

2010

## IMPACTO ECONÓMICO Y CLÍNICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A PARTIR DEL ANÁLISIS DE ACINETOBACTER BAUMANNII EN UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO DE INSTITUCIONES DE TERCER NIVEL DE BOGOTÁ.

*El Acinetobacter baumannii fue elegido para su análisis porque es una fuente importante de Infección Asociada al Cuidado en Salud en Colombia, las infecciones producidas por estos microorganismos comprometen frecuentemente la vida y son difíciles de tratar debido a la susceptibilidad intrínseca disminuida a la mayoría de familias antibacterianas. Como consecuencia de la resistencia se aumenta la morbilidad, mortalidad y la presión sobre los recursos en salud.*

Candidato a Doctor:

ELKIN VLADIMIR LEMOS LUENGAS. MD, Infectólogo.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
DOCTORADO INTERFACULTADES EN SALUD PÚBLICA



2010

## IMPACTO ECONÓMICO Y CLÍNICO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A PARTIR DEL ANÁLISIS DE ACINETOBACTER BAUMANNII EN UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO DE INSTITUCIONES DE TERCER NIVEL DE BOGOTÁ.

*El Acinetobacter baumannii fue elegido para su análisis porque es una fuente importante de Infección Asociada al Cuidado en Salud en Colombia, las infecciones producidas por estos microorganismos comprometen frecuentemente la vida y son difíciles de tratar debido a la susceptibilidad intrínseca disminuida a la mayoría de familias antibacterianas. Como consecuencia de la resistencia se aumenta la morbilidad, mortalidad y la presión sobre los recursos en salud.*

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA ASPIRAR  
AL TÍTULO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

Tutor:

FERNANDO PIO DE LA HOZ. MD, MSc, PhD.

Co-tutor:

NELSON ALVIS. MD, MSc, PhD.

Candidato a Doctor:

ELKIN VLADIMIR LEMOS LUENGAS. MD, Infectólogo.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
DOCTORADO INTERFACULTADES EN SALUD PÚBLICA



## DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a Mi padre Propercio Lemos Moreno, Mi madre Raquel Luengas de Lemos porque siempre han creído en mí y a pesar de todas las dificultades presentadas en el camino siempre estuvieron junto a mí.

De igual forma quiero dedicar este trabajo a cada uno de los profesionales de la salud que día a día se enfrentan con pacientes que presentan infección nosocomial o infección asociada al cuidado de la salud que generan aumento de morbi-mortalidad y costos de la atención; espero que este documento les sea de utilidad para entender los resultados que se generan por las infecciones causadas por este tipo de microorganismos y ser concientes que debemos trabajar y esforzarnos para disminuir la transmisión cruzada de este tipo de infecciones a través de la prevención y control de infecciones.

---

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primero a Dios por permitirme terminar de desarrollar este documento, a mis padres y hermanos por apoyarme en estos 5 años de trabajo, a los equipos de vigilancia epidemiológica de los hospitales Occidente de Kennedy ( Jefe Gilma Sanchez, Dra Leonor Peñuela, Cristina Amado ) Hospital el Tunal ( Dra Narda Olarte, Jefe alberto Valderrama, Jefe Karlo Reyes) y la Clinica de Occidente ( Epidemiologa Jazmin León, Jefe Carolina Romero, Enfermera auxiliar Jennifer) porque sin su trabajo diario en la busqueda y seguimiento activo de los pacientes con Infecciones nosocomiales no hubiese sido posible la recolección de esta información en todo este tiempo de trabajo, agradezco a mi tutor: Dr. Fernando Pio De la Hoz y co-tutor: Dr Nelson Alvis por su paciencia y apoyo en todo el proceso, a la Universidad Nacional de Colombia por darme las bases que me ayudaron a enfocar esta tesis, a Elkin Quevedo, Cesar Castillo y Oscar Cañon por dedicarle tiempo a revisar, diagramar y asesorarme en la presentación de este documento final.

---

## RESUMEN

**Antecedente:** El *Acinetobacter baumannii* fue elegido para su análisis, ya que es una causa importante de infección nosocomial en Colombia. Las infecciones producidas por este tipo de microorganismos, comprometen frecuentemente la vida, y son difíciles de tratar debido a la susceptibilidad intrínseca de estos microorganismos, que a su vez es reducida a muy pocas familias de antimicrobianos. Como consecuencia de esta resistencia, se genera un aumento del consumo de los recursos en salud.

**Objetivos:** Cuantificar el impacto sobre la sobrevida y los costos desde la perspectiva de la sociedad, de la resistencia de *Acinetobacter baumannii* en cohortes de pacientes con aislamientos clínicos.

**Metodología:** Se realizó un estudio de cohortes (prospectivo) en tres unidades de cuidado intensivo de Bogotá entre abril de 2006 y abril de 2010. Se compararon 10 parejas de subgrupos, según cada uno de los marcadores, una pareja adicional formada por los multiresistentes y los multisensibles.

**Resultados:** Se analizaron los cultivos de 165 pacientes adultos que presentaron infecciones intrahospitalarias en tres Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). 62 de ellos se encontraron Multisensibles, y 103 Multiresistentes. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) para la sobrevida a los 30 días, de los pacientes con aislamientos Multiresistentes, frente a los Multisensibles, con una diferencia del 36%. También se encontró que los pacientes con microorganismos resistentes tuvieron un costo promedio superior a sus homólogos con microorganismos sensibles para cada uno de los marcadores. La diferencia es en promedio de \$3.976.092 pesos, y fue estadísticamente significativa  $P < 0.05$  para los marcadores ciprofloxacino, amikacina, ampicilina/sulbactam, cefepime, meropenem e imipenem. El 50% de los pacientes tuvo que asumir más de \$76.000 pesos en transporte y pérdidas laborales, lo que representa un 15% del salario mínimo legal vigente en Colombia para el año 2010.

**Conclusión:** Existe una diferencia significativa en la sobrevida a los 30 días así como una diferencia de costo entre sensibles y resistentes para varios de los marcadores. Los costos indirectos de la enfermedad son un pequeño porcentaje para la sociedad, pero para el paciente, estos tienen una gran relevancia, e implica sacrificar otras necesidades básicas para la mayoría de familias colombianas.

**PALABRAS CLAVE:** COSTO, ACINETOBACTER, SOBREVIDA, MULTIRESISTENCIA

## SUMMARY

**Background:** The *Acinetobacter baumannii* was chosen for analysis because it is an important cause of nosocomial infection in Colombia. Infections caused by microorganisms such as *Pseudomonas* and *Acinetobacter* are often difficult to treat due to intrinsic susceptibility of these microorganisms reduced to very few families of antimicrobials, as a result of this resistance generates an increased consumption of health resources.

**Objectives:** To quantify the Impact on survival and costs from the perspective of society of *Acinetobacter baumannii* resistance in cohorts of patients with clinical isolates.

**Methodology:** A cohort study (prospective) in three intensive care units in Bogotá between April 2006 and April 2010. We compared 10 pairs of subgroups by each of the markers and an additional pair formed by the multiresistance and multisensitive.

**Results:** 165 adult patients who had nosocomial infections in three intensive care units, 62 of them were multisensitive and 102 were multiresistant; patients with resistant organisms had statistically significant difference in survival of 30 days ( $P < 0.05$ ) for patients with isolates resistant to any of the markers against the sensitive to all the markers, with a difference of 36%, we also found higher average cost for resistant organisms for each of the markers, the difference is on average \$3,976,092 (Colombian pesos), and was statistically significant  $P < 0.05$  for the markers, ciprofloxacin, amikacin, ampicillin/sulbactam, cefepime, meropenem and imipenem, 50% of patients had to assume more than \$76,000 (Colombian pesos) in transportation and productivity losses, which means 15% of the current legal monthly minimum wage in 2010 for Colombia.

**Conclusion:** There is a significant difference in survival of 30 days and cost between sensitive and resistant to several of the markers. The indirect costs of illness are a small percentage of society, but for the patient these have great relevance which means sacrificing other basic needs for most Colombian families.

**KEYWORDS:** COST, ACINETOBACTER, SURVIVAL, MULTIRESTANCE

## TABLA DE CONTENIDO

<b>DEDICATORIA</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>6</b>
<b>LISTADO DE ACRONIMOS</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>17</b>
<b>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>17</b>
1.1. RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.	17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN LATINOAMÉRICA	18
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN BOGOTÁ D.C.	19
1.4. EL PROBLEMA DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SALUD PÚBLICA.	19
1.5. IMPACTO ECONÓMICO.	20
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>22</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
3.1. OBJETIVO GENERAL.	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	25
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>26</b>
<b>4. MARCO CONCEPTUAL Y REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DE ACINETOBACTER BAUMANNII.</b>	<b>26</b>
4.1. IDENTIFICACIÓN Y TAXONOMÍA	26
4.2. EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA	27
4.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	27
4.4. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN	28
4.5. PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA	28
4.6. TRATAMIENTO	30
4.6.1. SUSCEPTIBILIDAD DEL <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> POR FAMILIA ANTIMICROBIANA.	31
4.7. SÍNDROMES ESPECÍFICOS.	38
4.8. IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA RESISTENCIA POR <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	42
<b>5. COSTOS</b>	<b>50</b>
5.1. PASOS PARA EL ANÁLISIS DE COSTOS	50
5.1.1. PASO UNO IDENTIFICACIÓN DE LOS COSTOS	50
5.1.2. PASO DOS: MEDICIÓN DE LOS COSTOS	52
5.1.3. PASO TRES: VALORACIÓN DE LOS COSTOS	55
<b>6. HIPOTESIS PRINCIPALES:</b>	<b>57</b>
6.1. HIPÓTESIS NULA	57
6.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA	57

<b>METODOLOGÍA</b>	<b>58</b>
<b>7. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>58</b>
<b>8. PROCEDIMIENTO GENERAL</b>	<b>58</b>
8.1. CENTROS DE ESTUDIO	59
8.2. CRITERIO DE INCLUSIÓN	60
8.3. VARIABLES	60
<b>9. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS Y MICROBIOLOGÍA</b>	<b>61</b>
<b>10. DEFINICIONES</b>	<b>62</b>
10.1. DE EXPOSICION	62
10.2. DEFINICIONES DE EFECTO.	63
<b>11. INDICADORES DE COSTO</b>	<b>64</b>
11.1. COSTOS DIRECTOS	64
11.2. COSTOS INDIRECTOS	64
<b>12. UNIVERSO Y MUESTRA</b>	<b>64</b>
12.1. TAMAÑO DE MUESTRA: MORTALIDAD	65
12.2. TAMAÑO DE MUESTRA: COSTOS	65
<b>13. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b>	<b>68</b>
13.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD	68
13.2. ANÁLISIS DE COSTOS	69
<b>RESULTADOS</b>	<b>71</b>
<b>14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</b>	<b>71</b>
<b>15. MORTALIDAD</b>	<b>72</b>
15.1. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES Y RESISTENTES, CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> (DIA 14 Y DIA 30)	72
15.2. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANII</i> (DIA 14 MAS DIA 30)	73
15.3. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANII</i> (DIA 30)	74
15.4. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANII</i> (DIA 14)	74
15.5. COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANII</i> QUE PRESENTAN AISLAMIENTOS INICIALES SIN HALLAZGOS POSTERIORES FRENTE A LOS QUE PRESENTAN PERSISTENCIA DE CULTIVOS POSITIVOS	75
<b>16. DIAS DE ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO.</b>	<b>76</b>
16.1. COMPARACION DEL NÚMERO DE DIAS DE ESTANCIA EN UCI DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	76



16.2.	COMPARACION DEL NÚMERO DE DIAS EXTRA EN UCI DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	778
<b>17.</b>	<b>COSTOS</b>	<b>77</b>
17.1.	COSTOS UNITARIOS	77
17.2.	UNIDADES CONSUMIDAS	77
17.3.	COSTOS TOTALES	78
17.4.	COMPARACION DEL COSTO DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	78
17.5.	COMPARACIÓN DE LOS COSTOS ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCION POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> QUE PRESENTAN AISLAMIENTOS INICIALES SIN HALLAZGOS POSTERIORES FRENTE A LOS QUE PRESENTAN PERSISTENCIA DE CULTIVOS POSITIVOS	83
17.6.	ANÁLISIS MULTIVARIADO: COSTOS.	84
<b>DISCUSION</b>		<b>86</b>
<b>18.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b>	<b>85</b>
18.1.	MORTALIDAD	87
18.2.	COSTOS.	91
<b>CONCLUSIONES</b>		<b>96</b>
<b>19.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b>	<b>96</b>
19.1.	ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA	96
19.2.	ANÁLISIS DE DIAS UCI Y DIAS EXTRA	96
19.3.	ANÁLISIS DE COSTOS	97
<b>RECOMENDACIONES</b>		<b>152</b>
<b>CONSIDERACIONES POR PARTE DEL AUTOR</b>		<b>152</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>		<b>103</b>

## LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Impacto economico y clinico de la resistencia por acinetobacter baumannii estudios en el mundo_</i>	120
<i>Tabla 2 variables del estudio.</i>	121
<i>Tabla 3 tamaño de la muestra para la comparación de la mortalidad</i>	122
<i>Tabla 4 Tamaño de la muestra para la comparación de costo medio</i>	122
<i>Tabla 5 Descripción clínica y demográfica de pacientes.</i>	1234
<i>Tabla 6 : Número de pacientes según resistencia a cada uno de los marcadores</i>	124
<i>Tabla 7 Frecuencias de género y edad agrupada por decenios, en pacientes con aislamiento de Acinetobacter baumannii en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2005 – 2009.</i>	124
<i>Tabla 8 Frecuencias de puntaje de apache, número de diagnósticos clínicos y desenlace, en pacientes con aislamiento de Acinetobacter baumannii en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2005 – 2009</i>	1245
<i>Tabla 9 Medidas de resumen de variables numéricas, en pacientes con aislamiento de Acinetobacter baumannii en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2005 – 2009</i>	125
<i>Tabla 10 Resumen sobrevida según género e institución</i>	125
<i>Tabla 11 Resumen Sobrevida según marcador.</i>	126
<i>Tabla 12 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General.</i>	127
<i>Tabla 13 Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con Acinetobacter baumannii Resistente y sensibles a Cualquier marcador.</i>	128
<i>Tabla 14 Antimicrobianos dados desde el ingreso a UCI hasta el diagnostico de la IN.</i>	129
<i>Tabla 15 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 30 días.</i>	130
<i>Tabla 16 Comparación de la sobrevida de los pacientes con hallazgo inicial de resistencia frente aquellos con hallazgo posterior.</i>	132
<i>Tabla 17 Comparación del número de Días En UCI entre sensibles y resistentes según marcador.</i>	132
<i>Tabla 18 Comparación del número de Días Extra entre sensibles y resistentes según marcador.</i>	133
<i>Tabla 19 Costos unitarios,</i>	134
<i>Tabla 20 Consumo de recursos en unidades.</i>	134
<i>Tabla 21 Costo total promedio,</i>	135

<i>Tabla 22 Participación porcentual del costo por subtipo, tipo y total para los recursos subtipos y tipos. _</i>	136
<i>Tabla 23 Comparación costos Totales promedio sensibles y resistentes, _____</i>	137
<i>Tabla 24 Comparación de Costos Medianos Totales entre resistentes y sensibles, _____</i>	138
<i>Tabla 25 Comparación para cada sub grupo del costo de la terapia antibiótica. _____</i>	139
<i>Tabla 26 Diferencia de los costos medio entre pacientes susceptibles y resistentes a los marcadores de resistencia; Nivel de significancia _____</i>	140
<i>Tabla 27 Diferencia de los costos mediano entre pacientes susceptibles y resistentes a los marcadores de resistencia; Nivel de significancia _____</i>	140
<i>Tabla 28 Comparacion sensibles y resistentes al Ciprofloxacino, _____</i>	141
<i>Tabla 29 Comparación sensible y resistente a la Amikacina, _____</i>	141
<i>Tabla 30 Resumen sensibles y resistentes a Amipicilina/Sulbactam, _____</i>	141
<i>Tabla 31 Resumen sensibles y resistentes a Cefepime, _____</i>	141
<i>Tabla 32 Comparacion sensibles y resistentes al Meropenem, _____</i>	142
<i>Tabla 33 Comparación sensibles y resistentes al Imipenem, _____</i>	142
<i>Tabla 34 Resumen sensibles y resistentes a Cualquier antibiótico, _____</i>	142
<i>Tabla 35 Comparación sensibles y resistentes a la Cefoperazona/Sulbactam, _____</i>	142
<i>Tabla 36 Resumen sensibles y resistentes a la Piperacilina/Tazobactam, _____</i>	143
<i>Tabla 37 Comparación sensibles y resistentes a la Tigecilina _____</i>	143
<i>Tabla 38 Diferencia en Costos Promedios pacientes con asilamientos posteriores de A.baumannii _____</i>	144
<i>Tabla 39 Comparación del costo mediano entre pacientes con hallazgo inicial de resistencia frente aquellos con hallazgo posterior. _____</i>	145
<i>Tabla 40 Efectos de las características de los pacientes sobre los costos _____</i>	146
<i>Tabla 41 Efectos de las características de los pacientes sobre los costos _____</i>	146
<i>Tabla 42 Modelo de regresión para costos _____</i>	147

---

## LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustracion 1 Selección de artículos para revisión sistemática de la literatura de la mortalidad del Acinetobacter baumannii en el mundo.</i>	148
<i>Ilustracion 2 Selección de artículos para revisión sistemática de la literatura de los costos del Acinetobacter baumannii en el mundo.</i>	148
<i>Ilustracion 3 Frecuencia de infección intrahospitalaria con aislamientos de Acinetobacter baumannii, en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2005 – 2009.</i>	149
<i>Ilustracion 4 Relacion DDD/100 camas-día y proporción del costo de antimicrobianos en pacientes con aislamiento de Acinetobacter baumannii en tres UCI. Bogotá. 2005 – 2009.</i>	150
<i>Ilustracion 5 Comparación entre Resistentes y Sensibles al resistentes a cualquier marcador</i>	150
<i>Ilustracion 6 Distribución del costo total</i>	151

## ANEXOS

ANEXO 1 Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con <i>Acinetobacter baumannii</i> Multiresistente y Multisensibles Mortalidad General.	152
ANEXO 2 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General 30 días (Modelo 2)	153
ANEXO 3 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General 30 días (Modelo 3)	153
ANEXO 5 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días. Modelo 1	155
ANEXO 6 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días. Modelo 2	155
ANEXO 7 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días.	155
ANEXO 8 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Ciprofloxacino.	156
ANEXO 9 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Ciprofloxacino	157
ANEXO 10 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Amikacina	158
ANEXO 11 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Amikacina	159
ANEXO 12 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Ampicilina/sulbactam,	160
ANEXO 13 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Ampicilina/sulbactam,	161
ANEXO 14 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Cefepime,	162
ANEXO 15 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Cefepime,	163
ANEXO 16	164
ANEXO 17 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Meropenem,	165
ANEXO 18 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Imipenem,	166
ANEXO 19 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Imipenem,	167
ANEXO 20 Comparación de los componentes del costo medio entre Multisensibles y Multiresistentes	168
ANEXO 21 Comparación de los componentes del costo mediano entre Multisensibles y Multiresistentes,	169
ANEXO 22 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a la Cefoperazona/Sulbactam,	170
ANEXO 23 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Cefoperazona/Sulbactam,	171
ANEXO 24 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Piperacilina/Tazobactam,	172
ANEXO 25 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Piperacilina/Tazobactam,	173
ANEXO 26 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a la Tigeciclina.	174
ANEXO 27 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a la Tigeciclina	175
ANEXO 28 Regresión lineal simple (Modelo 1, 2 y 3)	176
ANEXO 29 Regresión lineal simple (N.Resitentecias, Edad, Apache, Sitio de Infección)	177
ANEXO 30 Regresión lineal simple (Amikacina, Edad, Apache, Sitio de Infección )	177
ANEXO 31 Regresión lineal simple (Ampicilina/Sulbactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)	177
ANEXO 32 Regresión lineal simple (Cefepime, Edad, Apache, Sitio de Infección)	178
ANEXO 33 Regresión lineal simple (Meropenem, Edad, Apache, Sitio de Infección)	178
ANEXO 34 Regresión lineal simple (Imipenem, Edad, Apache, Sitio de Infección)	178
ANEXO 35 Regresión lineal simple (Cefoperazona/Sulbactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)	178
ANEXO 36 Regresión lineal simple (Piperacilina/Tazobactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)	179
ANEXO 37 Regresión lineal simple (Tigeciclina, Edad, Apache, Sitio de Infección)	179
ANEXO 38 Regresión lineal simple (N. Resistencias, N diagnosticos, Apache, Sitio de Infección)	179
ANEXO 39 Puntaje de Apache II para severidad de la enfermedad	180
ANEXO 40 instrumento de recolección de información	182

---

## LISTADO DE ACRONIMOS

APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BLEE:	Betalactamasa De Espectro Extendido
CIDEIM:	Centro de Investigaciones Médicas
CIM:	Concentración Inhibitoria Mínima
CLSI:	Clinical And Laboratory Standards Institute
DS:	Desviacion Estandard
EPL:	Espacio Pleural
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GDR:	Grupo De Diagnóstico Relacionado
GREBO:	Grupo Para El Control De La Resistencia Bacteriana
IN:	Infección Nosocomial
INABRC	IN por <i>A.baumannii</i> con resistencia a cualquier marcador.
INAS:	Instituto Nacional De Salud
ISO:	Infección De Sitio Operatorio
ISTCAT:	Infección Del Torrente Sanguíneo Asociada A Catéter Central
ITS:	Infección Del Torrente Sanguíneo Secundaria
ITU:	Infección Del Tracto Urinario
LOS:	Dias De Estancia
MULTISENSIBLE	Sensibilidad a 3 o Mas Marcadores
MULTIRESISTENTE	Resistencia a 3 o Mas Marcadores
NAV:	Neumonía Asociada A Ventilación Mecánica
NNIS:	National Nosocomial Infection Surveillance
NNOS:	Neumonía Nosocomial
OMS:	Organización Mundial De La Salud
OPS:	Organización Panamericana De La Salud
PROJECT ICARE PHASE 2:	Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in United States Hospitals
RIQ:	Rango Intercuartilico.
SDRA:	Síndrome De Dificultad Respiratoria Del Adulto
TBLAN:	Infección De Tejidos Blandos

---

## INTRODUCCIÓN

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana, es considerada actualmente como un fenómeno complejo y creciente alrededor del mundo. Es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante resolución de 1998, la declaró como problema de Salud Pública (1).

Se considera que las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos producen alta mortalidad, hospitalización prolongada y altos costos en el cuidado y atención en salud. Comparando éstas con las producidas por bacterias sensibles (2,3), hay carencia de datos detallados sobre este particular (4) y no existen datos a nivel local.

Estudios publicados en Estados Unidos, muestran que en este país se producen alrededor de 2.000.000 de Infecciones intrahospitalarias anuales, y que en promedio presentan alrededor de 5 días de sobre estadía. Por ejemplo: herida operatoria, de 7.5 días; bacteriemias, de 7 a 21 días; neumonías, de 6.8 a 30 días, e infección urinaria, de 1 a 4 días. Lo anterior, significaría 8.676.000 días de cama utilizada en infección intrahospitalaria y US\$ 4.532.000.000 (5,6).

Algunos autores mencionan que la razón de que la resistencia produzca estos resultados negativos, es probablemente por aumento de la infectividad o la terapia antibiótica sub-óptima, que se puede presentar (3). El desarrollo de la resistencia a todos los antibióticos disponibles en algunos microorganismos, puede producir pérdida de la efectividad de los regímenes de antibióticos (2,7). Los genes de resistencia antibiótica pueden estar asociados con factores de virulencia (7).

Las infecciones nosocomiales son una causa importante de mortalidad en hospitales de América Latina (8,9), y mucho más en unidades de cuidados intensivos(10). A su vez, las infecciones intrahospitalarias ocasionan un aumento significativo de los costos de la atención médica, como lo demuestran estudios realizados previamente en Argentina (11), Bolivia (12), Chile (13), Ecuador (14,15), El Salvador (16), Guatemala (17,18), Nicaragua (19), Paraguay (20,21) y Perú (22). A pesar de los esfuerzos que se realizan en la actualidad para prevenir las infecciones nosocomiales, las características de la infraestructura hospitalaria son un obstáculo (23). Por ejemplo: la planta física reducida en proporción con el número de pacientes y el consecuente hacinamiento; la falta de material para higiene de manos; los

equipos y técnicas deficientes para la esterilización y desinfección, y la falta de personal capacitado.

Dentro de las infecciones más frecuentes se evidencian las infecciones del torrente sanguíneo (24,25), las neumonías (26,27), así como las infecciones del tracto urinario (28).

El factor de riesgo más importante está dado por el uso de dispositivos invasivos (29,30). Una vez estas infecciones se establecen, ellas se asocian con un aumento importante de la morbilidad y de los costos (31-34). Los programas de control de infecciones proporcionan medidas de importancia demostrada para prevenir la infección nosocomial (35,36).

