bases de datos de los softwares Venus y Medicine Office de la institución, se logró obtener los datos de las variables sociodemográficas, clínicas, usos y de costos directos específicos y generales. Con el fin de disminuir la posibilidad de descarte de pacientes y controlar errores de información, en algunos casos fue necesario consultar la BD de historias clínicas para completar la información.

La información antes recolectada fue almacenada e integrada en una base de datos que se diseñó y denominó Impacto Económico de la Resistencia Bacteriana,

la cual se validó y depuró seleccionándose los registros de los pacientes que contaron con el 100% de la información; posteriormente los datos se tabularon y se procesaron a través de tres herramientas útiles, como son: Excel, Statgraphics y Stata 11.0.

#### **5.4.2. Estimación de los costos directos de la atención.**

Al no disponer de la información sobre los costos de atención desde la perspectiva institucional, se utilizaron las BD de facturación como medida sustitutiva de la variable de interés. Se utilizó la perspectiva del tercer pagador y se obtuvo el valor total facturado durante cada hospitalización, incluidos los recursos empleados en la atención directa del paciente en el hospital. El horizonte temporal del análisis de costo fue de dos años.

La cuantificación del consumo de recursos económicos se realizó de manera retrospectiva; y el cálculo del consumo de recursos económicos se abordó con el nivel de detalle de cada una de las atenciones seleccionadas, denominado Consumo Promedio Asociado al Tratamiento (100) en cada categoría de la enfermedad infecciosa seleccionada de acuerdo con el perfil de resistencia; y el proceso de estimación de los costos se realizó en dos pasos.

##### **5.4.2.1. Paso 1. Identificación del consumo de servicios y/o insumos en la atención**

Debido a la gran variación en el consumo de servicios y/o insumos, se determinaron unidades de consumo para los ítems de interés durante la hospitalización (estancia hospitalaria, medidas terapéuticas: consumo de antibióticos, diagnósticas: cultivos y de soporte: interconsultas)

De acuerdo con lo anterior, la identificación del consumo de servicios y/o insumos en la atención se organizó de acuerdo con las siguientes categorías:

1. Estancia hospitalaria: corresponde a la sumatoria de los días de hospitalización de cada uno de los pacientes desde el primer día de su de infección hasta el del egreso, dividido por el número total de pacientes del estudio.
2. Consumo de antibióticos: Identificación del número total de dosis consumidas o dispensados por el servicio farmacéutico del Hospital, de cada uno de los antibióticos seleccionados durante el periodo de estudio entre el número total de pacientes que lo recibieron (DPAP).
3. Cultivos: Cantidad de cultivos de laboratorio realizados a los pacientes en estudio durante la hospitalización.
4. Interconsultas: Prestación efectiva de servicios de medicina especializada: Medicina Interna, Cirugía e Infectología a los pacientes del estudio.

#### **5.4.2.2. Paso 2. Estimación de costos para el análisis económico**

La estimación de los costos directos se basó en los correspondientes a la atención hospitalaria, que se desglosaron en los diversos procesos y/o categorías de atención, particularmente en términos del número de días de estancia y los costos del tratamiento, diagnóstico y otros costos.

Los costos directos se dividieron en cinco categorías: costos de la estancia hospitalaria, costos de la administración de antibióticos, costos de interconsultas, costos de administración otros medicamentos y costos asociados a otras atenciones y/o insumos. Los costos obtenidos se tasaron en pesos colombianos corrientes de cada año y se ajustaron a pesos constantes de 2013.

Posteriormente se estimaron los costos promedios por paciente de cada categoría de acuerdo con el perfil de resistencia para para identificar las diferencias entre ambas formas de la enfermedad (susceptibles y resistentes) y se realizó el análisis descriptivo y de correlación por cada uno de los microorganismos seleccionados.

## **5.5. Plan de presentación y análisis de información**

La información se presenta en tablas de distribuciones de frecuencia. Según el tipo de variable para el análisis se utilizaron las proporciones y sus Valores p cuando las variables estaban medidas en una escala nominal u ordinal, mientras que se emplearon los promedios y medidas de dispersión y sus Vp cuando estaban medidas en escalas de razón o de intervalo; específicamente para calcular el consumo de servicios y los costos directos. Para valorar la significancia de los parámetros estadísticos se utilizó como medida de significancia de probabilidad el valor p (<0.05).

Para evaluar el efecto de algunas variables en la diferencia de costos se ajustó un modelo lineal de regresión múltiple con estimación de parámetros por el Método de mínimos cuadrados generalizados o de Aitken –MCG- descrito en la literatura científica para variables económicas con problemas causados por la asimetría en los datos en aplicaciones al cuidado de la salud (101). La variable de respuesta fue el costo directo de la atención hospitalaria. Las variables explicativas se seleccionaron entre las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes así:

$$LN (COSTOS) = f(Edad, Sexo, Estancia Hospitalaria, Cultivos y Resistencia).$$

El modelo planteado pretende analizar la influencia que ejercen variables como: edad, género, estancia hospitalaria, número de cultivos y resistencia bacteriana, en los costos directos totales de la atención hospitalaria, en este sentido, la

variable objeto de estudio está dada en promedios, dado que de esta manera se interpretan mejor las variaciones que se presentan. La validación estadística del modelo se realizó a través del test de Breusch-Pagan para determinar la heterocedasticidad, analizando si la varianza estimada de los residuos de la regresión depende de los valores de las variables independientes. Si el test-F confirma que las variables independientes son significativas, entonces se rechaza la hipótesis nula de homocedasticidad (102).

## **5.6. ASPECTOS ETICOS**

De acuerdo con la fuente de investigación secundaria, la investigación se llevó a cabo según la guía de Buenas prácticas clínicas (GCP), la Declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH); por tanto, prevalece el respeto a la dignidad y a la protección de los derechos y el bienestar de las personas, asegurándonos de garantizar la confidencialidad en los datos aportados por la institución, lo cual se comunicó al Hospital por medio de carta de confidencialidad.

Durante todo el proceso investigativo se protegió la identidad del individuo a través de códigos de identificación. Según la Resolución 8430 de 1993, se considera que el presente trabajo “no presenta Riesgo”.

## **5.7. ALCANCES Y LIMITACIONES**

La presente investigación pretende ser el punto de partida para otro tipo de estudios sobre evaluación de costos de la resistencia microbiana para fijar patrones de referencia para estudios de colaboración más amplios. Con estos estudios de evaluación económica será posible que ciertos juicios implícitos se vuelvan explícitos y con esto se permita a los encargados de tomar las decisiones

reunir criterios de racionalidad que además ofrezcan a la sociedad una mayor transparencia respecto al uso de los recursos.

A pesar de lo anterior, es necesario tener en cuenta que las técnicas de evaluación económica no deben considerarse como el único criterio de decisión; por el contrario, a través de ellas se pretende apoyar el proceso de elección, no hacer la elección ni justificar las ya hechas<sup>5</sup>.

Por otra parte, durante la realización de la investigación se presentaron inconvenientes en la recolección de la información, debido a que en los antibiogramas no siempre el proceso era estandarizado, pues estos se realizaban dependiendo la disponibilidad de discos para montarlos.

De igual manera no se tuvo acceso a la información específica del consumo de antibióticos (Dosis Diarias Definidas), lo cual, no permitió utilizar una medida de consumo estándar. Lo anterior se debió a que la farmacia que se encontraba en como “aliado” encargada de dispensar los medicamentos, no permitió el acceso al software de suministro de los antibióticos, por tanto se debió trabajar con el software de facturación de la institución. Sin embargo, los datos utilizados con este último software no alteraron los costos en los pacientes.

---

5 Pese a la mayor transparencia que posiblemente se puede lograr, la evaluación económica no escapa a ciertos problemas que limitan su utilidad, como es el caso del descuento de beneficios futuros —¿Cómo valoramos los beneficios que ocurren en el futuro? ¿Debemos asignar un menor valor a dichos beneficios?— y el hecho que los efectos distributivos —qué grupos o individuos reciben los beneficios y quiénes enfrentan los perjuicios— (Sassi, Archard y Le Grand, 2001).

## 6. RESULTADOS

### **6.1 Distribución de la población total según características sociodemográficas clínicas y epidemiológicas.**

Del total de la población analizada (N=150), el 71% eran de sexo masculino y el 29 correspondieron al sexo femenino. Con respecto a la edad el 52% oscilaron entre los 18 y 60 años. Ahora bien, por el tipo de infección el 55% (N=83) tuvieron infecciones localizadas y el 45% (N=67) fueron infecciones sistémicas.

Los pacientes por aislamiento bacteriano presentaron en primer lugar la *Klebsiella pneumoniae*, se analizaron 81 pacientes, de estos el 48% (N=39) pacientes presentaron bacterias resistentes a más de dos antibióticos de diferentes grupos, ahora bien el 52% (N=42) fueron bacterias sensibles (aquellas que reportaron antibiograma sin resistencia a ningún antibiótico). Seguida estuvo la *Pseudomonas aeruginosa* con 31 casos, de las cuales 61% (N=19) fueron bacterias resistentes a más de dos antibióticos de diferentes grupos y 39% (N=12) sensibles a todos los antibióticos; los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* fueron 29, de ellos 62% (N=18) resistentes a la oxacilina y 28% (N=11) sensibles a la oxacilina, por último se encuentran los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* con 9 casos, donde 72% (N=7), fueron resistentes a más de dos antibióticos de diferentes grupos y 28% (N=2) fueron sensibles a todos los antibióticos. Ver tabla 6

Referente a los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y medicina interna, se encontraban hospitalizados el 64% de los pacientes, con 33% y 31% respectivamente. Cabe anotar que, el 77% de la población en estudio, requirió de interconsultas por una especialidad como infectología y/o cirugía. Ahora bien, sobre los diagnósticos clínicos, las enfermedades más frecuentes fueron las del

sistema circulatorio con el 20%, respiratorio y metabólica 17%, y 10.8% en su orden. Ver Tabla 6.