Muchos países de América Latina (entre ellos Colombia) carecen de programas nacionales obligatorios de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales. Como resultado, a diario surgen muchas infecciones nosocomiales debido a la falta de capacitación suficiente del personal sobre las prácticas elementales de prevención. Para ayudar a definir el efecto de la resistencia antibiótica sobre los resultados clínicos y de costos en Colombia, se condujo un estudio utilizando como marcador el *Acinetobacter baumannii*. Este, fue elegido para su análisis porque es una causa importante de Infección nosocomial en el mundo y en Colombia según el NNIS y el GREBO.

Las infecciones producidas por estos microorganismos comprometen frecuentemente la vida y son difíciles de tratar debido a la susceptibilidad intrínseca de estos microorganismos reducida a muy pocas familias de antimicrobianos.(5)

La resistencia a los antibióticos de este microorganismo es un problema que día a día se incrementa en el mundo(6, 37,38), y específicamente, en hospitales de Bogotá (39). La emergencia de resistencia durante la terapia ocurre con relativa frecuencia (40,41).

El objetivo de este estudio fue cuantificar los costos directos desde la perspectiva de la sociedad, y el impacto económico de la resistencia en cohortes de pacientes con aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*. Se examinó el efecto de la resistencia detectada en cultivos de base y la emergencia de la resistencia durante el tratamiento antibiótico.

Los Antibióticos marcadores de resistencia que se estudiaron para *Acinetobacter baumannii* fueron: ciprofloxacino, amikacina, cefepime, meropenem, imipenem, ampicilina/sulbactam, cefoperazona/sulbactam, piperacilina/tazobactam, y tigeciclina.



---

# DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana se considera un fenómeno complejo y creciente alrededor del mundo. Es por esto que la OMS, mediante resolución de 1998 la declaró como problema de Salud Pública(1). También se ha descrito recientemente como una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los países(1). Este problema ha atraído la atención tanto de la comunidad científica como del público en general. Sin embargo, a pesar de las investigaciones realizadas, aún es grande el desconocimiento sobre la magnitud del impacto de la resistencia, tanto en el aspecto clínico como económico, y por otra parte, las tasas de resistencia a los antimicrobianos en patógenos hospitalarios y de la comunidad, han aumentado de forma considerable durante la última década(1).

Dadas estas consideraciones, se ha venido trabajando desde diferentes frentes, en la creación de una estrategia global cuyos objetivos fundamentales son: mediante la creación de una serie de intervenciones, estimular la prevención y control de infecciones; retardar la emergencia de resistencia y reducir la diseminación de microorganismos resistentes. Se espera que con estas actividades se logre una reducción en el impacto de la resistencia sobre la salud y el costo de la atención.

### 1.1. RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.

Los hospitales y en particular las unidades de cuidado intensivo, representan una fuente continua e importante de microorganismos resistentes(42). Esta es la consecuencia de la exposición a altas cargas de antimicrobianos en una población en contacto frecuente con trabajadores de la salud y con riesgo de infecciones cruzadas. La relación entre el uso de antibióticos y la resistencia ha sido también estudiada. Los resultados del proyecto: (*Project ICARE: Phase 2*), evidencian altas densidades de uso para algunos antimicrobianos como vancomicina, imipenem y fluoroquinolonas, en unidades de cuidado intensivo donde también existe una alta prevalencia de aislamientos multi-resistentes. Se debe destacar que

los hallazgos no sólo hacen pensar en esta relación, sino también en la existencia de otros factores de diseminación(1).

*Acinetobacter baumannii* es causa importante de Infección nosocomial en el mundo y en Colombia de acuerdo con el NNIS y el GREBO (5,39). Las infecciones producidas por este microorganismo comprometen frecuentemente la vida, y son difíciles de tratar debido a la susceptibilidad intrínseca de estos microorganismos, reducida a muy pocas familias de antimicrobianos(5, 43, 44). La resistencia a los antibióticos de estos microorganismos es un problema que día a día se incrementa en el mundo(5,6), y los hospitales de Bogotá no son ajenos a esta realidad(39). La emergencia de la resistencia durante la terapia ocurre con relativa alta frecuencia(5).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN LATINOAMÉRICA

Según los resultados del estudio SENTRY, los principales problemas de resistencia que se detectan en América Latina son los *Gram* negativos no fermentadores, como *Acinetobacter* multiresistente con resistencia al Imipenem, última línea de antibióticos contra este microorganismo. De igual forma se detecta resistencia al *E. coli*; *Klebsiella* a los  $\beta$  lactámicos y la producción de BLEE; resistencia de *S. aureus* a oxacilina, quinolonas y otros grupos; *Enterobacter* y otras enterobacterias como *Serratia* y *Citrobacter* productoras de  $\beta$ lactamasas cromosómicas inducibles, y resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos en gram negativos, especialmente enterobacterias.

México, Chile y Argentina han desarrollado sistemas de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, a través de las cuales han podido detectar la magnitud de este problema. En Colombia se han iniciado esfuerzos por coleccionar información y determinar cuál es la magnitud del fenómeno en el país. El INAS y el GREBO han desarrollado grandes esfuerzos en este campo y realiza vigilancia de patógenos nosocomiales desde el año 2001. Adicionalmente, es de resaltar que en el país a través de técnicas moleculares, se han dado avances en la investigación del fenómeno de la resistencia. Ya se cuenta con estudios realizados por El CIDEIM y el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia, entre otros.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN BOGOTÁ D.C.

Coincidiendo con el interés nacional, en Bogotá, desde el año 2002, trece (13) centros hospitalarios de tercer nivel y con la coordinación de la Universidad Nacional de Colombia, conformaron el GREBO. Con los datos recolectados entre el año 2001 y 2004 se logró tener una línea de base que muestra la concentración del problema en las unidades de cuidado intensivo, y la circulación de patógenos multiresistentes reportados en la literatura mundial(45). En esta información aún no es posible diferenciar entre los aislamientos de la comunidad y los de origen nosocomial; sin embargo aporta información fundamental que permite observar que al igual que lo reportado internacionalmente, las unidades de cuidado intensivo son focos a los cuales se debe brindar especial atención.

### 1.4. EL PROBLEMA DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SALUD PÚBLICA.

De acuerdo con la OMS, la resistencia a los antimicrobianos significa que:

- Las personas que no pueden ser tratadas con eficacia, están más tiempo enfermas y tienen más riesgo de morir.
- Las epidemias se prolongan y otros individuos corren más riesgo de infección.

Por otra parte, la presencia de los antimicrobianos puede alterar el delicado equilibrio entre los microorganismos y el medio ambiente. Durante millones de años las bacterias, los virus y los parásitos han desarrollado estrategias para la coexistencia en el medio ambiente, entre ellas la resistencia. Sin embargo, antes de la masificación del uso de este tipo de medicamentos, la fracción de cepas resistentes era muy pequeña dentro del ecosistema. Cambios significativos han ocurrido a gran escala por el uso de los antimicrobianos, ya que estas sustancias eliminan a los microorganismos susceptibles pero crean un ambiente favorable para el sobre-crecimiento de cepas resistentes. Estas últimas no se confinan en un ambiente específico; por el contrario, tienen la capacidad de diseminarse por diferentes vías como el agua, el aire, los animales, la comida y las personas. Además, organismos resistentes se pueden desarrollar en los animales, las frutas y otros vegetales y pasan de allí por la comida o por el ambiente al humano. Todos estos factores producen un cambio en el ecosistema local y global (46).

La OMS, en el texto de su estrategia mundial para contener la resistencia, resume el impacto de este problema así: “la aparición implacable de la resistencia a los antimicrobianos afecta el costo de la atención en salud en todo el mundo, así mismo, la pérdida de eficacia de ciertos tratamientos aumenta el sufrimiento humano, contribuye a la pérdida de la productividad, y a menudo a la mortalidad. Los agentes patógenos resistentes presentes en algunos productos alimentarios, especialmente en la carne, pueden causar infecciones humanas de tratamiento difícil, a esto se le aúna la pérdida de confianza del público en la inocuidad de los alimentos, que afecta la demanda de tales productos y tiene consecuencias potenciales graves para el sector agropecuario. Como consecuencia de la resistencia, aumenta la presión sobre los recursos en salud. En algunas regiones, la aparición de la resistencia a los antimicrobianos se considera una amenaza futura considerable a la seguridad y estabilidad política nacionales”(1).

### 1.5. IMPACTO ECONÓMICO.

El impacto económico puede ser visto desde varios ángulos: el hospital o institución prestadora de servicios de salud y los pagadores o administradores de los recursos (Tercer Pagador)(47,48). Otras perspectivas están dadas por los legisladores en salud pública, los investigadores, las casas productoras de medicamentos antimicrobianos, el paciente y la sociedad.

Se considera que las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos producen alta mortalidad, hospitalización prolongada y altos costos en el cuidado y atención en salud. Comparadas éstas con las producidas por bacterias sensibles(49,50), hay carencia de datos detallados sobre este particular en el mundo y no existen datos a nivel local.

Estudios Publicados en Estados Unidos, muestran que en este país se producen alrededor de 2.000.000 de Infecciones intrahospitalarias anuales y que en promedio se presentan alrededor de 5 días de sobre estadía (herida operatoria: 7.5 días; bacteremias de 7 a 21 días; neumonías de 6.8 a 30 días e infección urinaria, de 1 a 4 días). Lo anterior significaría un promedio de 8.676.000 días camas utilizadas en Infección intrahospitalaria y un costo de US\$ 4.532.000.000(51).

Los datos más frecuentemente utilizados son los relacionados con mortalidad, morbilidad, prolongación de los días de estancia y los costos asociados. La mayoría de publicaciones muestran la asociación entre resistencia a los antimicrobianos y de 1.3 a 2 veces, incremento en la mortalidad, morbilidad y costos en pacientes con infecciones resistentes, en comparación con infecciones sensibles.

Algunos autores mencionan que la razón de que la resistencia produzca estos resultados negativos, es probablemente por aumento de la infectividad o la terapia antibiótica sub-óptima que se puede presentar(50). El desarrollo de la resistencia a todos los antibióticos disponibles en algunos microorganismos, puede producir pérdida de la efectividad de los regímenes de antibióticos(49,52). Los genes de resistencia antibiótica pueden estar asociados con factores de virulencia(52).

El impacto de la resistencia antimicrobiana ha sido estudiado desde la perspectiva hospitalaria, y recientemente se han publicado diferentes investigaciones al respecto (53,54). Sin embargo, no es posible la generalización de los resultados para Colombia y especialmente para hospitales de Bogotá (55,56). De igual forma sólo se han utilizado algunas medidas de costo directo y no se tiene ninguna información de costos indirectos. Se observa que en general los estudios no han tenido en cuenta todos los determinantes de los costos directos y las metodologías dejan muchas dudas (56).

Es importante reconocer que desde la óptica del hospital, el impacto de la resistencia no provee información acerca del impacto en cuidados de rehabilitación, atención en el hogar o en casas de recuperación y cuidado (53).

Desde la perspectiva del paciente, cobran importancia las implicaciones a largo plazo de la resistencia, ya que se incluyen los efectos que sobre éste tiene la prolongación de la hospitalización, los riesgos en su salud por los tratamientos utilizados, los efectos de usar antibióticos de amplio espectro sobre la micro flora (que pueden ocasionar complicaciones y efectos tóxicos), y por último, las consecuencias en su trabajo y su familia por el aumento del tiempo, tanto de la hospitalización como de la recuperación, así como el impacto emocional a que pueden llevar (57).

El conocimiento del impacto social de la resistencia a los antimicrobianos es aún muy limitado y debe ser diferente entre áreas geográficas, culturas y desarrollos socioeconómicos. Se trata de un campo de investigación en salud pública rico en matices.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Para entrar a analizar la preeminencia de este estudio, debe tenerse en cuenta que sin un análisis sistemático, es difícil identificar las alternativas relevantes con claridad. En efecto, sin la identificación de la magnitud del problema, los costos y las consecuencias de la infección nosocomial, no se pueden desarrollar programas dirigidos a prevenir y controlar de forma clara este problema.

La presente investigación se justificó ampliamente en virtud de dos perspectivas principales, a saber, la perspectiva académica y la perspectiva científica, la que a su vez genera aportes concretos para aplicación en lo social.

Desde la óptica académica, la investigación es coherente con la salud pública, pues ya se ha visto que la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es considerada un fenómeno complejo y creciente alrededor del mundo. Por esto la Organización Mundial de la Salud, mediante resolución de 1998, la declaró como problema de Salud Pública (49). Desde la perspectiva científica, la investigación aporta claridad sobre la evolución que la resistencia bacteriana ha tenido y la magnitud actual del problema en los hospitales, así como información sobre los medios científicos idóneos para su manejo.

También aporta claridad sobre los costos involucrados desde la perspectiva hospitalaria, lo que sirve de base para futuras investigaciones en diferentes ámbitos:

- **Político:** en la medida en que la información resultante sirve para reorientar políticas y planes de inversión en el manejo de la resistencia bacteriana.
- **Económico:** contribuye con el entendimiento de los costos involucrados.
- **Sociológico:** coadyuva a orientar los esquemas de organización social e institucional en torno al problema, ya que se aportará información valiosa que puede ser utilizada por la comunidad para desarrollar programas de capacitación, prevención y promoción, tendientes a controlar este tipo de infecciones en apoyo al paciente y sus familias.

Acercarse a las implicaciones del incremento de la resistencia a los antimicrobianos, es importante porque la información que se genera puede ser útil para definir, entre otras

cosas, el mejor esquema terapéutico o el pronóstico individual del paciente con infecciones por *Acinetobacter baumannii*. También, porque el conocimiento acerca de este tema motiva a los médicos a tener un adecuado uso de los antibióticos, e incentiva a que se promueva la prevención de la infección y el establecimiento de programas de contención del fenómeno.

Existen en el mundo algunos estudios que comparan los efectos de la resistencia sobre grupos de pacientes que presentan microorganismos resistentes, y los comparan con aquellos que son sensibles. Sin embargo, estos estudios utilizan grupos de microorganismos, o en otros, se analiza la infección por *Acinetobacter baumannii* dentro del contexto de una infección nosocomial. Estos estudios son de carácter retrospectivo. Sólo existe un estudio europeo que analiza exclusivamente la mortalidad entre dos cohortes de pacientes de una forma prospectiva.

En América Latina existen varios estudios sobre costos de infección nosocomial (ISO, NAV, NNOS, ITS, e ITU). Dichos estudios son de tipo retrospectivo, ya que no utilizan microorganismos como marcador y no utilizan costos indirectos de la atención. La mayoría de ellos utilizaron la metodología descrita por la OPS o modificaciones de la misma, y más del 50% de estos concluyen que existe una relación directa entre los costos y la infección nosocomial. Sin embargo, estos estudios dejan un vacío de información sobre efectos de la resistencia en la mortalidad y los costos. Por tanto, la OPS recomienda la realización de estudios prospectivos con metodologías más avanzadas (estudios de cohortes), y que incluyan en los análisis la perspectiva social con la inclusión de los costos indirectos.

En Colombia no se han publicado estudios que evidencien el efecto de la resistencia sobre los desenlaces. Actualmente, la Secretaría Distrital de Salud, en conjunto con el grupo GREBO realiza un estudio de impacto económico y clínico de la resistencia de varios microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* para Bogotá. No obstante, este estudio utiliza una metodología retrospectiva y no tiene en consideración los costos desde la perspectiva de la sociedad.

Todos —excepto un estudio publicado hasta el momento— son de carácter retrospectivo, así como presentan problemas metodológicos importantes, entre los que se puede evidenciar la facilidad de introducción de errores sistemáticos tanto en la selección de los grupos como al recoger la información. De igual forma, así como se desarrollan otro tipo de sesgos: (de memoria y del entrevistador), en ocasiones es difícil establecer la secuencia

temporal entre la exposición y la enfermedad, y no son un buen diseño para estudiar más de una enfermedad de forma simultánea. Por último, no permiten calcular la incidencia o prevalencia de la enfermedad.

Por otra parte, el presente estudio desarrolló un enfoque diferente y novedoso en comparación con estudios previamente descritos en la literatura. Es un estudio original e inédito, ya que se utilizó una metodología prospectiva (cohorte), y se tiene en consideración la mortalidad, los días de estancia y los costos directos e indirectos de la atención. Igualmente se analizó el efecto de la persistencia de los microorganismos en sangre y su efecto sobre los costos. Este tipo de estudios observacionales, son los que proveen la más rigurosa información en favor de la causalidad y del riesgo. Tienen la ventaja adicional de seguir el mismo sentido de la lógica del pensamiento clínico: (la exposición precede al desenlace). Permiten la cuantificación del riesgo: la relación entre tasa de incidencia de sujetos expuestos con relación a la de los no expuestos da origen al llamado riesgo relativo que permite establecer la magnitud de riesgo asociado a la exposición analizada.

Con la información generada por el presente estudio, se podrá llenar el vacío de conocimiento en el mundo en lo referente al costo directo e indirecto, y su relación con la presencia de uno más marcadores de resistencia. A su vez, se devela el efecto de la resistencia en pacientes de nuestros hospitales que presentan infecciones nosocomiales en las Unidades de cuidados Intensivos.

En Colombia es el primer estudio con este diseño para este tipo de patología infecciosa. Toda la información generada puede ser utilizada por los encargados de la toma de decisiones para realizar intervenciones más dirigidas, con el fin de controlar este tipo de patógenos. Igualmente, dado lo dispendioso y costoso que resulta un estudio de este tipo, el cual utiliza la metodología del micro costeo en una infección (la cual ocasiona alta frecuencia de uso del recurso hospitalario y no hospitalario), el presente estudio podría generar en Colombia un GDR con *Acinetobacter baumannii*. En economía de la salud, los GDR son grupos que sirven para clasificar a los pacientes del hospital sobre la base del diagnóstico y/o condición y otras variables en un pequeño número de grupos homogéneos, con el fin de poder analizar el egreso de estos pacientes del hospital. Dado que estos pacientes son de alto costo, serviría para ser considerado en los rubros presupuestales de las instituciones. Un importante aspecto relacionado con evaluación de los costes, es que los pacientes incluidos en el mismo GDR tienen costes similares (recursos - ISO).



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL.

Estimar la mortalidad y los costos directos e indirectos asociados a la resistencia antibiótica en cohortes de pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en Unidades de Cuidado Intensivo de Instituciones hospitalarias de tercer nivel en Bogotá. DC.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Estimar las diferencias en mortalidad a los 14 y 30 días entre los pacientes con infecciones nosocomiales de *Acinetobacter baumannii*, por microorganismos susceptibles y resistentes en Unidades de Cuidado Intensivo de Hospitales de tercer nivel en Bogotá. DC.
- Identificar los costos generados por las infecciones nosocomiales según el tipo o clasificación de las mismas.
- Conocer el exceso de costo atribuible a las infecciones intrahospitalarias por microorganismo resistentes para el caso del *Acinetobacter baumannii* en Unidades de Cuidado Intensivo de Hospitales de tercer nivel en Bogotá. DC.
- Estimar los costos adicionales en pacientes con aislamientos microbiológicos adicionales (persistencia de cultivos positivos).

---

## MARCO TEÓRICO

### 4. MARCO CONCEPTUAL Y REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DE *ACINETOBACTER BAUMANNII*.

En esta fase se presenta Marco Conceptual ampliado con énfasis en la revisión de estudios de carga de enfermedad, costos de infección intrahospitalaria, y estudios epidemiológicos, clínicos y económicos de la infección por *Acinetobacter baumannii*.

#### 4.1. IDENTIFICACIÓN Y TAXONOMÍA

Las bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter baumannii* son bacilos o cocobacilos gram negativos, en la mayoría de ocasiones dispuestos en parejas; no fermentan la glucosa y son aerobios estrictos, inmóviles, catalasa positivos y oxidasa negativos. Crecen bien en todos los medios de cultivo de rutina, siendo su temperatura óptima de crecimiento de 33 a 35° C (58).

Los miembros del género *Acinetobacter baumannii* han sufrido una gran cantidad de cambios taxonómicos a lo largo de la historia, lo cual ha impedido su estudio adecuado. La última definición taxonómica de *Acinetobacter baumannii* corresponde a Bouvet y Grimont e incluye 17 genoespecies, siendo *Acinetobacter baumannii* la más frecuentemente aislada y con mayor importancia clínica (59).

Según la utilización de 6 fuentes de carbono (levulinato, citraconato, L-fenilacetato, L-fenilalanina, 4-hidroxibenzoato y L-tartrato), se han definido 19 biotipos de *Acinetobacter baumannii*. La capacidad de crecer a 44° C podría ser una característica distintiva entre *Acinetobacter baumannii* y las otras genoespecies, aunque recientemente se ha comprobado que un elevado porcentaje de cepas pertenecientes a la genoespecie 13, también pueden crecer a esta temperatura. Por ello, Gerner-Smidt ha sugerido que estos cuatro grupos podían ser referidos como complejo *A. calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii*, y que el ribotipado sería un buen método para diferenciar estas genoespecies (60).

## 4.2. EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Debido a la simplicidad en sus requerimientos de crecimiento y a la capacidad para usar una gran variedad de fuentes de carbono a través de diversas vías metabólicas, *Acinetobacter baumannii* puede ser hallado en múltiples medios animados e inanimados. Así, puede ser aislado en material hospitalario, como aparatos de ventilación mecánica, catéteres, líquido de diálisis peritoneal y una amplia variedad de instrumentos (61,62). Además, *Acinetobacter baumannii* puede formar parte de la flora normal de la piel de los adultos sanos (especialmente las manos), y puede colonizar la cavidad oral, faringe e intestino, constituyendo éstos unos reservorios epidemiológicos muy importantes en brotes nosocomiales (58).

En los últimos años hemos asistido a un importante incremento de las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*, siendo responsable de infecciones graves como sepsis, neumonía y meningitis. No es infrecuente que algunas de estas infecciones nosocomiales aparezcan en forma de brotes (63,64). Las unidades más afectadas son las de cuidados intensivos y quemados, donde el uso masivo de antibióticos puede seleccionar la aparición de cepas multirresistentes (65,66).

## 4.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia a múltiples antibióticos es habitual en este microorganismo; este hecho lleva consigo dificultades para realizar un tratamiento adecuado, lo cual contribuye a aumentar la potencial gravedad de la infección. *Acinetobacter baumannii* es, de manera significativa, la especie de *Acinetobacter* más resistente a los antibióticos. Cada vez es más frecuente encontrar una resistencia combinada a todos los b-lactámicos, a todos los aminoglucósidos y a las quinolonas.

La resistencia a los b-lactámicos es debida a la presencia de diferentes b-lactamasas: TEM-1, TEM-2, CARB-5, cefalosporinasas de pl 8,5 y ceftazidimasas(67). El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos obedece a la producción de enzimas inactivantes, siendo amoniglucósido-3-fosfotransferasa VI la más frecuentemente hallada, ya que inactiva la amikacina. Recientemente, se ha comprobado que la resistencia a las quinolonas es debida a mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* (68). En los últimos brotes epidémicos no es raro encontrar cepas resistentes al imipenem. Dicha resistencia viene dada por una disminución

de la permeabilidad de la membrana externa, una alteración de las PBPs y por la producción de una carbapenemasa (69,70).

#### 4.4. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN

La identidad entre dos microorganismos se intenta establecer, en primer lugar, por métodos de tipificación fenotípicos: biotipo, serotipo, sensibilidad a las bacteriocinas y a los antibióticos y análisis electroforético de proteínas, etc. (71). Algunos de estos métodos, como el biotipo y la sensibilidad antibiótica son útiles, pero no tienen un poder de discriminación elevado. Otros sólo pueden ser realizados en laboratorios de referencia y son siempre insuficientes como prueba irrefutable de la identidad de dos microorganismos (65). Por ello se hace necesaria la utilización de técnicas de biología molecular, en concreto aquellas que estudian el ADN genómico de *Acinetobacter baumannii*. Aunque no hay un método aceptado universalmente para el tipado epidemiológico de las epidemias de *A. baumannii*, las técnicas que presentan un poder de discriminación más elevado y una buena reproducibilidad, son el estudio del ADN cromosómico digerido con enzimas de restricción de baja frecuencia de corte y sometido a electroforesis en campo pulsante (72), y la reacción en cadena de la polimerasa utilizando como iniciadores secuencias palindrómicas repetitivas extragénicas, reacción en cadena de la polimerasa (PCR-REP) (73).

#### 4.5. PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

La determinación de la susceptibilidad precisa es crucial para una selección adecuada de la terapia antimicrobiana. La mayoría de los laboratorios clínicos se basan en una o más pruebas de susceptibilidad antimicrobiana estándar; por lo general la prueba de difusión en disco, la determinación de la CIM por sistemas automatizados comerciales, o las realizadas por difusión en agar (por ejemplo, E-test<sup>®</sup>, AB biodisk, Solna, Suecia). Ya que el caldo de micro dilución es demasiado complicado para el uso rutinario, los resultados deben ser interpretados de acuerdo a los puntos de corte designado específicamente para *Acinetobacter spp.*, como los emitidos por el "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (74).

En general, estos métodos son los utilizados para la identificación de los resultados de resistencia bacteriana, pero existen varias limitaciones que deben tenerse en cuenta.

La determinación del CIM para la Colistina exige un método diferente debido a los malos resultados de la prueba de difusión en disco (75). La utilización del E-test para la colistina es una alternativa razonable a la dilución de caldo, aunque la tasa de concordancia es subóptima en algunos valores de CIM (76). Debe tenerse en cuenta los ensayos in vitro que utiliza la colistina sulfato, mientras que la colistimetato de sodio es la droga activa generalmente administrada sistémicamente. Por lo tanto, la correlación entre las Pruebas de Susceptibilidad Estándar (PSE) y el resultado clínico es algo teórica.