**Tabla 6. Características sociodemográficas clínicas y epidemiológicas de la población general en estudio del impacto económico de la resistencia bacteriana en hospital universitario Fernando Troconis del 2010 al 2011.**

Variables Sociodemográficas y Clínicas	Klebsiella p		Acinetobacter b		Estafilococos a		Pseudomona a		TOTAL	
	N = 81	%	N= 9	%	N = 29	%	N= 31	%	N=150	%
<b>Edad</b>										
Niños	13	16.0%	1	11.1%	5	17.2%	7	22.6%	26	17.30%
Adolescentes	4	4.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	3.2%	5	3.30%
Adulto	33	40.7%	4	44.4%	18	62.1%	16	51.6%	71	47.30%
Adulto Mayor	31	38.3%	4	44.4%	6	20.7%	7	22.6%	48	32.00%
<b>Sexo</b>										
Masculino	40	49.4%	6	66.7%	22	75.9%	22	71.0%	90	56.70%
Femenino	41	50.6%	3	33.3%	12	41.4%	9	29.0%	65	43.30%
<b>Tipo de Infección</b>										
Localizada	55	67.9%	2	22.2%	6	20.7%	4	12.9%	67	44.70%
Sistémica	26	32.1%	7	77.8%	23	79.3%	27	87.1%	83	55.30%
<b>Perfil de Resistencia</b>										
Sensible	42	51.9%	2	22.2%	11	37.9%	12	38.7%	67	44.67%
Resistente	39	48.1%	7	77.8%	18	62.1%	19	61.3%	83	55.33%
<b>Interconsultas</b>										
Sí	53	65.4%	7	77.8%	21	72.4%	31	100%	112	74.70%
No	28	34.6%	2	22.2%	8	27.6%	0	0%	38	25.30%
<b>Servicio</b>										
UCI	27	33.3%	4	44.4%	10	34.5%	8	25.8%	49	32.70%
Medicina Interna	29	35.8%	2	22.2%	7	24.1%	9	29.0%	47	31.30%
Pediatría	10	12.3%	1	11.1%	5	17.2%	5	16.1%	21	14.00%
Cirugía	9	11.1%	1	11.1%	4	13.8%	8	25.8%	22	14.70%
Ginecología	6	7.4%	1	11.1%	3	10.3%	1	3.2%	11	7.30%
<b>Estancia Hospitalaria</b>										
Días de estancia (Promedio)	18		11		16		18		63	100.00%
<b>Diagnostico</b>										
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias.	1	1.2%	0	0.0%	3	10.7%	4	10.8%	8	5.10%

Variables Sociodemográficas y Clínicas	Klebsiella p		Acinetobacter b		Estafilococos a		Pseudomona a		TOTAL	
	N = 81	%	N= 9	%	N = 29	%	N= 31	%	N=150	%
Neoplasias	8	9.6%	0	0.0%	0	0.0%	4	10.8%	12	7.60%
Enf. de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	3	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	2	5.4%	5	3.20%
Enf. endocrinas, nutricionales y metabólicas	9	10.8%	1	11.1%	3	10.7%	4	10.8%	17	10.80%
Trastornos mentales y del comportamiento	1	1.2%	1	11.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	1.30%
Enf. del sistema nervioso	8	9.6%	0	0.0%	0	0.0%	3	8.1%	11	7.00%
Enf. del sistema circulatorio	16	19.3%	2	22.2%	5	17.9%	8	21.6%	31	19.70%
Enf. del sistema respiratorio	13	15.7%	3	33.3%	4	14.3%	7	18.9%	27	17.20%
Enf. del Aparato Digestivo	3	3.6%	1	11.1%	0	0.0%	0	0.0%	4	2.50%
Enf. de la piel y el tejido subcutáneo.	4	4.8%	0	0.0%	3	10.7%	1	2.7%	8	5.10%
Enf. del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	5.4%	2	1.30%
Enf. del aparato genitourinario.	4	4.8%	1	11.1%	2	7.1%	1	2.7%	8	5.10%
Embarazo, parto y puerperio	3	3.6%	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%	4	2.50%
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	2	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	1.30%
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	4	4.8%	0	0.0%	1	3.6%	1	2.7%	6	3.80%
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	1	1.2%	0	0.0%	5	17.9%	0	0.0%	6	3.80%
Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	3	3.6%	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%	4	2.50%

**Fuente:** Hospital Fernando Tronconis, Software Venus y Software Medicine Office.

## **6.2. Costos derivados del consumo de antibióticos en la población estudio, según perfil de resistencia y microorganismo aislado.**

De manera general, se observó un amplio consumo de antibióticos. En la mayoría de los casos 24 Dosis Promedio Aplicada por Paciente, independientemente del tipo de microorganismo, perfil de resistencia o del tipo de infección; la diferencia entre los costos por consumo de antibióticos, en los pacientes con bacterias sensibles o resistentes, radica en que el tipo de antibióticos utilizados en los pacientes con infecciones bacterianas resistentes son más costosos.

En este contexto, en los pacientes que se les aisló la *Klebsiella pneumoniae*, en el grupo de las penicilinas, la de mayor uso fue la oxacilina en los pacientes con infecciones bacterianas sensibles 62 DPAP con un costo de \$312.127 con ( $p \leq 0.059$ ). Seguido por Piperazilina/Tazobactam 34 DPAP con un costo de \$2.682.059 ( $p \leq 0.004$ ), y el tercer lugar la ampicilina sulbactam con DPAP 29 con un costo de \$632.919 ( $p \leq 0.000$ ). En los pacientes con infecciones por bacterias resistentes, en el grupo de las penicilinas, el antibiótico que se usó en primer lugar fue la Piperazilina/Tazobactam DPAP 35 con un costo de \$ 3.327.519 ( $p \leq 0.004$ ), seguido por la oxacilina DPAP 29 con un costo de \$137.514 ( $p \leq 0.057$ ), y el tercer lugar, al igual que el grupo de las bacterias sensibles, estuvo el uso de la ampicilina- sulbactam DPAP 24 con un costo de \$ 526.676 con ( $p \leq 0.013$ ). Ver tabla 7.

También, fueron tratados en segundo lugar por el grupo de las cefalosporina, con valores significativos para los casos de bacteriana sensibles, con la ceftriaxone DPAP 21 con un costo de \$1.014.208 ( $p \leq 0.003$ ). Comparativamente en los casos de bacteria resistentes la cefradina fue significativa a 31 DPAP con un costo de \$1.328.143 ( $p \leq 0.004$ ). Ver tabla 7

Así mismo, en el grupo de los carbapenem, dio valores significativos el meropenem con DPAP 29 con un costo de \$5.257.982 ( $p \leq 0.003$ ), en los pacientes con bacterias sensibles, y en los pacientes con bacterias resistentes DPAP 33 con un costo de \$6.507.408 ( $p \leq 0.007$ ). Ahora bien, el imipenem fue significativo para las bacterias sensibles DPAP 25 con un costo de \$4.447.197 ( $p \leq 0.027$ ). Ver tabla 7

En el uso del grupo de los glicopéptidos, la vancomicina fue significativa para las bacterias sensibles DPAP 25 con un costo de \$1.986.824 ( $p \leq 0.001$ ) y en los pacientes con bacterias resistentes DPAP 48 con un costo de \$ 4.170.653 ( $p \leq 0.021$ ). Ver tabla 7

Cabe considerar, el grupo de los aminoglucósidos donde fue significativa la amikacina para las bacterias sensibles DPAP 21 con un costo de \$313.533 con ( $p \leq 0.05$ ). Y para las bacterias resistentes DPAP 13 con un costo de \$394.101 ( $p \leq 0.001$ ). Ver tabla 7

Además el grupo de las oxazolidinonas representado por el linezolid fue significativo para el grupo de las bacterias resistentes a DPAP 9 con un costo de \$3.060.000 ( $p \leq 0.03$ ). Deben señalarse los macrólidos (claritromicina) siendo significativa para las bacterias sensibles 9 DPAP con costo promedio de \$831.407 ( $p \leq 0.01$ ). Ahora bien el grupo de la lincozamida representado por la clindamicina fue significativo para el grupo de las bacterias sensibles DPAP 51 con un costo de \$517.392 ( $p \leq 0.000$ ). Ver tabla 7

Finalmente en el grupo de las quinolonas la ciprofloxacina fue significativa para el grupo de las bacterias sensibles DPAP 51 con un costo de \$874.630 ( $p \leq 0.000$ ). Para las bacterias resistentes DPAP 15 con un costo de \$269.057 ( $p \leq 0.013$ ). Ver tabla 7

De forma general se denota el mayor costo generado en los pacientes con resistencia, presentando una diferencia en los costos de \$888.236, a pesar de tener consumos promedio similares, lo que se explica por el tipo de medicamentos que se les suministra a los pacientes con resistencia bacteriana, los cuales son más costosos.

**Tabla 7. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria *Klebsiella pneumoniae***

ANTIBIOTICOS	Sensible. N=42			Resistente. N=39			
	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina	7	\$ 27.976	0,232	13	\$ 56.319	0,241
	Ampicilina/ Sulbactam	29	\$ 632.919	0,000	24	\$ 526.676	0,013
	Oxacilina	62	\$ 312.127	0,059	29	\$ 137.514	0,057
	Piperazilina/ Tazobactam	34	\$ 2.682.059	0,004	35	\$ 3.327.519	0,0004
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>33</b>	<b>\$ 1.546.037</b>	<b>0,002</b>	<b>25</b>	<b>\$ 2.675.687</b>	<b>0,000</b>
<b>Cefalosporinas</b>	Cefalotina	24	\$ 221.160	0,122	26	\$ 211.042	0,078
	Cefalexina	1	\$ 5.533	0,204	0	\$ 0	
	Cefradina	5	\$ 41.445	0,070	21	\$ 46.050	0,014
	Ceftriaxone	21	\$ 1.014.208	0,003	31	\$ 1.328.143	0,004
	Cefoperazone/Sulbactam	10	\$ 996.000	0,030	0	\$ 0	
	Cefepime	18	\$ 1.920.559	0,270	25	\$ 3.544.783	0,136
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>13</b>	<b>\$ 1.357.408</b>	<b>0,003</b>	<b>26</b>	<b>\$ 1.719.734</b>	<b>0,001</b>
<b>Carbapenem</b>	Meropenem	29	\$ 5.257.982	0,003	33	\$ 6.507.408	0,007
	Imipenem	25	\$ 4.447.197	0,027	44	\$ 6.291.433	0,097
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>27</b>	<b>\$ 5.562.960</b>	<b>0,004</b>	<b>38</b>	<b>\$ 6.891.684</b>	<b>0,031</b>
<b>Glicopéptidos</b>	Vancomicina	25	\$ 1.986.824	0,001	48	\$ 4.170.653	0,021
	Amikacina	21	\$ 313.533	0,059	13	\$ 394.101	0,01
<b>Aminoglucosidos</b>	Gentamicina	2	\$ 10.800	0,204	9	\$ 37.779	0,079
	Tigeciclina	13	\$ 5.330.000	0,385	5	\$ 1.640.000	0,07
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>12</b>	<b>\$ 1.529.808</b>	<b>0,016</b>	<b>9</b>	<b>\$ 463.513</b>	<b>0,018</b>
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolid	17	\$ 5.440.600	0,204	9	\$ 3.060.000	0,037
<b>Macrólidos</b>	Claritromicina	10	\$ 831.407	0,019	26	\$ 2.840.103	0,104
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina	51	\$ 517.392	0,000	35	\$ 471.580	0,092
<b>Quinolonas</b>	Ciprofloxacina	51	\$ 874.630	0,000	15	\$ 269.057	0,013
<b>Sulfamidas</b>	Trimetropim/Sulfa	1	\$ 3.658	0,204	4	\$ 11.760	0,09
	<b>Total (Promedio por paciente)</b>	<b>24</b>	<b>\$ 5.416.510</b>	<b>0,000</b>	<b>24</b>	<b>\$ 6.304.746</b>	<b>0,000</b>

Fuente: Hospital Fernando Tronconis, Software Venus. Software Medicine Office

DPAP: Dosis Promedio Aplicada por Paciente.

En relación a los costos generados por consumo de antibiótico en los pacientes que se les aisló *Pseudomona aeruginosa*, el mayor consumo de antibióticos tipo penicilina, en los pacientes con bacterias sensibles se presentó en Piperazilina/Tazobactam con 58 DPAP y un costo de \$7.189.223, similar en pacientes resistentes pero con valores menores, consumo de 20 DPAP y costo de \$1.739.493 siendo esta última significativa ( $p \leq 0.011$ ). Ver tabla 8.

Así mismo, los costos por el consumo de las cefalosporinas, en el grupo de bacterias sensibles dieron valores significativos el uso de cefepime con 18 DPAP y costo promedio \$1.528.326 ( $p \leq 0.018$ ), de manera similar en pacientes con bacterias resistentes 18 DPAP y un costo promedio de \$1.358.512 ( $p \leq 0.020$ ). Ver tabla 8.

El consumo del grupo de los carbapenem dio valores significativos en los pacientes con bacterias resistentes 44 DPAP, con costo promedio \$ 5.486.783 ( $p \leq 0.019$ ). Cabe anotar que de manera general, las diferencias de costos fueron más relevantes en el consumo por los carbapenem donde fueron \$ 2.442.924 en los pacientes con infecciones sensibles y \$ 5.486.783 en los que tenían bacterias resistentes. Ver tabla 8.

Del grupo de los aminoglucósidos, la amikacina fue significativa para ambos grupos, con 16 DPAP y un costo promedio de \$215.000 ( $p \leq 0.020$ ), en las infecciones por bacterias resistentes, y 18 DPAP con un costo promedio de \$158.094 ( $p \leq 0.020$ ), en los pacientes con infecciones por bacterias resistentes. En lo que respecta al consumo de las quinolonas, se observa que también la ciprofloxacina fue significativo para ambos grupos de pacientes, con 26 DPAP, y un costo promedio de \$336.754 ( $p \leq 0.036$ ) en los pacientes con bacterias sensibles, ahora bien con menor participación en las bacterias resistentes 12 DPAP y un costo de \$ 238.897 ( $p \leq 0.021$ ). Ver tabla 8.

A manera general, el total de los costos promedio por consumo de antibióticos, muestran diferencias entre los pacientes con infecciones bacterianas sensibles (\$3.962.399) y resistentes (\$4.661.478) con valores ( $p \leq 0.000$ ) y de ( $p \leq 0.000$ ) respectivamente, a pesar de tener DPAP de 17 en ambos casos. Ver tabla 8.

**Tabla 8. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en pacientes con infección por *Pseudomona aeruginosa*.**

ANTIBIOTICOS	Sensible. (N=12)			Resistente. (N=19)			
	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	
Penicilinas	Ampicilina	2	\$ 7.344	0,125	0	\$ 0	-
	Ampicilina/Sulbactam	17	\$ 327.980	0,017	16	\$ 776.442	0,070
	Oxacilina	30	\$ 154.990	0,146	19	\$ 82.712	0,108
	Piperazilina/Tazobactam	58	\$ 7.189.223	0,125	20	\$ 1.739.493	0,011
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>27</b>	<b>\$ 2.210.713</b>	<b>0,004</b>	<b>18</b>	<b>\$ 1.094.216</b>	<b>0,000</b>
Cefalosporinas	Cefalotina	4	\$ 31.268	0,090	25	\$ 202.925	0,429
	Cefalexina	0	\$ 0	-	2	\$ 20.598	0,125
	Cefradina	0	\$ 0	-	2	\$ 19.546	0,204
	Ceftriaxone	21	\$ 652.645	0,177	35	\$ 1.556.343	0,061
	Cefepime	18	\$ 1.528.326	0,018	16	\$ 1.358.512	0,020
<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>14</b>	<b>\$ 695.029</b>	<b>0,080</b>	<b>16</b>	<b>\$ 1.581.159</b>	<b>0,029</b>	
Carbapenem	Meropenem	0	\$ 0	-	57	\$ 13.315.807	0,158
	Imipenem	21	\$ 2.442.924	0,467	32	\$ 3.829.594	0,069
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>21</b>	<b>\$ 2.442.924</b>	<b>0,467</b>	<b>44</b>	<b>\$ 5.486.783</b>	<b>0,019</b>
Glicopéptidos	Vancomicina	33	\$ 3.301.440	0,057	16	\$ 1.100.760	0,078
	Amikacina	16	\$ 215.040	0,020	18	\$ 158.094	0,018
Aminoglicosidos	Gentamicina	0	\$ 0	-	19	\$ 178.014	0,201
	<b>SubTotal (Promedio)</b>	<b>16</b>	<b>\$ 215.040</b>	<b>0,020</b>	<b>18</b>	<b>\$ 168.054</b>	<b>0,086</b>
Macrólidos	Claritromicina	7	\$ 394.149	0,077	1	\$ 50.709	0,204
Lincosamidas	Clindamicina	9	\$ 109.947	0,172	29	\$ 340.178	0,001
Quinolonas	Ciprofloxacina	26	\$ 336.754	0,036	12	\$ 238.897	0,021
Sulfamidas	Trimetropim/Sulfa	1	\$ 3.658	0,204	0	\$ 0	-
Nitroimidazol	Metrodinazol	0	\$ 0	-	2	\$ 53.486	0,125
<b>Total (Promedio por paciente)</b>	<b>17</b>	<b>\$ 3.962.399</b>	<b>0,000</b>	<b>17</b>	<b>\$ 4.661.478</b>	<b>0,000</b>	

Fuente: Hospital Fernando Tronconis, Software Venus. Software Medicine Office

Nota: DPAP: Dosis Promedio Aplicada por Paciente.

En lo que respecta al uso de antibióticos en los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* sensibles a la oxacilina, en el grupo de las penicilinas, la de mayor uso fue la oxacilina, 24 DPAP con un costo promedio de \$122.889 ( $p \leq 0.031$ ), en los pacientes con infecciones bacterianas sensibles, de manera similar en los pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente, donde se administraron 95 DPAP, sin embargo los mayores costos fueron los originados por el consumo de la piperazilina/tazobactam con 38 DPAP y costo promedio de \$ 3.817.898. Ver tabla 9

También del grupo de los cefalosporinas, el consumo en los pacientes con bacterias resistentes, fue significativo la ceftriazone 13 DPAP con un costo promedio de \$615.535 ( $p \leq 0.001$ ) y cefepime 32 DPAP con un costo de \$2.717.024 ( $p \leq 0.010$ ). Ver tabla 9

De los glicopéptidos, el uso de la vancomicina fue significativo, en los casos de bacterias sensibles 12 DPAP con un costo de \$1.061.008 ( $p \leq 0.054$ ) y resistentes con 23 DPAP con un costo de \$1.564.654 ( $p \leq 0.004$ ). Ver tabla 9

Ahora bien, en los pacientes con infecciones por bacterias sensibles, el consumo de antibióticos del grupo de aminoglicosidos la amikacina fue significativo 8 DPAP con un costo promedio de \$67.296 ( $p \leq 0.042$ ). Por otra parte en los casos de bacterias resistentes dieron significativos, el uso de antibióticos tipo oxazolidinonas (linezolid) 6 DPAP con un costo promedio de \$1.270.390 ( $p \leq 0.048$ ), también fueron significativos el consumo de la clindamicina 36 DPAP con un costo promedio de \$399.839 ( $p \leq 0.029$ ) y por último el Trimetropim/sulfa, del grupo de las sulfamidas con 7 DPAP con un costo de \$1.477 ( $p \leq 0.048$ ). Ver tabla 9

Para el caso del *Staphylococcus aureus* se mantiene la diferencia en los costos por perfil de resistencia, ampliado por la marcada diferencia en el consumo de los

medicamentos 19 DPAP más que en los pacientes con bacterias sensibles. Ver tabla 9.

**Tabla 9. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria *Staphylococcus aureus*.**

ANTIBIOTICOS	Sensible. (N=11)			Resistente. (N=18)			
	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	DPAP	Costo Promedio por paciente	Valor p	
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina/Sulbactam	5	\$ 144.000	0,242	22	\$ 507.136	0,020
	Oxacilina	24	\$ 122.889	0,031	95	\$ 419.485	0,324
	Piperazilina/Tazobactam	12	\$ 1.196.335	0,105	38	\$ 3.817.898	0,075
	<b>SubTotal</b>						
	<b>(Promedio)</b>	<b>14</b>	<b>\$ 453.175</b>	<b>0,022</b>	<b>52</b>	<b>\$ 1.478.373</b>	<b>0,079</b>
<b>Cefalosporinas</b>	Cefalotina	0	\$ 0	-	57	\$ 526.661	0,179
	Cefradina	0	\$ 0	-	1	\$ 24.478	0,204
	Ceftriaxone	11	\$ 903.248	0,169	13	\$ 615.535	0,001
	Cefepime	0	\$ 0	-	32	\$ 2.717.024	0,010
	<b>SubTotal</b>						
<b>(Promedio)</b>	<b>11</b>	<b>\$ 903.248</b>	<b>0,169</b>	<b>26</b>	<b>\$ 1.176.945</b>	<b>0,020</b>	
<b>Carbapenem</b>	Meropenem	6	\$ 1.647.168	0,074	18	\$ 4.478.098	0,123
	Imipenem	12	\$ 1.370.635	0,082	46	\$ 4.170.922	0,146
	<b>SubTotal</b>						
<b>(Promedio)</b>	<b>9</b>	<b>\$ 1.920.694</b>	<b>0,124</b>	<b>32</b>	<b>\$ 4.986.179</b>	<b>0,036</b>	
<b>Glicopéptidos</b>	Vancomicina	12	\$ 1.061.008	0,054	23	\$ 1.564.654	0,004
<b>Aminoglucosidos</b>	Amikacina	8	\$ 67.296	0,042	13	\$ 124.113	0,118
	Gentamicina	6	\$ 2.705	0,436	26	\$ 84.486	0,302
	<b>SubTotal</b>						
<b>(Promedio)</b>	<b>7</b>	<b>\$ 24.235</b>	<b>0,190</b>	<b>20</b>	<b>\$ 97.692</b>	<b>0,087</b>	
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolid	0	\$ 0	-	6	\$ 1.270.390	0,048
<b>Lincozamidas</b>	Clindamicina	11	\$ 66.637	0,068	36	\$ 399.839	0,029
<b>Quinolonas</b>	Ciprofloxacina	3	\$ 90.418	0,374	44	\$ 629.962	0,123
<b>Sulfamidas</b>	Trimetropim/Sulfa	1	\$ 3.215	0,204	7	\$ 1.477	0,048
<b>Total (Promedio por paciente)</b>	<b>8</b>	<b>\$ 1.734.345</b>	<b>0,000</b>	<b>27</b>	<b>\$ 4.639.293</b>	<b>0,000</b>	

Fuente: Hospital Fernando Tronconis, Software Venus. Software Medicine Office

DPAP: Dosis Promedio Aplicada por Paciente.

En los pacientes que se les aisló *Acinetobacter baumannii*, denominadas resistente el uso de los carbapenem dio valores significativos el imipenem 19 DPAP con un costo promedio de \$3.251.217 ( $p \leq 0.017$ ). Así mismo, en el grupo de los glicopéptidos, el uso de la vancomicina fue significativo 44 DPAP con un costo promedio de \$2.586.010 ( $p \leq 0.007$ ), también en el grupo de aminoglicosidos la tigeciclina con 9 DPAP con un costo promedio de \$3.689.910 ( $p \leq 0.037$ ). Se observó que de las quinolonas, el uso de la ciprofloxacina fue significativo en los pacientes con bacterias sensibles 13 DPAP con un costo de \$186.342 ( $p \leq 0.025$ ) y en los pacientes con bacterias resistentes 14 DPAP con \$228.200 ( $p \leq 0.023$ ), así mismo, el uso de las lincozamidas (clindamicina), fue significativo, en el último grupo mencionado, con 12 DPAP y costo promedio de \$108.324 ( $p \leq 0.027$ ).