Los puntos de corte formulados por el CLSI para tigeciclina aún no han sido descritos por dicho instituto y, por lo tanto, las recomendaciones del fabricante. Como alternativa, recientemente los puntos de corte publicados por el Comité Europeo de estándares, pueden ser seguidos (77).

Los puntos de corte con la prueba de difusión de disco para la tigeciclina también se han propuesto (78). La tetraciclina no es un buen sustituto como marcador de resistencia de familia (74) y, por tanto, la susceptibilidad a minociclina debe probarse específicamente contra *Acinetobacter* resistentes a la tetraciclina, ya que los fenotipos sensibles a minociclina son comunes.

Algunos aislados de *Acinetobacter* pueden presentar hetero-resistencia a los carbapenémicos, pudiendo dar lugar a falsos susceptibles cuando se realiza las pruebas de susceptibilidad automatizadas. Una señal para sospecharla es la presencia de CIM alto, aunque esté en la gama de susceptible. Cuando se realiza la prueba del e-test, en muchas ocasiones se revela la presencia de sub-poblaciones resistentes, similares a los descritos en otros estudios (79). Se ha descrito la hetero-resistencia con colistina también, pero su impacto sobre la eficacia aún no ha sido establecida (80).

Los métodos automatizados auxiliares también requieren pruebas manuales para *Acinetobacter spp*, por ejemplo, el sistema VITEK<sup>®</sup> -2 no incluye la colistina o minociclina en ciertas tarjetas de PSE, por lo que estos agentes deben ser probados manualmente. Además, los resultados de antimicrobianos específicos requieren validación manual, como la no susceptibilidad al Imipenem, debido a las altas tasas de falsas resistencia (81). Lo anterior se presenta igualmente con la amikacina, entre los rangos de 16-32 microgramos/ml. Estas pruebas auxiliares que requieren tanto de difusión en disco y el e-test<sup>®</sup>, pueden ser combinadas en un solo plato de agar, una característica que puede ser

conveniente para que los laboratorios procesen un gran número de *Acinetobacter spp* (79), (82,82), (86).

Otros métodos pueden ser considerados en situaciones especiales en que se justifica la terapia individualizada, pero estas raras veces son apoyadas por pruebas. Estos métodos incluyen la determinación de la concentración bactericida mínima (CBM), los títulos bactericidas en el suero y los test de sinergia. Hay poca experiencia clínica en la aplicación de la evaluación del CBM en la infección por *Acinetobacter spp*.

La búsqueda de mecanismos de resistencia genética es, por supuesto, no llevada a cabo rutinariamente en los laboratorios no especializados. La presencia de Metallo β-lactamasas (MBLs), pueden ser simplemente establecidas sobre la base de su inhibición por EDTA, utilizando una tira de e-test<sup>®</sup> que mide el CIM para imipenem con y sin EDTA (83). Sin embargo, este método puede producir falsos resultados positivos en MBL-negativo-positivo cepas CHO, con resistencia fenotípica carbapenem (84). Los medios de agar selectivos especializados que contienen carbapenémicos, favorecen el crecimiento, preferentemente de cepas resistentes a carbapenémicos (85). Además, algunos fenotipos se correlacionan bien con la resistencia genotípica, y pueden utilizarse como marcadores, como las pruebas de resistencia a ceftazidima, que pueden predecir la presencia de TEM-1, y la resistencia a gentamicina y co-trimoxazol, que pueden predecir la presencia del gen integrasa 1 (86); o sinergia en disco con EDTA, que se correlacionan con expresión de MBL (87). El análisis molecular de ciertas cepas puede revelar la presencia de un gen de resistencia fenotípica, pero no la resistencia. La importancia clínica de tales hallazgos es desconocida.

#### 4.6. TRATAMIENTO

El principal problema que presenta *A. baumannii* es su multirresistencia (63). Existe una relación directa entre el consumo de ciertos agentes antibacterianos en determinadas áreas del hospital (como unidades de cuidados intensivos), y el incremento de la resistencia a dichos antibióticos en las cepas de *Acinetobacter baumannii* que se encuentran en dichas áreas (88). Actualmente, el tratamiento de elección en la mayor parte de los hospitales es el imipenem, aunque hay que resaltar de nuevo que se han descrito diversos brotes epidémicos ocasionados por cepas de *A. baumannii* resistentes a ese compuesto (89-91). Ante esta situación, la disponibilidad antibiótica es mínima. Las alternativas en este caso

serían ampicilina-sulbactam (92), o combinaciones de imipenem más amikacina, imipenem más tobramicina, ampicilina-sulbactam más tobramicina, ampicilina-sulbactam más amikacina, y ticarcilina-clavulánico más tobramicina (93).

Un nuevo grupo de carbapenémicos, doripenem, parece tener eficacia comparable a imipenem/cilastatina y meropenem (94). Igualmente, un nuevo grupo de penémicos orales, faropenem, está disponible en EE.UU., pero no es aprobado por la FDA; sin embargo este fármaco muestra pobre actividad contra bacilos gram negativos no fermentadores (95).

Hasta la última década, la resistencia a carbapenémicos fue rara entre los aislamientos de *Acinetobacter spp*, aislados en todo el mundo (96), pero las tasas de resistencia a carbapenémicos están creciendo alarmantemente (97).

Los aislamientos microbiológicos, comúnmente muestran tasas similares de susceptibilidad a imipenem y meropenem. Ocasionalmente se pueden observar discrepancias en las concentraciones inhibitoria mínima (CIM) in Vitro, entre estos agentes, pero éstos no implican, necesariamente discrepancias categóricas. Se pueden observar discrepancias en determinados lugares geográficos en donde se observa que el imipenem puede tener valores mayores o menores del CIM con relación al Meropenem (98,99). Si bien el impacto clínico de estas discrepancias se considera todavía no claro, hay informes anecdóticos de los pacientes de muerte secundaria por la terapia inadecuada causada por resultados de susceptibilidad discordantes (100).

#### 4.6.1. SUSCEPTIBILIDAD DEL *ACINETOBACTER BAUMANNII* POR FAMILIA ANTIMICROBIANA.

- **INHIBIDORES DE BETALACTAMASA:**

De los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, el sulbactam es el más eficaz y es el agente más estudiado en el contexto de la infección por *Acinetobacter baumannii*. El sulbactam comparte muchas similitudes farmacológicas con las aminopenicilinas, y ejerce directamente su actividad bacteriostática contra el *Acinetobacter spp* a través de la unión a PBP2. Se ha administrado la ampicilina/sulbactam en una razón de 2:1. El sulbactam puro no está disponible en muchos países, aunque los dos agentes no son sinérgicos (101). Idealmente, la dosis de sulbactam debe ser de 1 g cada 3-4 horas (que corresponde con una

dosis diaria de ampicilina de hasta 24 g). El sulbactam, solo o en combinación, muestra una actividad significativa en contra de ambos: el *A. baumannii*, así como especies genomo-3 (102). Los datos experimentales también apoyan el papel del sulbactam en el tratamiento de la infección por *Acinetobacter spp.* El sulbactam ha demostrado mayor eficacia que el imipenem en un ratón con un modelo de neumonía con cepas susceptibles, pero era inferior a imipenem en un conejo con un modelo de endocarditis con cepas no susceptibles (103). Estos resultados experimentales deben interpretarse con cautela, habida cuenta de las diferencias significativas en la farmacocinética del imipenem en ratones en comparación con los seres humanos.

La mayoría de los datos sobre la terapia con sulbactam en los seres humanos proceden de los análisis retrospectivos o series de casos. Las tasas de curación son del 80-90%, y han sido reportados por varios autores en pacientes bacterémicos y no bacterémicos (101,104,105). Se ha informado que la ampicilina/sulbactam tiene una eficacia similar a la de imipenem/cilastatina (106,107). De 94 pacientes con Infección bacterémica nosocomial por *Acinetobacter spp.*, 33 presentaron cepas resistentes a carbapenémicos y fueron tratados con ampicilina/sulbactam, presentando tasas de mortalidad casi idéntica a 38 pacientes infectados con cepas sensibles y tratados con terapia estándar adecuada (42% vs 40%). Además, ampicilina/sulbactam se asoció con una reducción de la mortalidad entre los pacientes con alta puntuación en APACHE II (108).

En otro estudio, de 40 pacientes con diferentes tipos de infecciones causadas por cepas resistentes a carbapenémicos, el 67,5% se han mejorado o curado con ampicilina/sulbactam (incluso a dosis relativamente bajas) (109).

Otra preparación que tiene sulbactam existe en varios países: la cefoperazona/sulbactam (a pesar de la sensibilidad in vitro de muchas cepas multiresistentes), aunque los datos clínicos de esta combinación son limitados (110).

- **POLIMIXINAS:**

Dos compuestos de Polimixina se han utilizado contra el *Acinetobacter baumannii multiresistente*: polimixina B y polimixina E (colistina). La colistina es más ampliamente utilizada y está disponible en dos formas: colistina sulfato, que se administra por vía oral o tópica, y la colistina metan sulfato (o colistimetato de sodio), que es administrado sistémicamente. Esta última preparación es menos potente y menos tóxica. La colistina es un lipopeptido catiónico que actúa por la interacción con las moléculas lipopolisacáridas



aniónicas de la membrana celular bacteriana, lo que daría lugar a un aumento de la permeabilidad de las membranas (111).

La dosis intravenosa de colistina varía dependiendo del lugar geográfico donde se use. En los EE.UU., la colistina de 1 mg equivale a 12 500 UI de colistimetato, 30 000 UI de colistina base, y una normalización de los regímenes de dosis ha sido publicado recientemente (112). En los EE.UU., el régimen de dosis de administración del compuesto es de 2.5-5 mg / kg / día de colistina base, de dos a cuatro dosis divididas (75 000-150 000 UI / kg / día), mientras que la dosis recomendada en el Reino Unido es de 4-6 mg / kg / día, dividido en tres dosis para adultos con  $\leq$  60 kg de peso corporal (50 000 -75 000 UI / kg / día), y 80-160 mg (1-2 millones de UI), cada 8 horas para los adultos que pesen  $>$  60 kg (113). La administración de dosis más alta (3 000.000 UI cada 8 horas) también se ha informado (114). La actividad bactericida de la colistina es dependiente de la concentración; por lo tanto, la administración de grandes dosis en intervalos menos frecuentes puede ser favorable (111). La colistina en infusión continua ha sido reportada anecdóticamente también (115), y es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

La Colistina había sido abandonada hace años a causa de las altas tasas de nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Desde su reactivación en el último decenio, ha sido ampliamente utilizada contra las infecciones producidas por *Acinetobacter spp*; sin embargo, la mayoría de los datos disponibles son en gran parte no controlados y heterogéneos y, por tanto, su eficacia es difícil de calcular, sobre todo si se le da como tratamiento de rescate después de que tratamiento estándar ha fracasado. Sorprendentemente, los datos recientes sugieren que la incidencia de nefrotoxicidad y su magnitud es mucho menor de la que se informó anteriormente, e incluso, los cursos terapéuticos prolongados se asocian con el aumento no significativo de la creatinina sérica sin franca disfunción renal (116). Esta cuestión ha sido recientemente objeto de revisión sistemática (117), la cual puso de manifiesto que mientras los mayores estudios han reportado tasas de nefrotoxicidad del 20-30% (e incluso tan alta como 50%), dosis más altas de la colistina se administraron en comparación con los utilizados hoy en día. Se ha observado que otros factores como el uso de aminoglucósidos o disfunción renal preexistente no se han controlado en los estudios evaluados. La nefrotoxicidad producida se correlaciona bien con la dosis acumulada colistina (118). Menos datos de toxicidad renal se dispone para polimixina B, pero una incidencia de insuficiencia renal del 15% ha sido reportada (119).

La resistencia a la colistina puede implicar mutaciones o mecanismos de adaptación que afectan tanto a la colistina y polimixina B. Estos pueden incluir alteraciones de la membrana

externa (disminución de los niveles de lipopolisacárido, reducción de contenido en cationes o proteínas específicas), o incluso las bombas de eflujo. Sin embargo, la resistencia enzimática no ha sido reportada (113).