De manera general se denota una importante diferencia entre los costos promedio de los pacientes con bacterias sensibles y resistentes, con un incremento de \$ 5.524.946 de las bacterias sensibles a las resistentes. Ver tabla 10.

**Tabla 10. Descripción de los costos promedio por paciente derivados del consumo de antibióticos, prescritos en los pacientes con infección por la bacteria *Acinetobacter baumannii*.**

ANTIBIOTICOS		Sensible. (N=2)			Resistente. (N=7)		
		Costo			Costo		
		DPAP	Promedio por paciente	Valor p	DPAP	Promedio por paciente	Valor p
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina/ Sulbactam	0	\$ 0	-	7	\$ 62.514	0,330
	Piperazilina/ Tazobactam	7	\$ 649.684	0,144	17	\$ 2.193.000	0,158
	<b>SubTotal</b>						
	<b>(Promedio)</b>	<b>7</b>	<b>\$ 649.684</b>	<b>0,144</b>	<b>12</b>	<b>\$ 1.837.303</b>	<b>0,078</b>
<b>Cefalosporinas</b>	Ceftriaxone	0	\$ 0	-	2	\$ 138.852	0,204
	Cefepime	0	\$ 0	-	64	\$ 5.391.595	0,260
	<b>SubTotal</b>						
	<b>(Promedio)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>33</b>	<b>\$ 4.077.964</b>	<b>0,236</b>
<b>Carbapenem</b>	Meropenem	0	\$ 0	-	11	\$ 2.366.577	0,307
	Imipenem	0	\$ 0	-	19	\$ 3.251.217	0,017
	<b>SubTotal</b>						
	<b>(Promedio)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>15</b>	<b>\$ 2.808.897</b>	<b>0,088</b>
<b>Glicopeptidos</b>	Vancomicina	0	\$ 0	-	44	\$ 2.586.010	0,007
	Gentamicina	0	\$ 0	-	4	\$ 21.600	0,090
<b>Aminoglucosidos</b>	Tigeciclina	0	\$ 0	-	9	\$ 3.689.910	0,037
	<b>SubTotal</b>						
	<b>(Promedio)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	<b>\$ 1.855.755</b>	<b>0,233</b>
<b>Quinolonas</b>	Ciprofloxacina	13	\$ 186.342	0,025	14	\$ 228.200	0,023
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina	12	\$ 108.324	0,027	3	\$ 191.666	0,125
<b>Nitroimidazol</b>	Metrodinazol	0	\$ 0	-	36	\$ 974.548	0,139
<b>Total (Promedio por paciente)</b>		<b>11</b>	<b>\$ 797.017</b>	<b>0,035</b>	<b>19</b>	<b>\$ 6.321.963</b>	<b>0,005</b>

**Fuente:** Hospital Fernando Tronconis, Software Venus. Software Medicine Office

**DPAP:** Dosis Promedio Aplicada por Paciente

### **6.3. Costos directos totales, derivados de la atención hospitalaria de los pacientes en estudio, de acuerdo al microorganismo aislado y perfil de susceptibilidad.**

A continuación se presenta con mayor detalle la descripción de los costos. Al promediar el total de los costos, los pacientes Sensibles tienen un costo de \$14.519.267 mientras que en los casos de pacientes con bacterias resistentes es de \$24.694.637, diferencia importante teniendo en cuenta el total de pacientes atendidos.

En adición se observa que en el grupo de los pacientes con infecciones por bacterias sensibles el mayor costo fue generado por la administración de otros medicamentos, situación similar en los pacientes con infecciones por bacterias resistentes, sin embargo la participación es menor y se fortalece el rubro de costos generados por la administración de antibióticos, los cuales en general resultan más costosos que en el grupo con infecciones por bacterias sensibles, proporcionándole un costo promedio paciente más elevado para aquellos que desarrollen infecciones por bacterias resistentes. Ver tabla 11

En este mismo sentido y con la intención de profundizar la comprensión de los costos derivados de la atención hospitalaria de los pacientes en estudio, se observó que en los pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, los costos generados por la administración de otros medicamentos tienen la mayor participación en los pacientes con infecciones sensibles y resistentes con 78.15% ( $p \leq 0.000$ ) y 70.65% ( $p \leq 0.000$ ), respectivamente; sin embargo se destaca que el consumo de antibióticos se incrementa en 8% de los pacientes con infecciones por bacterias sensibles a los pacientes con infecciones por bacterias resistentes (19.03% a 27.12%), lo que tiene mayor incidencia si se consideran los costos promedio (\$6.304.746), especialmente en el grupo de los pacientes con bacterias resistente, los cuales dieron valores significativos con ( $p \leq 0.000$ ). Ver tabla 11.

**Tabla 11. Descripción de costos directos derivados de la atención hospitalaria en los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae*.**

Descripción del Costo	Sensible. N=42				Resistente. N=38			
	Valor Total	Valor		Valor P	Valor Total	Valor		Valor P
		Promedio	%			Promedio	%	
Antibióticos	\$ 227.493.430	\$ 5.416.510	19,03%	0,00	\$ 245.885.093	\$ 6.304.746	27,12%	0,00
Interconsultas	\$ 3.824.495	\$ 91.059	0,32%	0,00	\$ 2.217.707	\$ 56.864	0,24%	0,00
Otros medicamentos	\$ 934.103.693	\$ 22.240.564	78,15%	0,00	\$ 640.538.167	\$ 16.424.056	70,65%	0,00
Otros Costos	\$ 29.862.904	\$ 711.022	2,50%	0,00	\$ 17.942.774	\$ 460.071	1,98%	0,00
<b>Total Estancia Hospitalaria</b>	<b>\$ 1.195.284.522</b>	<b>\$ 28.459.155</b>	<b>100%</b>	<b>0,00</b>	<b>\$ 906.583.741</b>	<b>\$ 23.245.737</b>	<b>100%</b>	<b>0,00</b>

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

Por otra parte, los costos directos de la atención hospitalaria en pacientes a con *Pseudomona aeruginosa* sensibles, predominan los costos generados por la administración de otros medicamentos con 74.60%, y un costo promedio por paciente de \$12.464.267 con valor ( $p \leq 0.021$ ), seguido por los por los costos de antibióticos (\$3.962.399) que fue significativo con una valor ( $p \leq 0.044$ ). También en los casos de pacientes con infecciones por bacterianas resistentes, sobresalen los costos promedios generados por la administración de otros medicamentos (\$9.438.882) con valor ( $p \leq 0.000$ ), seguido de los costos promedios por consumo de antibióticos (\$4.661.478) con una valor significativo de ( $p \leq 0.009$ ). Ver Tabla 12.

**Tabla 12. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por *Pseudomona aeruginosa*.**

Descripción del Costo	Sensible N=12				Resistente N=19			
	Valor Total	Valor		Valor P	Valor Total	Valor		Valor P
		Promedio	%			Promedio	%	
antibióticos	\$ 47.548.793	\$ 3.962.399	23,72%	0,04	\$ 88.568.090	\$ 4.661.478	32,40%	0,00
Interconsultas	\$ 613.802	\$ 51.150	0,31%	0,00	\$ 898.884	\$ 47.310	0,33%	0,00
otros medicamentos	\$ 149.571.209	\$ 12.464.267	74,60%	0,02	\$ 179.338.753	\$ 9.438.882	65,61%	0,00
Otros Costos	\$ 2.766.346	\$ 230.529	1,38%	0,00	\$ 4.552.161	\$ 239.587	1,67%	0,00
<b>Total Estancia Hospitalaria</b>	<b>\$ 200.500.150</b>	<b>\$ 16.708.346</b>	<b>100%</b>	<b>0,02</b>	<b>\$ 273.357.888</b>	<b>\$ 14.387.257</b>	<b>100%</b>	<b>0,00</b>

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

En los pacientes con infecciones originadas por el *Staphylococcus aureus* denominadas como sensibles, tienen mayor participación los costos de otros medicamentos con el 83.11%, los cuales tienen un costo promedio de administración por paciente de \$8.960.666, con un valor ( $p \leq 0.042$ ), en segundo lugar se encontraron los costos por antibióticos con el 16.09% con costo promedio de \$1.734.345 con valor ( $p \leq 0.051$ ). Ver Tabla 13

En lo que se refiere a los pacientes con infecciones con resistencia bacteriana, el comportamiento anterior se mantiene aunque con proporciones y costos diferentes donde otros medicamentos tienen un costo promedio de \$14.317.790 con valor ( $p \leq 0.001$ ) y los antibióticos elevan su consumo a un 23.94% con un costo promedio de \$4.639.293 con un valor ( $p \leq 0.003$ ); esta diferencia es notoria en el valor total de los costos, siendo mayor en los casos de los pacientes con infecciones por bacterias resistentes con una diferencia de \$230,239,485 millones de pesos. Ver Tabla 13

**Tabla 13. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus*.**

Descripción del Costo	Sensible N=11				Resistente N=18			
	Valor Total	Valor Promedio	%	Valor P	Valor Total	Valor Promedio	%	Valor P
Antibióticos	\$ 19.077.796	\$ 1.734.345	16,09%	0,05	\$ 83.507.270	\$ 4.639.293	23,94%	0,00
Interconsultas otros	\$ 84.791	\$ 7.708	0,07%	0,05	\$ 872.278	\$ 48.460	0,25%	0,00
medicamentos	\$ 98.567.324	\$ 8.960.666	83,11%	0,04	\$ 257.720.224	\$ 14.317.790	73,88%	0,00
Otros Costos	\$ 871.859	\$ 79.260	0,74%	0,00	\$ 6.741.483	\$ 374.527	1,93%	0,00
<b>Total Estancia Hospitalaria</b>	<b>\$ 118.601.770</b>	<b>\$ 10.781.979</b>	<b>100%</b>	<b>0,02</b>	<b>\$ 348.841.255</b>	<b>\$ 19.380.070</b>	<b>100%</b>	<b>0,00</b>

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

En relación a los costos en pacientes con infecciones por el *Acinetobacter baumannii*, los costos totales son ampliamente superiores en los pacientes con infección por bacterias resistentes; para los pacientes con infecciones por bacterias sensibles, los costos generados por la administración de otros medicamentos predominan con un 71.71% y un costo promedio de \$2.097.346

con valor ( $p \leq 0.013$ ), de manera similar ocurre en pacientes con bacterias resistentes, este el 82.59% corresponde a la administración de otros medicamentos, sin embargo los costos promedio son de \$34.394.582. Sin embargo, los costos promedio son superiores en los pacientes con infecciones con resistencia bacteriana, donde sobresalen los costos por antibióticos con una diferencia de \$6.000.000, en comparación a los casos de pacientes con bacterias sensibles, con un valor ( $p \leq 0.007$ ). Ver tabla 14

**Tabla 14. Descripción de costos directos derivados durante la atención hospitalaria de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii*.**

Descripción del Costo	Sensible N=2				Resistente. N=7			
	Valor Total	Valor Promedio	%	Valor P	Valor Total	Valor Promedio	%	Valor P
Antibióticos	\$ 1.594.034	\$ 797.017	27,25%	0,22	\$ 46.984.409	\$ 6.321.963	16,07%	0,01
Interconsultas otros	\$ 0	\$ 0	0,00%	-	\$ 145.261	\$ 20.752	0,05%	0,18
medicamentos	\$ 4.194.691	\$ 2.097.346	71,71%	0,01	\$ 241.462.074	\$ 34.394.582	82,59%	0,01
Otros Costos	\$ 60.480	\$ 30.240	1,03%	0,00	\$ 3.766.649	\$ 538.093	1,29%	0,06
<b>Total Estancia Hospitalaria</b>	<b>\$ 5.849.205</b>	<b>\$ 2.127.586</b>	<b>100%</b>	<b>0,01</b>	<b>\$ 292.358.393</b>	<b>\$ 41.765.485</b>	<b>100%</b>	<b>0,01</b>

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

#### **6.4. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo al perfil de resistencia por microorganismo aislado.**

Con el fin de determinar las diferencias en los costos generados por la atención de los pacientes en estudio de acuerdo con el microorganismo aislado y el perfil de resistencia, ajustado por sus características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas, se desarrolló un modelo de regresión para cada grupo de pacientes, teniendo en cuenta la bacteria aislada.