- **TETRACICLINAS Y GLYCILICLINAS:**

La resistencia a la tetraciclina es común entre *Acinetobacter spp* Multiresistente. La resistencia a la tetraciclina es mediada por los genes como el Tet (A) o Tet (B), que codifican las bombas de eflujo específicos. Este último también afecta a la minociclina, y por lo tanto, cepas Tet (B)-positivas pueden demostrar resistencia a la tetraciclina y resistencia intermedia a la minociclina en *Acinetobacter baumannii* (120). Los aislamientos resistentes a tetraciclina y sensibles a la minociclina no son infrecuentes. Altas tasas de susceptibilidad a la minociclina se han registrado en *Acinetobacter spp*, incluso cuando la tasa de resistencia a carbapenem es sustancial. A pesar de que la sensibilidad a la minociclina se ha evaluado en muchos estudios in vitro, los datos sobre su eficacia in vivo son casi inexistentes.

La Tigeciclina es un nuevo agente glyciliclina (derivado de la tetraciclina), recientemente aprobado para su uso. Similar a la tetraciclina, la tigeciclina es un agente bacteriostático que interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas a través de ribosómicos vinculante y, consecuentemente, presenta en función del tiempo una actividad bactericida. La Tigeciclina se elimina a través de excreción biliar y no es necesario ajustar la dosis con insuficiencia renal. En particular, la tigeciclina tiene un excelente perfil de seguridad (108,121,122).

Los factores determinantes de la resistencia a la tetraciclina no son capaces de inhibir a la tigeciclina, y la resistencia natural a la tigeciclina no es habitual. No obstante, varias bombas de eflujo multimedicamentosa han demostrado que reducen la susceptibilidad a la tigeciclina (123).

La Tigeciclina tiene un amplio espectro de actividad y tiene bajo valores de CIM (<2 mg / ml) para casi todos los *Acinetobacter spp* estudiados hasta la fecha (124).

La susceptibilidad a Tigeciclina también se ha demostrado en cepas resistentes a polimixina (125). Las cepas resistentes a la tigeciclina ya se han descrito, aunque su prevalencia es todavía baja (126). La resistencia ha sido recientemente demostrada en el 6%, en una colección de cepas europeas y americanas (127). Es interesante señalar que la tasa de resistencia a imipenem entre estas últimas cepas fue sólo el 3%.

Datos en el contexto del *Acinetobacter Multiresistente (MDR)* son limitados. La Tigeciclina se ha utilizado en el tratamiento de la infección severa por *Acinetobacter MDR* después del fracaso de la terapia combinada con meropenem y colistina (128).

- **FLUOROQUINOLONAS**

Las fluoroquinolonas son agentes importantes en el tratamiento de la infección por Gram-negativos. En este grupo, está la levofloxacina (el L-isómero de la ofloxacina), y se ha demostrado un rendimiento inferior en comparación con la CIM y el ciprofloxacino, ofloxacina contra *Acinetobacter spp*. La levofloxacina ha mostrado una amplia gama CIM contra *Acinetobacter baumannii* (0.06-0.64 mg / ml), con una diferencia sustancial cuando varía la CIM entre cepas ácido nalidíxico sensibles y resistentes (129).

En general, las tasas de resistencia a la Ciprofloxacina y la levofloxacina, entre aislamientos clínicos de *Acinetobacter spp*, son alrededor del 50% (130). La selección in vitro de la resistencia a las fluoroquinolonas se ha demostrado con el aumento de las mutaciones del *Acinetobacter spp*, pero este fenómeno es impedido cuando se combinan las fluoroquinolonas con  $\beta$ -lactámicos y aminoglucósidos (130). Varias otras fluoroquinolonas, como gemifloxacina (131) y clinafloxacina o gatifloxacina(132), se ha demostrado que han mejorado la actividad contra *Acinetobacter spp* in vitro en comparación con los miembros más antiguos de esta clase.

Los datos sobre la eficacia clínica de las fluoroquinolonas en *Acinetobacter spp*, de infección asociada al cuidado de la salud son escasos. Además, ocasionalmente, las cepas MDR presentan un fenotipo con sensibilidad a levofloxacina y resistencia a la ciprofloxacina, aunque las implicaciones clínicas de esta discrepancia son desconocidas, puede representar un mecanismo pre-existente de la resistencia que eventualmente conducirá al fracaso terapéutico con fluoroquinolonas.

- **TERAPIA ANTIMICROBIANA COMBINADA.**

La importancia de la terapia combinada ha sido ampliamente demostrada para bacilos gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* (especialmente en la infección del torrente sanguíneo o neutropenia febril), pero no se ha prestado mucha atención en relación con *Acinetobacter baumannii*. La terapia de combinación de cepas sensibles se dirige a mejorar el resultado (en relación a la monoterapia) a través de un efecto sinérgico. Otros objetivos secundarios de la terapia de combinación son la prevención de efectos

adversos por la reducción de dosis de fármacos y la prevención de la aparición de resistencias durante el tratamiento (133). En el establecimiento de cepas PR, la terapia de combinación tiene por objeto la producción de aditivos o sub-efectos aditivos, como la mejora del efecto de un agente inactivo por otro fármaco. La aparición de cepas de *Acinetobacter PR* ha impulsado el estudio de diferentes combinaciones de antibióticos, más comúnmente en los estudios in vitro o modelos experimentales, mientras que la experiencia clínica con la terapia de combinación es muy limitada.

Varias combinaciones de fármacos han sido probados contra *Acinetobacter spp*, como son la colistina, carbapenémicos, rifampicina, azitromicina, las fluoroquinolonas y sulbactam, que pueden tener efectos sinérgicos, así como posibles derivaciones tales como el aumento de la actividad  $\beta$ -lactámicos, conforme al resultado del efecto de la colistina en la membrana de la célula; pero los mecanismos específicos no han sido aclarados en la mayoría de combinaciones de fármacos.

Los dos métodos más comunes para evaluar los efectos sinérgicos son: el método de microdilución de tablero de ajedrez (checkerboard test), y el ensayo de mortalidad contra tiempo (time-kill assay). En los estudios de sinergia en tablero de ajedrez, el índice de la concentración inhibitoria fraccional (FICI), se calcula como la suma de la FIC (Concentración Inhibitoria Fraccional) de cada medicamento.

La FIC es igual a la CIM de un determinado antibiótico, en una combinación de antibióticos, dividido por la CIM del mismo antibiótico. Un  $FICI < 0,5$  representa la sinergia, la  $FICI = 1$  es un efecto aditivo y  $FICI > 4$  indica el antagonismo. Un  $0,5 < FICI < 1$  se considera como la sinergia parcial por algunos autores y como un efecto aditivo por otros, mientras que  $1 < FICI < 4$  puede considerarse indiferente.

Los estudios clásicos, utilizando la técnica de la microdilución en tablero de ajedrez, implica el uso de una placa estándar que contiene distintas concentraciones de cada uno de los dos antimicrobianos probados (ejes X e Y) y sus combinaciones, produciendo una matriz en tablero de ajedrez.

En estudios de triple sinergia, el mismo método se emplea con la salvedad de que la placa de microdilución se repite en caso necesario, cada vez con una concentración distinta de un tercer antimicrobianos (eje z), creando así una matriz tridimensional.

Con los ensayos de mortalidad contra tiempo (time-kill assay), la sinergia se define generalmente como una disminución de al menos  $2 \log_{10}$  en la viabilidad del conteo a las 24

horas, con una combinación de antibióticos, en comparación con el conteo del antibiótico por sí solo. Estos ensayos también pueden emplear dos o más antimicrobianos. Las discrepancias entre los dos métodos, a menudo se producen y el acuerdo depende del método de interpretación de los resultados del tablero de ajedrez (134). La sinergia también puede ser probada usando la técnica del E-test®.

A pesar de estas limitaciones, la combinación de fármacos que ha sido previamente demostrada, produce sinergia razonable frente a las cepas MDR o PR. Además, los estudios de sinergia pueden ayudar en la eliminación de la administración de combinaciones que han indicado producir efectos antagónicos. La normalización de los estudios de sinergia in Vitro, cuyo fin es establecer una mejor correlación clínica está, sin duda, justificada.

- **MEDIDAS COADYUVANTES CIRUGÍA**

Similares a las infecciones causadas por otras bacterias, los antibióticos solos pueden no ser siempre suficientes para el tratamiento de la infección por *Acinetobacter spp*, y las intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias para lograr un mejor control. Esto es especialmente cierto en el caso de situaciones como Infección del sistema nervioso central con ventriculitis, mediastinitis o infección de la herida esternal profunda tras la cirugía a corazón abierto, empiema torácico, infección de heridas traumáticas o implantes ortopédicos, o en el caso de la peritonitis terciaria. Comúnmente, las intervenciones quirúrgicas pueden ser abiertas o drenaje percutáneo de colecciones líquidas o abscesos, aunque definitivamente los procedimientos quirúrgicos pueden ser necesarios para la resolución de patologías subyacentes. No hay datos sobre el manejo quirúrgico de la infección por *Acinetobacter baumannii* en concreto, y los médicos deben obtener una consulta quirúrgica en las circunstancias adecuadas, basadas en los juicios clínicos.

- **NUEVOS ANTI INFECCIOSOS:**

Aunque el *Acinetobacter spp* parece haber agotado el actual arsenal antimicrobiano, el desarrollo de nuevos compuestos antibacterianos todavía tiene algunas promesas.

Péptidos antimicrobianos han ganado mucho interés en los últimos años, aunque sólo unos pocos se han experimentado in vivo. Algunos informes anecdóticos han demostrado una mayor actividad in vitro de péptidos sintéticos contra *Acinetobacter baumannii*. Por ejemplo, rBPI21 (Proteína recombinante humana bactericida con dominio N-terminal) y cecropin P1 (un péptido antibacteriano porcino), han mostrado gran eficacia in vitro contra las cepas resistentes a polimixina (135). Además, un péptido cecropin A-melitin híbrido,

también ha demostrado buena eficacia *in vitro* contra *Acinetobacter spp* susceptible a polimixina, e incluso se observan más ventajas farmacodinámicas frente a polimixina B (136). Varios datos a través de derivados de este péptido antimicrobiano, han dado resultados prometedores *in vitro* contra cepas resistentes a la colistina (137), pero la experiencia clínica con estos compuestos es limitada. Otros nuevos compuestos antibacterianos de interés para el *Acinetobacter spp* pueden ser los inhibidores de enzimas de la biosíntesis de ácidos grasos (Fab I y K), o incluso bacteriófagos (138). Estos agentes no han alcanzado aún una importancia industrial como antimicrobianos.

- **PREVENCIÓN**

La Prevención de la infección nosocomial contra el *Acinetobacter spp* MDR es, por supuesto, no es menos importante que el tratamiento adecuado de la infección establecida con el microorganismo. Modalidades preventivas pueden incluir el uso prudente de antimicrobianos como el control de la infección meticulosa, con énfasis en la higiene de las manos y la limpieza del medio ambiente; la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), la infección de sitio operatorio, la infección relacionada con el catéter central y periférico a través de la práctica clínica adecuada, la profilaxis antimicrobiana, y la descontaminación de la piel o las mucosas.

#### 4.7. SÍNDROMES ESPECÍFICOS.

- **MENINGITIS NOSOCOMIAL**

Los *Acinetobacter spp* están cada vez más implicados en las meningitis nosocomiales y en infecciones relacionadas con derivaciones ventrículo peritoneales. Hace una década, las cepas que causan meningitis eran susceptibles de manera uniforme a carbapenem (139), o los carbapenem mostraban muy bajos índices de resistencia (140). En tales casos, altas dosis de meropenem, se convirtieron en el estándar de atención, tanto en la terapia empírica como en la terapia definitiva para meningitis. Sin embargo, las tasas de resistencia han ido en aumento. El *Acinetobacter spp* representó 29 de 35 casos de meningitis en un hospital durante un período de 8 años y casi la mitad de los aislados fueron resistentes a carbapenem (141). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, los brotes de meningitis también se han producido (142).

Existe una experiencia limitada con sulbactam en Meningitis por *Acinetobacter baumannii*, y los informes publicados pueden sufrir de un sesgo de publicación; es decir, resultados positivos con frecuencia son publicados, mientras que los resultados negativos no. Siete de

ocho pacientes con meningitis nosocomial reportados por (Jiménez-Mejía et al (143), estaban infectados con cepas resistentes a carbapenem, y la terapia sulbactam (1 g cada 6 horas) resultó como curación en la mayoría de ellos. Otro caso de infección de la derivación asociado a ventriculitis se curó con sulbactam 300 mg / kg / día, aunque la vía de administración no se ha especificado (144).

La infección meníngea por *Acinetobacter* también se ha tratado con éxito con colistina. La colistina Metan-sulfonato intravenosa (5 mg / kg / día) resultó en la curación de un caso en el líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones de colistina fueron aproximadamente el 25% de las concentraciones séricas (145). En una reciente revisión de la literatura, de 14 pacientes con meningitis por *Acinetobacter MDR* tratados de forma intravenosa, intratecal, intraventricular o vía intravenosa más intratecal con colistina, ha documentado una tasa de curación del 93% (146). La colistina puede darse a través de las rutas intratecal o intraventricular en dosis de 125 000-500 000 UI / día.