La ventaja de este tipo de pruebas, radica en la estimación que se hace, además en un análisis de costos, la variable se puede trabajar de la manera más conveniente, es decir de la forma que aporte las mejores conclusiones posibles, es

por esto que se decide trabajar los costos en tasas, dado que así la interpretación del efecto de la resistencia bacteriana presentará mejor ajuste.

#### **6.4.1. Diferencia en los costos, a quienes se les aisló *Klebsiella pneumoniae*, según perfil de resistencia.**

Se observó que este modelo es significativo en conjunto (probabilidad F de 0.00), además las variables independientes seleccionadas explican en un 50.14% lo que ocurre con el LN de los costos totales, el análisis de asocio entre las variables muestra la no correlación entre estas y el test de Breush-Pagan indica que los errores están idénticamente distribuidos en las observaciones. Ver tabla 15

Para la variable edad<sup>6</sup> se tiene que al aumentar la edad del paciente los costos comienzan disminuyendo, esto sucede hasta llegar a los 30 años, edad que es el punto de inflexión, a partir de aquí un año adicional representa mayores costos en la atención (p-valor de 0.252 y 0.078), en el caso del sexo, si el paciente es mujer los costos disminuyen en 0.08% respecto a los hombres (p-valor de 0.671), al incrementarse los días de estancia hospitalaria los costos se elevan en 2.8% por día (p-valor de 0.00), el número de cultivos aplicados posee mayor incidencia, dado que un cultivo adicional eleva los costos en 10.4% (p-valor de 0.00), la variable resistencia indica que en promedio los pacientes que sufren de infecciones por bacterias resistentes por *Klebsiella pneumoniae* elevan sus costos respecto a los pacientes con infecciones por la misma bacteria pero sensibles en 0.058%. Ver tabla 15.

---

<sup>6</sup>Se desarrolla la ecuación para facilitar la interpretación.

$$\frac{\partial y}{\partial x} = -0.018Edad + 0.0003Edad^2$$
$$\frac{\partial y}{\partial x} = -0.018 + 0.0006Edad$$

**Tabla 15. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo al perfil de resistencia de la bacteria *Klebsiella pneumoniae*.**

Variable Explicada: LN de Costo Total.				
Variables de control	Coefficiente	Error estándar	t	Probabilidad t
Edad	-0.018	0.0153	-1.15	0.252
Edad <sup>2</sup>	0.0003	0.0002	1.79	0.078
Sexo	-0.088	0.2077	-0.43	0.671
Días Estancia				
Hospitalaria	0.028	0.0068	4.10	0.000
No de Cultivos	0.104	0.0212	4.89	0.000
Resistencia	0.058	0.2086	0.28	0.781
Intercepto	15.42	0.3105	49.68	0.000
<b>R cuadrado</b>		0.5014		
<b>Probabilidad F</b>		0.0000		
<b>Correlación<sup>7</sup></b>	Al analizar cada variable independiente entre las demás. No se presentaron problemas de correlación. (Anexo)			
<b>Breusch-Pagan<sup>8</sup></b>		0.2272		

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

#### **6.4.2. Diferencia en los costos, a quienes se les aisló *Pseudomona aeruginosa*, según perfil de resistencia.**

Al realizar la estimación en los datos de la bacteria *Pseudomona aeruginosa*, se presenta significancia conjunta (Probabilidad F <0.05), además no se presentan problemas de correlación y el modelo es homoscedástico. Si el paciente es mujer los costos bajan en 0.45%. Un día adicional de estancia hospitalaria incrementa los costos en 1.69%. la variable de interés muestra que las infecciones originadas por bacterias resistentes los costos suben en 0.377%. (Tabla 16).

<sup>7</sup> El coeficiente de correlación permite entender el grado de asocio de dos variables, encontrándose en un intervalo entre  $-1 \leq \gamma \leq 1$ , aquí entre más cerca se este del -1, quiere decir que las variables se correlacionan en sentido inverso (si una sube la otra baja y viceversa), en cambio si se acerca al 1 las variables se asocian directamente (si una sube la otra también), en caso de dar cero, indica que no hay correlación. Es de resaltar que el inconveniente se presenta a partir de -0.8 y 0.8, ósea que el grado de asocio puede alterar el modelo y causar multicolinealidad. (Wooldridge, 2001, p 250).

<sup>8</sup> Esta es una prueba para detectar problemas de Heterscedasticidad en el modelo, aquí se parte de una transformación del modelo, estimándolo a partir de los errores al cuadrado, allí se hace una prueba de hipótesis en la cual la hipótesis nula es que el modelo es homoscedástico. (Wooldridge, 2001, p 257).

**Tabla 16. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo al perfil resistencia de la bacteria *Pseudomona aeruginosa*.**

Variable Explicada: LN de Costo Total.				
VARIABLES DE CONTROL	COEFICIENTE	ERROR ESTÁNDAR	t	PROBABILIDAD t
Edad	0.0183	0.0202	0.91	0.373
Edad <sup>2</sup>	-0.0001	0.0002	-0.58	0.569
Sexo	-0.4556	0.2923	-1.56	0.132
Días Estancia				
Hospitalaria	0.0169	0.0158	1.07	0.296
No de Cultivos	0.2120	0.0866	2.45	0.022
Resistencia	0.3777	0.4413	0.86	0.401
Intercepto	14.54	0.5103	28.51	0.000
<b>R cuadrado</b>			0.4708	
<b>Probabilidad F</b>			0.0050	
<b>Correlación</b>	Al analizar cada variable independiente entre las demás. No se presentaron problemas de correlación. (Anexo)			
<b>Breusch-Pagan</b>			0.6354	

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

#### **6.4.3 Diferencia en los costos, a quienes se les aisló *Staphylococcus aureus*, según perfil de resistencia.**

Las variables de tipo independientes explican en un 39.76% los cambios en los costos, existe significancia conjunta del modelo (Probabilidad F), además no hay problemas de correlación ni de heteroscedasticidad. Con respecto a las variables, las mujeres cuestan en promedio 0.0015% menos que los hombres (individualmente no es significativa), los días de estancia hospitalaria expresan que un día adicional en el hospital elevan los costos en 2.58% (significativas individualmente), con respecto a los cultivos aplicados, un cultivo adicional aumenta los costos en 1.36% (individualmente no es significativa), si la persona presenta bacterias resistentes, los costos de atención son 0.3897 % más altos que si son sensibles. (Tabla 17)

**Tabla 17. Resultados de la estimación de la diferencia de los costos, de acuerdo al perfil de resistencia de la bacteria *Staphylococcus aureus*.**

Variable Explicada: LN de Costo Total.				
VARIABLES DE CONTROL	COEFICIENTE	ERROR ESTÁNDAR	t	PROBABILIDAD t
Sexo	-0.0015	0.4256	-0.00	0.997
Días Estancia H.	0.0258	0.0065	3.96	0.001
No de Cultivos	0.0136	0.0345	0.40	0.696
Resistencia	0.3897	0.4621	0.84	0.408
Intercepto	15.12	0.5330	28.38	0.000
<b>R cuadrado</b>			0.3976	
<b>Probabilidad F</b>			0.0000	
<b>Correlación</b>	Al analizar cada variable independiente entre las demás. No se presentaron problemas de correlación. (Anexo)			
<b>Breusch-Pagan</b>			0.0642	

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

#### **6.4.4 Diferencia en los costos, a quienes se les aisló *Acinetobacter baumannii*, según perfil de resistencia.**

Las variables de control explican en un 93.63% lo que ocurre con los costos totales, la prueba de correlación y de varianza indican valides estadística del modelo, enfocando la interpretación en las variables objeto de estudio, la edad tiene comportamiento distinto al expuesto donde al principio un año adicional los costos comienzan aumentando y posterior a los 46 años estos disminuyen (p-valor 0.149 y 0.144 en su orden). Si la persona atendida es mujer los costos en promedio son 1.02% menos que los hombres. Un día de estancia hospitalaria adicional eleva los costos en 0.64% (p-valor 0.767). Por su parte un cultivo adicional disminuye en 1.09% los costos, hecho contradictorio con la teoría. Finalmente una persona con infección ocasionada por *Acinetobacter baumannii* resistente posee un costo de 3.88% superior que si la infección es causada por la misma bacteria pero con perfil sensible (p-valor 0.034). Ver tabla 18

**Tabla 18. Resultados de la estimación de la diferencia en los costos, de acuerdo al perfil de resistencia de la bacteria *Acinetobacter baumannii*.**

Variable Explicada: LN de Costo Total.				
Variables de control	Coefficiente	Error estándar	t	Probabilidad t
Edad	0.1193	0.0521	2.29	0.149
Edad <sup>2</sup>	-0.0013	0.0005	-2.34	0.144
Sexo	-1.0298	0.6057	-1.70	0.231
Días Estancia				
Hospitalaria	0.0064	0.0191	0.34	0.767
No de Cultivos	-0.0109	0.0309	-0.36	0.756
Resistencia	3.8896	0.7366	5.28	0.034
Intercepto	12.68	1.080	11.74	0.007
<b>R cuadrado</b>			0.9363	
<b>Probabilidad F</b>			0.0723	
<b>Correlación</b>	Al analizar cada variable independiente entre las demás. No se presentaron problemas de correlación, aunque hay correlación alta entre los días de estancia hospitalaria y la edad. (Anexo)			
<b>Breusch-Pagan</b>			0.8967	

Fuente: Cálculos del autor con base en BD del software VENUS del Hospital Fernando Tronconis.

## 7. DISCUSIÓN:

La resistencia bacteriana se constituye en un problema de salud pública, por lo que los gobiernos deben tomar las medidas pertinentes para minimizar los riesgos de que estos eventos se presenten. Lo anterior en cumplimiento de los preceptos de la OMS que promueven la aplicación de políticas para evitar futuras pandemias en el mundo.