- **NEUMONÍA NOSOCOMIAL O ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD.**

*Los Acinetobacter spp* son una causa importante de VAP y están asociados con las tasas de mortalidad de hasta un 50-70% (147). El impacto de la VAP por *Acinetobacter baumannii* en el paciente está muy lejos de ser claro (148). Los datos actuales sugieren que el factor de riesgo más importante para VAP por *Acinetobacter baumannii* es el empleo de antimicrobianos, y que el resultado de esta condición es similar a la causada por VAP con otras bacterias Gram-negativas (149).

El tratamiento de VAP por *Acinetobacter* se ha visto influido por datos experimentales. En un modelo animal de neumonía, la combinación de imipenem con amikacina, fue inferior a imipenem solo, cuando se probó contra cepas sensibles a carbapenem o amikacina, resistentes a carbapenem, a pesar de una primera demostración de sinergia in Vitro (150). La combinación de imipenem y aminoglucósidos en otro modelo animal dio resultados positivos (151).

De igual manera un modelo de ratón evalúa el papel del sulbactam solo, o en combinación con la neumonía (152). Las mejores tasas de supervivencia se obtuvieron con un ticarcilina / ácido clavulánico y sulbactam en presencia de una cepa productora de cefalosporinasa; y sulbactam más rifampicina contra cepas MDR cepas. La monoterapia con colistina ha sido evaluada experimentalmente y se encontró que era inferior a imipenem o sulbactam, incluso con cepas no sensibles a este último (153).

El tratamiento con sulbactam para VAP incluyendo cepas resistentes a carbapenem, se estudió en 14 pacientes cuyos resultados son similares, comparados en 63 pacientes con VAP, tratados con Carbapenem en cepas con sensibilidad a este agente (154).

El sulbactam también puede ser administrado en pacientes con asistencia respiratoria mecánica a través de aerosoles. En un estudio controlado aleatoriamente empleando sulbactam aerolizado (3 g cada 8 horas), combinado con sulbactam intravenosa (3 g cada 8 horas), se encontró una disminución significativa en el número de colonias de *Acinetobacter baumannii*, en las secreciones bronquiales en comparación con la terapia intravenosa sola (155). Sin embargo, la importancia clínica de esta observación no es clara. El tratamiento con colistina en VAP causados por cepas resistentes a carbapenem, produjo una eficacia similar a la terapia con imipenem/cilastatina con cepas sensibles (156).

Ambos grupos de tratamiento tuvieron tasas de curación del 57%. Las tasas de mortalidad hospitalaria están entre 62-64%, y la mortalidad relacionada con la VAP de 36-38%. Otro estudio analizó un grupo heterogéneo de pacientes infectados con *Acinetobacter spp*, la mayoría de los cuales habían tenido VAP. La curación clínica y las tasas de mortalidad fueron similares para los pacientes tratados con colistina, así como de otros antibióticos (principalmente carbapenémicos) (157). Resultados similares han sido reportados por otros estudios (114), junto a tasas de curación menores (158).

La colistina y la rifampicina han demostrado, tanto in vitro como in vivo, sinergia contra *Acinetobacter spp* en modelos experimentales, como en el modelo de infección de muslo en rata neutropénica (159). Esta combinación fue investigada en el tratamiento de 14 pacientes con VAP causados por cepas resistentes a carbapenem colistina intravenosa (2.000.000 UI cada 8 horas), y la rifampicina (600 mg / día) se administró a todos ellos. El sulbactam se administró a cinco infectados por cepas sensibles-sulbactam. A pesar de una alta tasa de mortalidad (por distintas causas), el régimen combinado provocó el aclaramiento microbiológico de la infección en nueve pacientes. En otro estudio, 26 pacientes infectados con cepas multi-resistentes (MDR) (sensibles sólo a la colistina, 19 de los cuales tuvieron VAP), fueron tratados con una combinación de rifampicina y colistina, y todos ellos tuvieron un resultado favorable (160). En particular, las VAP no bacterémicas fueron tratadas con colistina en aerosol (1 000. 000 UI cada 8 horas) y rifampicina intravenosa (10 mg / kg cada 12 horas), mientras que nueve pacientes bacterémicos (incluidos tres con VAP) recibieron la colistina intravenosa (2.000.000 UI cada 8 horas) más rifampicina.



La colistina también puede ser administrada por inhalación. La dosis de colistina en aerosol puede oscilar entre 500.000 UI cada 12 horas y 2 000.000 UI cada 8 horas.

En el tratamiento de la VAP con colistina nebulizada durante 14 días, se informó recientemente una pequeña serie de casos, con una notable tasa de respuesta (161). La colistina intravenosa no se co-administró, aunque otros agentes antimicrobianos fueron administrados de forma parenteral, pero las cepas eran resistentes a ellos. En otra serie, siete pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* pulmonar (en su mayoría VAP) fueron tratados con colistina aerolizada y conexas colistina intravenosa y/o otros antimicrobianos, lo que resultó. Aunque la mayoría de los informes se han centrado en la colistina, los últimos datos sobre la polimixina B se han ido acumulando. En una serie de casos la participación de 16 pacientes críticos con neumonía nosocomial por *Acinetobacter baumannii*, fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Los aislamientos fueron resistentes a carbapenem en 13 pacientes y resistentes a todos los antibióticos, excepto a la polimixina B en 7 pacientes. La susceptibilidad a polimixina fue informada en el 100%, pero sólo se utilizó la prueba de difusión en disco para la determinación de la susceptibilidad. Los pacientes fueron tratados con polimixina B por vía intravenosa y/o aerolizada.

Puesto que en este estudio también se analizaron los casos de infección por *P. aeruginosa*, la eficacia de la polimixina B para *Acinetobacter baumannii* sólo es difícil de extraer, pero parece que alrededor de dos tercios de los casos clínicamente mejoraron con la terapia con polimixina B (162).

Hay muy pocos datos sobre la terapia con tetraciclina contra VAP por *Acinetobacter baumannii*. En una serie de casos de VAP causada por cepas resistentes a carbapenem, la terapia con minociclina o doxiciclina tuvo un éxito en seis de siete casos (6/7). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes recibieron antibióticos adicionales; sin embargo los aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* eran resistentes, pero in vivo la sinergia no se evaluó, haciendo que el efecto neto de la tetraciclina sea difícil de estimar.

- **PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO**

La incidencia de las infecciones causadas por *Acinetobacter spp MDR* seguirá aumentando, lo que lleva a la propagación de cepas MDR y PR a prácticamente todos los grandes hospitales de todo el mundo, causando millones de infecciones. Las cepas PR y MDR se encontrarán más frecuentemente, y aun así el uso de medicamentos antibióticos para este tipo de aislamientos, estará cada vez más escaso. La Tigeciclina se ha introducido recientemente y puede ser una adición importante al actual arsenal en contra de estas cepas resistentes, Sin embargo, ninguna nueva clase de antibióticos con actividad contra *Acinetobacter spp MDR* estará disponible en un futuro próximo, lo que hace de suma importancia el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. También es esencial para explorar las opciones menos tradicionales, agentes que atenúen la virulencia, agentes que influyen en la transmisibilidad de los microorganismos, y terapia con fagos e inmunoterapia.

Estos esfuerzos requieren la inversión de los consorcios farmacéuticos, empresas de biotecnología y el mundo académico. Para hacerlo posible, los organismos nacionales e internacionales deben aumentar los fondos dedicados a la investigación y proporcionar los incentivos económicos para el desarrollo de nuevas clases de antimicrobianos. Hasta que se disponga de nuevos agentes, hay que optimizar el uso de los existentes; por ejemplo, para adaptar la utilización de la terapia de combinación basada en la combinación más precisa, se requiere una mejor comprensión de la actividad de los agentes disponibles, dada la farmacocinética/farmacodinámica de datos y los mecanismos de resistencia implicados. Los estudios clínicos para examinar los efectos de los "antiguos" agentes, nuevos métodos, y distintas vías de administración están garantizados.

#### **4.8. IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA RESISTENCIA POR *ACINETOBACTER SPP.***

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en la siguientes bases de datos: EMBASE (1980 hasta el 2009); MEDLINE (1965 hasta el 2009); International Pharmaceuticals Abstracts (1970 a noviembre de 2009); BIOSIS (1969, 2009); LILACS, SCIELO, e ISI. Además, se revisaron las bases de datos EBM Reviews – Cochrane que son bases de datos de revisiones sistemáticas.

Se usaron los siguientes términos MESH: "Acinetobacter", "Gram negatives "multidrug resistant" "mortality", "cost" "Worldwide" "Latin America", "Colombia". "Outcomes" "Economics". Primero se combinó el término MeSH de *Acinetobacter* con el término

Mortality; luego se combinó con el nombre identificador MeSH de los otros términos. Adicionalmente a esta búsqueda, se revisaron manualmente los índices de algunas revistas colombianas especializadas en el tema (Biomédica, Infectio y la revista de la sociedad colombiana de cuidado crítico); así mismo de las siguientes revistas internacionales: Chest, American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, Clinical Infectious Disease, Infection control and hospital epidemiology, Journal of Infection Diseases e European Journal of Infection Diseases.

A la bibliografía seleccionada de artículos con texto completo (en inglés, español y portugués), se le aplicaron los siguientes criterios de inclusión: a) Estudios originales, b) Informe de resultados del tratamiento en una población de adultos, o niños, con cultivo confirmado, c) Resultados de estudios observacionales prospectivos o retrospectivos, y d) Estudios observacionales prospectivos o retrospectivos con características epidemiológicas de interés (proporción de pacientes previamente tratados, prevalencia de *Acinetobacter baumannii*), resultados económicos o clínicos. No se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios: a) Reporte de caso, b) Estudios que evalúan técnicas de diagnóstico), por ser análisis descriptivos que no comparaban grupos de pacientes resistentes y sensibles.

Por otro lado se evaluaron la calidad y validez de los estudios con base en los siguientes criterios: a) Estudios de cohortes prospectivas o retrospectivas con resultados de al menos 10 pacientes o más (ver Ilustración 1 y 2).

Como medidas de interés para evaluar resultados se tomaron: variables demográficas, perfil microbiológico, resultados económicos y clínicos.

La mortalidad es un resultado que parece claro, pero se puede medir de diferentes maneras; por ejemplo, como las muertes que se producen durante la hospitalización que son atribuibles a la infección, o como la mortalidad por todas las causas después del alta hospitalaria. Las diferencias en estas dos medidas de mortalidad pueden afectar las conclusiones extraídas de los estudios clínicos y económicos, y es importante tenerlas en consideración.

Doce estudios fueron considerados para su revisión. Los datos combinados parecen sugerir que la infección por *Acinetobacter baumannii* resistente, se asocia con mayores tasas de mortalidad bruta comparada con sus homólogos sensibles (ver tabla 1). Existen diferentes

tipos de análisis que han confirmado esta relación. En tres artículos revisados sobre los resultados en las bacteremias, se identificaron cuatro (4) cohortes de pacientes (un total de 270 individuos), con bacteremia por *Acinetobacter baumannii*. Aunque hubo heterogeneidad entre los estudios, se demostró que la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* casi duplicó el riesgo de muerte (odds ratio [OR] 1,93, IC 95% 1,54, 2,42,  $p < 0,001$ ) en dos de los tres estudios. El último estudio de carácter prospectivo no mostró diferencias estadísticamente significativas (43 vs 46 %  $P = 0.740$ ). Las limitaciones que se observaron en estos estudios incluyeron la dificultad por parte de los autores de no obtener información detallada sobre el origen de la bacteremia y la terapia antimicrobiana adecuada. En consecuencia, no fueron capaces de evaluar cabalmente si estos factores eran posibles factores de confusión en la verdadera relación entre la resistencia a los antibióticos y la mortalidad.