Con estos criterios el presente estudio abordó el tema de la diferencia en los costos entre pacientes con infecciones bacterianas sensibles y resistentes por único germen, causada por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumani*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*, atendidos en el Hospital Universitario Fernando Tronconis de Santa Marta durante los años 2010 -2011, destacando lo siguiente:

En primer lugar se determinaron las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas, de la población en estudio, donde se observó que la mayor proporción de pacientes oscilaban entre 18 y 60 años con el 47.3%, en relación al sexo existe una distribución similar entre hombres y mujeres. Ahora bien, la mayor parte de la población se encontraba en los servicio de Unidad de cuidados intensivos (32.7%), lo cual tiene similitud con diversos estudios donde se demuestran que las áreas de unidades de cuidados intensivos es donde se presenta mayor porcentaje de infecciones así como de bacterias resistentes, por ejemplo, en un estudio realizado en Perú, en el año 2000 en 70 hospitales con más de 1500 egresos por año, se evidenció una prevalencia de 3,7% de pacientes con infecciones, siendo las áreas más afectadas la UCI y neonatología (103), otro estudio realizado en un hospital de la seguridad social nivel cuatro presentó una prevalencia de 7,5% siendo en su mayoría pacientes de cuidados intermedios (104).

En segundo lugar se caracterizó el consumo de antibióticos prescritos durante la hospitalización de los pacientes en estudio, teniendo en cuenta el perfil de resistencia, donde de manera general se observó que el mayor consumo fue de las penicilinas, seguido de las cefalosporinas, lo que denota cierta semejanza en el tratamiento, pero que difieren cuando las bacterias que se les aislaron a los pacientes son resistentes, donde juega un papel importante los carbapenem, quienes poseen costos promedio superiores a los principales medicamentos suministrados. Cabe anotar que los carbapenem han sido los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de mayor actividad evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana y, generalmente, se reservan para el tratamiento de infecciones graves o para aquellas causadas por organismos resistentes a los otros antibióticos (105). Aunque las tasas de resistencia se han incrementado constantemente a nivel mundial en los últimos años, varían significativamente entre las diferentes regiones. De acuerdo con el reporte global (106) y el reporte para Latinoamérica de SENTRY (107), las tasas de resistencia a los carbapenem tienden a ser mucho más elevadas en los países latinoamericanos que en Estados Unidos y Europa.

En este contexto, en los pacientes con *Klebsiella pneumoniae*, el antibiótico de mayor uso en los pacientes con infecciones bacterianas sensibles, fue la oxacilina 62 DPAP con un costo promedio de \$312.127 ( $p \leq 0.05$ ), seguido por el consumo de piperazilina/tazobactam 34 DPAP con un costo de \$2.682.059 ( $p \leq 0.004$ ), diferente en los pacientes con bacterias resistentes, donde en primer lugar fue la piperazilina/tazobactam DPAP 36 con un costo de \$ 3.327.519 ( $p \leq 0.004$ ), seguido por la oxacilina 29 DPAP con un costo de \$137.514 ( $p \leq 0.057$ ). Lo que denota una diferencia entre el costo de un grupo y el otro.

Sin embargo, los costos más elevados se presentaron por el consumo de los carbapenem donde en los pacientes con las bacterias sensibles fueron 27 DPAP con un costo promedio de \$ 5.562.960 ( $p \leq 0.004$ ) y en las bacterias resistentes 38 DPAP con un costo promedio de \$ 6.891.684 ( $p \leq 0.031$ ).

En relación a los costos generados por consumo de antibiótico en los pacientes que se les aisló *Pseudomona aeruginosa*, también sobresale el consumo del grupo de los carbapenem donde las diferencias de costos fueron \$ 2.442.924 en los pacientes con infecciones sensibles y \$ 5.486.783 en los que tenían bacterias resistentes. Así mismo de manera general, el total de los costos promedios por consumo de antibióticos, muestran diferencias entre los pacientes con infecciones bacterianas sensibles \$3.962.399 y resistentes \$4.661.478 con valores ( $p \leq 0.000$ ) y de ( $p \leq 0.000$ ) respectivamente, a pesar de tener 17 DPAP suministradas en ambos casos.

En lo que respecta al uso de antibióticos en los pacientes con infecciones por el *Staphylococcus aureus*, en el grupo de las penicilinas, la de mayor uso fue la oxacilina, 24 DPAP con un costo promedio de \$122.889 ( $p \leq 0.031$ ), así mismo en los pacientes con bacterias resistentes con 95 DPAP, sin embargo, en este último grupo fue significativo el uso de la ampicilina/sulbactam con 22 DPAP con un costo promedio de \$507.136 ( $p \leq 0.020$ ), pero los mayores costos fueron por la piperazilina/tazobactam 38 DPAP y un costo de \$ 3.817.898. También, pero con menor participación, el uso de la vancomicina fue significativo, en los casos de bacterias sensibles 12 DPAP con un costo de \$1.061.008 ( $p \leq 0.054$ ) y resistentes con 23 DPAP con un costo de \$1.564.654 ( $p \leq 0.004$ ). Para concluir, en los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* se mantiene la diferencia en los costos por perfil de resistencia, donde fueron \$ 1.734.345 ( $p \leq 0.000$ ) en los pacientes con bacterias sensibles y de \$ 4.639.293 ( $p \leq 0.000$ ), en los pacientes con infecciones por bacterias resistentes.

De manera similar a lo anterior, en un estudio denominado “Impacto económico de la resistencia bacteriana a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en Hospitales de Bogotá, donde fue evidente que en la atención de estos pacientes se usaron más antibióticos y de mayor costo que en el grupo con el germen sensible (\$ 2'246.700 Vs. \$ 431.200), y que se les

prescribieron más exámenes de laboratorio clínico, sesiones de terapia respiratoria y líquidos intravenosos. (108)

Ahora bien, los costos promedios que se generaron por consumo de antibióticos en los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii*, denominadas como resistentes fue significativo el consumo de la vancomicina con costo promedio de \$ 2.586.010 ( $p \leq 0.007$ ), así como la tigecilina \$ 3.689.910 ( $p \leq 0.037$ ). En resumen, los costos por antibióticos en los pacientes con esta bacteria, mostraron una marcada diferencia entre los perfiles de resistencia donde los gastos se incrementaron \$5.524.946 de los pacientes con bacterias sensibles a las resistentes. Cabe anotar que algunos estudios demuestran que una vez establecidos, estos microorganismos se asocian a un aumento importante tanto de infecciones (herida quirúrgica [9%], vías urinarias [14%], torrente sanguíneo primario [18%] y enfermedades respiratorias [59%]) como de costos adicionales anuales en atención en salud, los cuales oscilan entre US\$ 4.865 y US\$ 9.348 (109,110).

Seguido se estimaron los costos totales directos derivados de la atención hospitalaria de los pacientes en estudio, según perfil de resistencia. Se establece que los costos promedios hospitalarios generados en los pacientes con infecciones por bacterias sensibles fueron de \$14.519.267 ( $p \leq 0.01$ ) y en los pacientes con infecciones por bacterias resistentes fueron de \$24.694.637 denotando diferencia en los costos de la atención hospitalaria. Esta diferencia fue más notoria en los pacientes con *Acinetobacter baumannii* donde en los pacientes con bacterias sensibles fueron \$2.127.586 ( $p \leq 0.01$ ) y \$41.765.485 ( $p \leq 0.01$ ) en pacientes con bacterias resistentes, caso contrario ocurre en el *Staphylococcus aureus*, donde se presenta el mismo caso, pero con menor diferencia de valores \$10.781.979 ( $p \leq 0.02$ ) bacterias sensibles y \$19.380.070 ( $p \leq 0.00$ ) en los pacientes con bacterias resistentes). Resultados similares a lo hallado en el estudio de “*Pseudomonas aeruginosas* Multirresistente realizado en el Hospital del Mar de España (2012), cuyos resultados mostraron que la media total de costo

económico por admisión de un paciente con cepas de *Pseudomona aeruginosas* multiresistentes aumenta más de tres veces los gastos hospitalarios en comparación con las cepas no resistentes (15.265 vs 4.933 euros), así mismo en el estudio “Costo social y hospitalario de las infecciones por bacterias resistentes en un hospital de enseñanza en Chicago donde los costos médicos atribuibles a infecciones bacterianas resistentes variaron de 18.588 a 29.060 dólares por paciente. (12)

Finalmente se determinan las diferencias en los costos generados por la atención clínica de los pacientes en estudio de acuerdo con el perfil de resistencia y microorganismo aislado, ajustado por sus características sociodemográficas clínicas y epidemiológicas donde se destacan los siguientes resultados:

Para los pacientes con *Klebsiella pneumoniae* al incrementarse los días de estancia hospitalaria los costos se elevan en 2.8% por día (p-valor de 0.00), el número de cultivos aplicados posee mayor incidencia, dado que un cultivo adicional eleva los costos en 10.4% (p-valor de 0.00), la variable resistencia indica que en promedio los pacientes que sufren de infecciones por bacterias resistentes elevan sus costos respecto a los pacientes con infecciones sensibles en 0.058%.

En la *Pseudomona aeruginosa* la variable de interés muestra que las infecciones originadas por bacterias resistentes los costos suben en 0.377%, ahora bien, un día adicional de estancia hospitalaria incrementa los costos en 1.69%. Resultados que tienen similitud con el estudio realizado en APUA donde se estudiaron 1931pacientes y la hospitalización se prolongó de 6.4 a 12.7 días en los afectados 8 pacientes con resistencia <sup>(95)</sup>.

Para el *Staphylococcus aureus* si la persona presenta bacterias resistentes, los costos de atención son 0.3897% más altos que si son sensibles, también, los días de estancia hospitalaria expresan que un día adicional en el hospital elevan los costos en 2.58%. Ahora bien un estudio realizado en Colombia denominado

“Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá, tanto la estancia hospitalaria total como la estancia previa al inicio de la bacteriemia, fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con SARM. La diferencia de siete días en las medianas de estancia previa a la bacteriemia se incrementó a nueve días en las medianas de estancia posterior a esta. Lo anterior denota que el SAMR, prolonga los días de estancia hospitalaria, lo que a su vez produce un aumento en los costos de la atención.

En lo referente al *Acinetobacter baumani* una persona con infección resistente posee un costo de 3.88% superior que si la infección es causada por la misma bacteria pero con perfil sensible (p-valor 0.034), así mismo, un día de estancia hospitalaria adicional eleva los costos en 0.64%.

## 8. CONCLUSIONES

De manera general, en el hospital Universitario Fernando Troconis, se observa un amplio consumo de antibióticos indistintamente del perfil de resistencia. Además, existe diferencia en los costos entre los pacientes con infecciones por bacterias sensibles y resistentes, producto principalmente de dos factores, como son: el mayor consumo de antibióticos como los carbapenem, que tienen un costo más elevado comparado con los otros grupos de antibióticos y las estancias prolongadas de hospitalización.

Al comparar los costos por consumo de antibióticos, se observa que los costos tienen una diferencia sustancial entre los pacientes con infecciones por bacterias sensibles y resistentes, viéndose la diferencia más marcada, en los casos donde se aislaron *Acinetobacter baumannii*; como es sabido, es un microorganismo altamente resistente a nivel hospitalario, por ejemplo, en el presente estudio, la mayoría de estas bacterias resistentes lo fueron a más de cinco antibióticos de diferentes grupos.

Así mismo, al promediar los costos totales de la atención hospitalaria, en los pacientes con infecciones por bacterias sensibles presentaron un costo de \$14.519.267 mientras que en los casos por bacterias resistentes es de \$24.694.637, diferencia importante teniendo en cuenta el total de pacientes atendidos.

## 9. RECOMENDACIONES

El uso de evaluaciones económicas para apoyar la toma de decisiones en salud es una práctica que ha tomado cada vez más fuerza a nivel mundial. Esto se debe a que en la gran mayoría de los sistemas de salud existe la necesidad de generar una provisión de servicios sanitarios de calidad que contenga una demanda potencialmente ilimitada en un contexto de recursos escasos.

En este sentido el análisis económico representa un valioso mecanismo que mejora la eficiencia de los procesos de distribución presupuestaria entre los distintos niveles de atención en salud. Por ejemplo en países como Australia, Canadá e Inglaterra han integrado por muchos años la metodología económica como pilar fundamental en la toma de decisiones en salud e inclusive han creado organismos gubernamentales que regulan y aconsejan la adopción de nuevas tecnologías o medicamentos basados en criterios de costo efectividad

A nivel de las instituciones de salud, la estimación de los costos de las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los medicamentos, permite un mejor conocimiento de sus implicaciones económicas institucionales y orienta a los tomadores de decisiones en la ejecución de medidas para su prevención y control, como por ejemplo la implementación de un protocolo institucional que permita una prescripción de antibióticos estandarizada, que reduzca los costos en la atención hospitalaria y la rápida diseminación de la resistencia bacteriana.

Además, la resistencia bacteriana no puede ser vista como un problema local, ni siquiera nacional, se trata de un problema global que requiere de una estrategia común, sin embargo, el anterior estudio permitió demostrar que la resistencia bacteriana genera un exceso de costos económico en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Fernando Troconis, por tal razón, esta institución debe dirigir sus esfuerzos a la implementación de estrategias enfocadas a la reducción de la resistencia bacteriana. Por ejemplo algunos organismos globales y locales,

recomiendan crear equipos de especialistas (microbiólogos, farmacólogos, en enfermedades infecciosas) en los hospitales quienes tendrán la autoridad de modificar prescripciones de antimicrobianos que contravengan las guías aceptadas.

Así mismo, estos equipos pueden llegar a tener influencia en la atención médica; por otra parte una manera de corregir y mejorar la práctica en el uso de los antibióticos debe ser a través de iniciativas educacionales dirigidas a los profesionales médicos, el Hospital cuenta con el comité de infecciones intrahospitalarias, el cual puede ser utilizado para generar espacios que permitan capacitaciones relacionadas con la resistencia bacteriana.

En este sentido, el presente estudio también debe ser un motivo para continuar con investigaciones que permitan conocer más detalles de los costos de la resistencia bacteria. Cabe anotar que a nivel nacional existen instituciones que cuentan con redes hospitalarias públicas y privadas que permiten conocer el impacto de la resistencia y de esta manera han podido abordar el problema, enfocados en una mejor calidad en la atención del paciente, reducción de la incidencia de resistencia y por ende una disminución de costos.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, gracias a **DIOS** por permitirme realizar este proyecto tan importante en mi vida profesional, a mi Padre querido que desde el cielo me dio su bendición, a mi pequeña familia Omar y Victoria Ayala, por su paciencia, por su compañía y por respaldarme en todo momento y decisión, a mi hermosa madre y a mis hermanos por quererme tanto, a los doctores Cristian Mogollón y Javier Hernández, por sus pequeños pero valiosos aportes, a mi asesora Carmen Laborde por su dedicación, al doctor Edgar Navarro, a las personas del Hospital Fernando Troconis... pero sobre todo un inmenso **GRACIAS** a Fabián Gasca,

Julio Reales Caro y Nasly Goenaga Cárdenas sin su acompañamiento esto no sería posible.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Siegel JD, Rinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug resistant organisms in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35: 165-93.
2. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med*. 2003; 31: 608-16.
3. Kirkland KB, Weinstein JM. Adverse effects of contact isolation. *Lancet* 1999; 354: 1177-8.
4. Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, Belliveau PP, Fontecchio SA. Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiology*. 1998; 19: 647-52.
5. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA*. 2003; 290: 1899-905.
6. Bryce EA, Tiffin SM, Isaac-Renton JL, Wright CJ. Evidence of delay in transferring patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant *Enterococcus* to long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 270-1.
7. EMEA doc. The Bacterial Challenge Time to React. [Internet]. [Consultado 2010 Feb 28]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/>
8. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (2): 86-9.

9. Harrison PF, Lederberg J. Antimicrobial drug resistant: Issues and options. Institute of Medicine Workshop Report. [Internet]. [Consultado 2013 Nov 6]. Disponible en: <http://www.iom.edu/CMS/3783/3924/4564.aspx>.
10. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection risk factors and clinical outcomes. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1718-23.
11. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1127-32.
12. Montero Maia M. *Pseudomona aeruginosa* multirresistente: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos y Terapéuticos, Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina año 2012.
13. González Ana M. Características del consumo de antibióticos y de la resistencia bacteriana en la ciudad de Santa Fe. Estimación del gasto en antibióticos en un servicio de salud (1999-2001) [Trabajo de grado Magíster en Sistemas de Salud y Seguridad Social]. Buenos Aires: Instituto Universitario ISALUD, 2004.
14. Dicker R, Coronado F, Koo D, Gibson R. *Principles of Epidemiology in Public Health Practice.* [Consultado 2013 Nov. 8]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/SS1978/SS1978.pdf>
15. Cohen B, Larson EL, Stone PW, Neidell M, Glied SA. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant infections. *Med Care.* 2010;48:767-75.
16. GREBO, Resultados del proyecto "Impacto Económico de la resistencia Bacteriana en Hospitales del distrito" Bogotá, 2010, ISSN No. 2027-0860.

Disponible [http://www.grebo.org/grebo\\_site/jgrebo/documentos/Boletin%20Informativo%20No%20S1%202010.pdf](http://www.grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin%20Informativo%20No%20S1%202010.pdf).

17. Jawetz E. Manual de microbiología médica. 9ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno, SA de CU, 1989:110-53

18. Calderwood S, Moellering D Jr. Principios de tratamiento anti-infeccioso. En: Stein LH. Medicina interna. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1988:1469-86.

19. Coloraciones bacterianas. En: Bowman WC, Raud M. Farmacología: bases químicas y pato lógicas. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1987; 13:6-16.

20. Neu H. Conceptos generales sobre quimioterapia de enfermedades infecciosas. Clin Med North Am 1987; 71:1115.

21. Thompson BI. Cephalosporin. Carbapenem and Monobactam antibiotics. Clin Proc 1987; 62: 821-32

22. Broek P van der. Antimicrobial drugs, microorganism and phagocytes. Rev Infect Dis 1989; 2: 213-8.

23. Greenwood D. Antibiotic: modes of action. En: Lambert H, O grady P. Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. Churchill Livingstone, Londres. 1992:291-302.

24. Hoeprich P. Antimicrobianos y antihelminfos para el tratamiento sistémico. En: Tratado de enfermedades infecciosas. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985; t1: 154-90.

25. Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E. Manual de microbiología médica. 9ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno, SA de CU, 1989:110-53
26. Young L.S. Tratamiento antimicrobiano. En: Wyngaarden J, Lloyd HS, Bennett J, eds. Cecil: tratado de Medicina Interna. 19 ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana, 1994; 1859-72
27. Una sentencia controversial. El Tiempo. 2013. Nov 15. Sec Opinión.
28. Witon P, Smith RD, Coast J, and Millar M et al. Directly observed treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an economic evaluation in the United States of America and South Africa. Int. J Tuberc Lung Dis 2001; 5 (12): 1137-42.
29. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8 (8): 1012-6.
30. Carmeli Y, Elliopoulos G, Mozaffari E, Samore M: Health and Economic Outcomes of Vancomycin-resistant Enterococci. Arch Intern Med. 2002; 162 (19): 2223-2228.
31. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contenerla resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [Consultado 2012 May 15]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>.
32. Sussmann O. Apuntes de resistencia bacteriana, inédito, 2001.
33. Organización Mundial de la Salud, "Prevention of Hospital-Acquired Infections: A Practical Guide" [Internet]. [Consultado 2014 Ene 12]. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int)

34. Lorenzo Mattos, Sussmann OA, Restrepo Andrés. Resistencia bacteriana [Internet]. [Consultado 2014 Mar. 5]. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n1/0026%20Resistencia.PDF>
35. Worley Heidi. La resistencia a los antimicrobianos pone en riesgo el avance médico [Internet]. [Consultado 2013 Abril 10]. Disponible en: <http://www.prb.org/SpanishContent/2006/LaResistenciaalosAntimicrobianosPoneenRiesgoelAvanceMedico.aspx>
36. Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas. Resistencia Bacteriana. [Internet]. [Consultado 2013 Sep. 9]. Disponible en: <http://www.cideim.org.co/cideim/investigacion/enfoquesdeinvestigacion/resistencia-bacteriana.html>
37. Keith Harding. La infección de las heridas en la práctica clínica. [Internet]. [Consultado 2014 Sep. 5]. Disponible en: [http://www.smith-nephew.com/global/assets/pdf/products/wound/woundinfsn\\_spanish.pdf](http://www.smith-nephew.com/global/assets/pdf/products/wound/woundinfsn_spanish.pdf)
38. Fernando R, Rojas y Carmelo M, Moreno. Infecciones Sistémicas. [Internet]. [Consultado 2014 Sep. 5]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/94532374/Infecciones-sistemicas>
39. Organización Mundial de la Salud. Informe Sobre la Salud en el Mundo 2002 - Reducir los riesgos y promover una vida sana. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. Página 114. [Internet] [Consultado 2013 mayo 22]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/es>.
40. Michel M, Gutmann L. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina: realidades y posibilidades terapéuticas. The Lancet. 1997; 31:312–317

41. Wildemauwe C, Godard C, Verschraegen G, Claeys G, Duyck MC, de Beenhouwer H, Vanhoof R. Ten years phage typing of Belgian clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates (1992-2001). *J Hosp Infect.* 2004; 56: 21-16.
42. Cordova SP, Heath CH, McGeachie DB, Keil AD, Beers MY, Riley TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - bacteraemia in Western Australian teaching hospitals, 1997- 1999: risk factors, outcomes and implications for management. *J Hosp Infect.* 2004; 56: 22-28.
43. Ayliff G. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (1): 74-9.
44. French G. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis.* 1998; 27 (1): 83-75.
45. Edgardo Mamani, Daniel Luján, Giovanni Pajuelo. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.* 2006; 67 (2): 124-120
46. Reyes J, Hidalgo M, Díaz L, Rincón S, Moreno J, Venegas N, et al. Characterization of macrolide resistance in Gram positive cocci from Colombian hospitals: a countrywide surveillance. *Int J Infect Dis.* 2007; 11: 329 - 36.
47. Tibavizco D, J y R, Silva E, Cuervo SI, Cortés JA. Therapeutic approach to *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Biomédica.* 2007; 27: 307-294.
48. Helio S. Sader, Mary J. Ferraro, L. Barth Reller, Paul C. Schreckenberger, Jana M. Swenson, and Ronald N. Jones. Reevaluation of Clinical and Laboratory

Standards Institute Disk Diffusion Breakpoints for Tetracyclines for Testing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* May 2007; 45 (5): 1643–1640.

49. Jordi V, Francesc M. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. *Enferm Infec Microbial Clin.* 2002; 20: 304-312.

50. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New  $\beta$ -lactamases. *New Engl J Med.* 2005; 352: 391-380.

51. Fraser gl, stogsdill p, dickens jd, Wennberg de, smith rp, prato bs. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economics outcomes. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1689-94

52. Rossolini Gian M. Acquired Metallo- $\beta$ -lactamases: An In - creasing Clinical Threat. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:1557-1558.

53. Murphy T, Simm A, Toleman M, Jones R, Walsh T. Bio che – mical characterization of the adquired Metallo  $\beta$ -lactamases SPM-1 from *Pseudomona aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2003; 47: 587-582.

54. Toleman M, Biedenbach D, Bennett D, Jones R, Walsh T. Italian metallo  $\beta$ -lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *J Antimicrobial Chemother.* 2005; 55: 70-61.

55. Sader H, Castanheira M, Mendes R, Toleman M, Walsh T, Jones R. Dissemination and diversity of metalo  $\beta$ -lactamases in Latin America: report from the SENTRY Anti microbial Surveillance Program. *Int J Antimicrobial Agents.* 2005. 25: 61-57.

56. Peleg A, Franklin C, Bell J, Spelmam D. Dissemination of the metallo  $\beta$  lactamase gene bla IMP-4 among gram negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1556-1549.
57. Bush K, Jacoby M, Medeiros A. A Funtional Classification Scheme for Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 39: 1233-1211.
58. Marchiaro P, Mussi M, Ballerini V, Pasteran F, Viale A, Vila A, Limansky A. Sensitive EDTA-Based Microbiological Assays for Detection of Metallo- $\beta$ -lactamases in Non - fermentative Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 43: 5652-5648.
59. Athanassios T, Spyros P, Neil W, Livermore D. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 1290-92.
60. Nobuhisa M, Naomasa G, Chie I, Eiko S, Satoshi O, Takeshi N. Interplay between chromosomal  $\beta$ -lactamase and the Mex AB-Opr M efflux system in intrinsic resistance to  $\beta$ -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1999; 43: 400-02.
61. Aguirre-Ávalos G, Mijangos-Méndez JC, Zavala-Silva ML. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. *Gac Méd Méx*. 2009; 145 (1): 21-5.
62. Canton R, Alos, et al. Atlas del antibiograma. Grupo Gemara, 2009. Edición Biomeriux University [Internet]. [Consultado 2013 May 9] Disponible en: <http://www.biomerieux.es/servlet/srt/bio/spain/home>.

63. Pourel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 826-36.
64. Goae-Barisae I, Tonkiæ M. The review of carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Med Croatica*. 2009 Oct; 63(4): 285-96.
65. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 753-7.
66. Wildemauwe C, Godard C, Verschraegen G, Claeys G, Duyck MC, de Beenhouwer H, Vanhoof R. Ten years phage typing of Belgian clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates (1992-2001). *J Hosp Infect*. 2004;56: 21-16.
67. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
68. Simoons– Smit A, Verweij– van Vught A, McLaren D. The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. *J Clin Microbiol*, 1986; 21: 133–137.
69. Williams P, Lambert P, Brown M, Jones R. The role of the O and K antigens in determining the resistance of *Klebsiella aerogenes* to serum killing and phagocytosis. *J Gen Microbiol*, 1983; 129: 2191– 2181.
70. Williams P, Tomas J. The pathogen city of *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Med Microbiol*, 1990; 1: 204–196.
71. Simoons– Smit A, Verweij– van Vught A, MacLaren D. Virulence of *Klebsiella* strains in experimentally induced skin lesions in the mouse. *J Med Microbiol*, 1984; 17: 77– 67.

72. Old D, Tavendale A, Senior B. A comparative study of the type- 3 fimbriae of *Klebsiella* species. *J Med Microbiol*, 1985; 20: 214– 203.
73. Przondo– Hessek A, Pulverer G. Hemagglutinins of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. *Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser*, 1983; 255: 478– 472.
74. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, Imada A, Tsuchiya K. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 1983; 39: 1315– 1307.
75. Virkola R, Westerlund B, Holthöfer H, Parkkinen J, Kekomäki M, Korhonen T. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesions in human urinary bladder. *Infect Immun*, 1988; 56: 2622– 2615.
76. Hornick B, Allen B, Horn M, Clegg S. Adherence to respiratory epithelia by recombinant *Escherichia coli* expressing *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial gene products. *Infect Immun*, 1992; 60: 1588– 1577.
77. Tarkkanen A, Virkola R, Clegg S, Korhonen T. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. *Infect Immun*, 1997; 65: 1549– 1546.
78. López Vargas JA; Echeverri Toro LM. *K. pneumoniae*: ¿la nueva "superbacteria"? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia. *SCIELO*. 2010 Jun; 23 (2). 165-157.
79. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá. Bogotá; 2009. Datos de resistencia [Internet]. [Consultado 2013 Abril 12]. Disponible en: [http://www.grebo.org/Boletin\\_2008.pdf](http://www.grebo.org/Boletin_2008.pdf).

80. González Gálvez AM. Economía de la salud en el contexto de la salud pública cubana. Rev Cubana de Salud Pública. 2003 Oct; 29 (4).

81. Jefferson T. Elementary economic evaluation in health care. Londres: British Medical Journal Publishing Group; 1996.

82. Drummond M, O'Brien Bernie J, Stoddart Greg L. Métodos para la evaluación de los programas de asistencia sanitaria. 2 ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2001.

83. Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Económicas, Centro de Investigaciones Económicas –CIE-, Grupo de Economía de la Salud -GES-. Evaluación económica en salud: tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. Boletín del Observatorio de la Seguridad Social, ISSN 1657 – 5415. Medellín, Diciembre de 2006 AÑO 5 N° 14 Pág. 14:3.

84. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programs. 2º edición Oxford: Oxford University Press; 1997. Citado por Víctor Zarate. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 93-97.

85. Pinto, Diana (2004). “Estudios de análisis económico”. En: Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada. Editorial Médica Panamericana, pp. 309-325. Citado por Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Económicas, Centro de Investigaciones Económicas –CIE-, Grupo de Economía de la Salud -GES-. Evaluación económica en salud: tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. Boletín del Observatorio de la Seguridad Social, ISSN 1657 – 5415. Medellín, Diciembre de 2006 AÑO 5 N° 14 Pág. 14:3

86. Rony Lenz-Alcayaga. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 88-92.

87. Buchanan J. Cost and Choice: An Inquiry in Economic Theory. Liberty Fund, Inc. Indiana. 1969
88. Mogyorosy Z, Smith P. The Main Methodological Issues in Costing Health Care Services, a Literature Review. CHE Research Paper, York. 2005.
89. Drummond m, O'Brien b, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Segunda Edición, originalmente publicado en 1997. Ediciones Díaz Santos S.A. Madrid.
90. Rony Lenz-Alcayaga. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 88-92.
91. Gálvez González AM, Álvarez MM, Sarduy DY, Morales LM. Diagnóstico de la evaluación económica en salud en Cuba [Internet]. [Consultado 2013 Feb. 26]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662004000100003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662004000100003&lng=es&nrm=iso)
92. Baly GA, Toledo Me, Rodríguez JF. La economía de la salud, la eficiencia y el costo de oportunidad [Internet]. [Consultado 2012 Dic 14]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086421252001000400014&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252001000400014&lng=es&nrm=iso)
93. Collazo HM, Cárdenas RJ, González LR, Miyar AR, Cosme CJ. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario? [Internet]. [Consultado 2012 Dic 14]; Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102049892002001100014&lng=es&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102049892002001100014&lng=es&nrm=iso)
94. Gisbert R. El costo de la enfermedad en España: el costo de las enfermedades cardiovasculares. Barcelona: Grupo MSD; 1997.

95. Gardner M. Cost Analysis in Obstetrics and Gynecology. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998; 41-2: 296-306.
96. Harrison PF, Lederberg J. Institute of Medicine. Antimicrobial drug resistant: Issues and options. Institute of Medicine Workshop Report. Washington, DC: National Academy Press; 1998. [Internet] [Consultado 2013 Abr. 10]. Disponible en: <http://www.iom.edu/CMS/3783/3924/4564.aspx>.
97. APUA. Estudio sobre el costo de la resistencia bacteriana; Se duplica el porcentaje de mortalidad en infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos. *Enf Inf Microbial*. 2010; 30 (2): 65-63
98. Mc Hugh C, Riley L. Risk factors and Cost associated with metihicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 425-43
99. Guido Mora. Antibióticos, clasificación y medios de acción [Internet]. [Consultado 2013 Mar. 20]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/UABCMEDICINA/antimicrobianos>
100. Kaplan *et al.*, 1987; Arredondo y Damián, 1997)
101. Manning WG, Basu A, Mullahy J. Generalized modeling approaches to risk adjustment of skewed outcomes data. *J Health Econ*. 2005;24:465-88. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2004.09.011>
102. Wooldridge, J. “Introducción a la Econometría: un enfoque moderno”. 2001. Ed. Thomson Learning. ISBN: 970-686-054-1

103. Situación epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas (IRA) y neumonías en menores de cinco años en el Perú hasta la SE. 35 – 2012. Bol Epidemiol (Lima). 2012; 21 (35): 567
104. Hidalgo L, Marroquin J, Antigoni J, Samalvides F. Prevalencia de Infecciones hospitalarias en un hospital peruano de nivel IV, en el año 2008 . Rev Med Hered. 2011;22(2):76-81.
105. LIVERMORE DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Investig Drugs. 2002; 3: 218-24.
106. JONES RN (ED). Global aspects of antimicrobial resistance among key bacterial pathogens. Results from the 1997-1999 SENTRY Antimicrobial Program. Clin Infect Dis. 2001;32: S156-81.
107. SADER HS, JONES RN, GALES AC, SILVA JB, PIGNATARI AC, THE SENTRY PARTICIPANTS GROUP (LATIN AMERICA). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. Braz J Infect Dis. 2004; 8: 79-25
108. Liliana I. Barrero, Juan S. Castillo, Aura L. Leal, Ricardo Sánchez, Jorge A. Cortés, Carlos A. Álvarez, Andrés L. González. Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. Biomédica. 2014; 34 (3):345-53
109. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *A. baumannii* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(6):713–9.
110. The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(2):106–8.

111. Pindyck, Robert. *Microeconomía*. 5 ed. Madrid. Prentice Hall. 2001.

112. CLSI. *Performance Standandars for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement*. USA2010. [internet] . 2012 Junio; 32 (3): [Consultado 2014 Sept 16]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>

113. Gálvez González AM, Álvarez MM, Sarduy DY, Morales LM. Diagnóstico de la evaluación económica en salud en Cuba [Internet]. [Consultado 2013 Febrero 11]; Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662004000100003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662004000100003&lng=es&nrm=iso)

114. Franchi D, Climo MW, Wong AHM, Edmond MB, Wenzel RP. Seeking vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* among patients with vancomycin – resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 1568 –1566.

115. Marcia Hart Cásares; Fidel Espinosa Riverall; María del Carmen Halley Posadall; María Luisa Martínez BatistalV; Zurelys Montes de Oca Méndez. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a del 2010 en el Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" *Revista Cubana de Medicina*.2010; 49(2): 218-227.

116. Neu H. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992; 257: 1073–1064.