Los doce estudios (11 retrospectivos y 1 prospectivo) de cohortes pareadas, se centran en el impacto de la resistencia del *Acinetobacter* a los carbapenémicos (163), o combinaciones de antimicrobianos que por lo general —aunque no siempre— incluyen un carbapenem (164) (ver tabla 1). Uno de ellos contaba con casi 200 pacientes (164) y cada uno de los otros incluyó casi 100. Dos de ellos fueron multicéntrico (163,164). Uno incluyó los datos económicos (costo real) y la mortalidad (165). La resistencia de *Acinetobacter baumannii* se asoció con una mayor mortalidad cruda en un estudio (163), pero las tendencias no fueron significativas en los otros (164,165). En el análisis multivariado, la resistencia a imipenem fue un factor de riesgo independiente para mortalidad, cuando el modelo incluyó la edad, gravedad de la puntuación de la enfermedad, insuficiencia renal aguda, el estado de inmunosupresión, la neumonía y la terapia inadecuada (OR, 3,90; IC 95% (, 0.90 -16.98) (163). El uso del antimicrobiano apropiado, definido como terapia empírica para el patógeno susceptible in vitro, fue menos frecuente entre los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii*, resistentes en los tres estudios (163-165). Así mismo, informó de que la OR fue de hecho mayor para el tratamiento inadecuado (6,05, IC 95%, 1.34 -27.29), que para la resistencia a imipenem (3,90, 95% CI, 0.90 -16.98). Aunque en el estudio de (Sunenshine et al), no se detectaron efectos significativos sobre la mortalidad o LOS, la terapia empírica inadecuada fue asociada con estancia prolongada en la UCI después de controlar la gravedad de la enfermedad (OR, 5,8; 95% CI, 1,2 a 27,1). La resistencia del *Acinetobacter baumannii* se asoció con una estancia prolongada (164) y aumento del costo (165). En los análisis multivariados se evidencia que, la asociación con LOS se mantuvo significativa después de ser ajustada por la gravedad de la enfermedad (164). Los análisis multivariados no se llevaron a cabo en los demás estudios (165).

Al analizar los principales estudios se presenta que el análisis de Lee (165) demuestra que la tasa de mortalidad en el hospital no fue significativamente diferente entre casos y controles (47,8% vs 39,1%; razón de probabilidad: 1,43 [95% intervalo de confianza, 0,62 a 3,3], P 0,53). Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada con la sepsis fue mayor para los casos (16 [34,8%]), en comparación con los controles (6 [13%]). El análisis de regresión logística reveló que la resistencia a múltiples fármacos se asoció con un mayor riesgo de muerte relacionada con la sepsis para los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* (razón de probabilidad: 3,6[95% intervalo de confianza 1.2-10.2]), previo ajuste de la gravedad de la enfermedad y la co-morbilidad. Así, la tasa de mortalidad atribuible a la resistencia a múltiples fármacos entre los pacientes con bacteremia por *Acinetobacter baumannii* fue del 21,8%. Este estudio mostró que la bacteremia por *Acinetobacter baumannii* multiresistente, se asoció con un exceso de índice de mortalidad atribuible del 21,8%. Empero, los resultados de este estudio no eran convincentes, porque los autores utilizaron una evaluación subjetiva de las causas de muerte como medida de resultado primario y no controlaron la gravedad de la enfermedad, y porque el estudio no tuvo poder estadístico.

Tener una mayor mortalidad relacionada con la tasa de bacteremia entre los pacientes con *Acinetobacter baumannii* multiresistentes, en comparación con el de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* multisensibles, probablemente se asocie con una menor probabilidad de una terapia antibiótica retrasada o inapropiada, debido a la implementación de muchos centros para minimizar y retrasar el uso de antibióticos. En este estudio, 2 de 48 casos (2/48) eran no-comparables, simplemente porque no hubo controles adecuados, dadas las dificultades para adaptar a los casos los correspondientes controles y las desviaciones significativas en las variables previstas y su concordancia.

El estudio de Jang (166), demostró durante el período de estudio de nueve años, que 106 episodios de infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* fueron encontrados en UCI adultos. De éstos, 10 episodios no cumplieron los criterios y fueron excluidos del estudio. Sólo se incluyeron 77 pacientes que cumplían los criterios de pareo.

La edad promedio, la proporción de sexos y el diagnóstico primario en el momento de la admisión en la UCI, fueron casi los mismos. El tiempo medio desde la infección a la muerte fue de 10,26 +/- 9,33 días. Las tasas de mortalidad cruda a los 30 días para los casos y los pacientes de control, fueron de 29,9% (23/77) y el 27,3% (21/77), respectivamente. Por lo tanto, se estima que tasa de mortalidad atribuible por bacteremia por *Acinetobacter baumannii* fue sólo del 2,6%. Las curvas de supervivencia acumulada para los pacientes con

*Acinetobacter baumannii* muestran que la diferencia de la mortalidad 30 días entre los dos grupos no fue significativa ( $P = 0,916$ ). El tiempo medio de estancia en la UCI (+/- DS) para pacientes con bacteremia por *Acinetobacter baumannii* de 35,49 +/- 29,66 días, fue de 26,78 +/- 19,87 días para los controles ( $P = 0,034$ ). Cuarenta y nueve de cada 77 casos (49/77), había recibido tratamiento antibiótico precoz adecuado. De éstos, piperacilina-tazobactam fue utilizada en 10 (20,4%) pacientes, ceftazidima en 10 (20,4%), las fluoroquinolonas en 10 (20,4%), piperacilina en seis (12,2%). Los carbapenémicos en cinco casos (10,2%). En 10 casos, los aminoglucósidos se utilizaron en combinación. Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado tuvieron una tasa de mortalidad más baja que las que recibieron tratamiento antibiótico inadecuado (24,5% vs 39,3%). No obstante, la diferencia no fue significativa. En el presente estudio, la terapia con antibióticos y la inmunosupresión fue similar en ambos grupos. Ninguno de los procedimientos invasivos, incluyendo cirugía mayor reciente, fue identificado como un factor de riesgo en el análisis multivariado. La mortalidad en esta serie fue de 29,9%. Sin embargo, las tasas brutas de mortalidad reflejan las muertes debidas a los pacientes con enfermedades de base, así como las muertes por las infecciones. Este estudio reveló a las enfermedades subyacentes como factor de riesgo independiente de mortalidad. El diseño, pareó de forma adecuada los casos y los controles minimizando la influencia de condiciones comórbidas.

Algunas limitaciones, sin embargo, inherentes al presente estudio, incluyen dentro de lo más importante el diseño retrospectivo. Los autores lograron parear 19 parejas de pacientes con *Acinetobacter baumannii*; sin embargo, las pérdidas del grupo de control fueron cuatro por fallecimiento (21%).

El estudio del Task Force (167), analiza 77 pacientes con las infecciones por *Acinetobacter baumannii*. Las infecciones se debieron a aislamientos con resistencia a los carbapenems en 44 (57%). Los sitios de infección para los aislamientos resistentes a carbapenem y sus homólogos susceptibles, fueron similares, e incluyó las heridas (9% vs 15%), vías urinarias (14% vs 12%), respiratorio (59% vs 58%), y el torrente sanguíneo primaria (18% vs 15%). En comparación con las infecciones debidas a *Acinetobacter baumannii*, sensibles a carbapenems de manera significativa, más infecciones debidas a cepas resistentes a carbapenem, son de origen nosocomial (100% vs 85%,  $P = 0,3$ ). La mortalidad general fue alta en ambos grupos (34% vs 27%  $P =$  no significativo).

El estudio de Sunenshine (164), incluyó un total de 166 pacientes que tuvieron cultivos en el que creció el *Acinetobacter multirresistente*. Los resultados de los pacientes demostró que los pacientes infectados por *Acinetobacter multirresistente* tenían en promedio mayor

longitud de la estancia hospitalaria con relación a las tasas de mortalidad intrahospitalaria. Los pacientes con *Acinetobacter baumannii* multirresistente, fueron (26%), y son mayores que los referentes susceptibles (18%) y los no infectados (11%). Sin embargo, sólo la diferencia entre pacientes infectados con *Acinetobacter multiresistente* y los no infectados, fue estadísticamente significativa al controlar la gravedad de la enfermedad con la puntuación APACHE y la escala de Charlón, utilizando un modelo de regresión logística, mostró una probabilidad aproximada del doble en lo relacionado con LOS de pacientes con *Acinetobacter multirresistente*, comparado con sus referentes susceptibles.

Sin embargo, dentro de las limitaciones de este estudio, se evidencia que el tamaño muestral en este análisis carecía de potencia para mostrar las diferencias.

Dos estudios analizaron los costos de *Acinetobacter baumannii*, resistentes éstos, comparados con sus homólogos sensibles. Dos estudios analizaron los cargos hospitalarios desde la perspectiva norte americana (17,168). Los 4 estudios analizaron la estancia hospitalaria. Todos los estudios utilizaron diseños retrospectivos.

El costo atribuible hospitalario por *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue de US 4865 para la hospitalización, y US 865 para los antibióticos en los pacientes inscritos de 1996 a 2001 en Taiwán.

En el estudio de Lee (165), que analiza los costos por bacteremia y la estancia hospitalaria relacionada, se evidencia que la duración de la estancia en UCI fue de 21,2- 23,3 días para los casos, y 5,2 días 7,3 para los controles ( $P < .001$ ). La duración de la estancia hospitalaria total fue 54,2- 42,8 días para los casos y 34,1- 30,5 días para los controles ( $P < 0,006$ ) (ver tabla 1). El costo de la hospitalización fue de US 9,348 - US 6,323 para los casos, y de US 4.865 - US 4.015 para los controles; el costo de la terapia antibiótica fue de US 2.257 - US 1.361 para los casos y US 1,610 - 1,315 para los controles. Así, la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, dio lugar a 13,4 días adicionales de hospitalización y costos adicionales de US 3.758 adicionales, en comparación con bacteriemia por *Acinetobacter sensible*.

Empero, el principal sesgo de este estudio fue que según el bajo poder estadístico, al igual que otros análisis observacionales retrospectivos, podría haber confusión adicional por actores no capturados o incluidos en los modelos.

El resultado del estudio de Lautenbach (17), evidencia que en comparación con los pacientes con infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* sensible a imipenem, los pacientes con infección o colonización por *Acinetobacter resistente* evidencian que los cargos medios hospitalarios son de US 334.516 (95% CI, 235.417 - 433.615 USD) para *Acinetobacter baumannii* resistente, en comparación con US 276,059 (95% CI, US 215.120 - US 336.998), para pacientes con *Acinetobacter baumannii* sensible (P= 03). No hubo una asociación independiente entre la infección por *Acinetobacter baumannii* resistente o la colonización y mayores costos del hospital después de controlar los factores de confusión significativos (estancia en UCI en el momento del cultivo). La duración media de estancia hospitalaria después del cultivo para los pacientes con una infección por microorganismos resistente, fue de 21 días (95% IC, 14-29 días), en comparación con 16 días (95% IC, 12-18 días) para los pacientes sensibles (P=0.07).

Dentro de la limitación de este estudio se encuentra la dificultad de seguir los criterios del CDC para determinar si los pacientes presentaron infección o colonización. Sin embargo, se utilizó un análisis estratificado que evaluó exclusivamente pacientes con bacteremias. De igual forma, el diseño retrospectivo genera algunos problemas de sesgos relacionados con la metodología de estudio. A su vez, la forma en el uso de cargos y no costos, genera un problema importante.

El estudio de Jang (166), evidencia que durante el período de estudio de nueve años, 106 episodios de infecciones nosocomiales se desarrollaron en donde el *Acinetobacter baumannii* se presentó, así como los hallazgos eran de preferencia en la UCI.

Dentro de los resultados, se evidencia que pacientes con bacteremias por *Acinetobacter baumannii*, tenían 8,7 y 19,1 días de exceso de duración en la UCI y la estancia hospitalaria, respectivamente, y 8480 USD de costos hospitalarios adicionales, en comparación con controles de la misma.

Algunas limitaciones, sin embargo, son inherentes al presente estudio; el más importante de ellas consiste en el diseño retrospectivo. Puesto que la posibilidad de sesgo de selección es una preocupación en este tipo de estudios, los autores trataron de evitar el sesgo mediante un criterio estricto de inclusión.

El estudio del grupo The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force (167), compara pacientes con infecciones con *Acinetobacter* resistente a Carbapenémicos. Con sus homólogos sensibles se parearon 10 parejas de casos y controles, evidenciando una diferencia



significativa  $p < 0.02$  con relación a días extra hospitalarias. Sin embargo, este estudio no evalúa variables confusoras, y no tiene un resultado del costo total; sólo se concluye que al tener una diferencia significativa con relación a la estancia, esto puede determinar un costo mayor de atención.

Algunas limitaciones que se evidencian en la presente revisión sistemática, incluyen el sesgo de publicación, que es una preocupación importante en los estudios observacionales que pudo haber estado presente, aunque de manera probable, más no sustancial. Por otro lado, también la incapacidad para identificar ensayos controlados aleatorios, y en cambio, basarse exclusivamente en datos de estudios observacionales para la evaluación de los resultados, pudo haber sido una limitación. Este factor probablemente produjo confusión al presente análisis combinado de datos, ya que se usaron resultados “crudos”, en lugar de probabilidades ajustadas.

La calidad de muchos estudios fue pobre, debido al pequeño tamaño muestral y la falta de ajuste para posibles factores de confusión.

## 5. COSTOS

### 5.1. PASOS PARA EL ANÁLISIS DE COSTOS

#### 5.1.1. PASO UNO IDENTIFICACIÓN DE LOS COSTOS

- **RECURSOS QUE DEBEN INCLUIRSE EN LA VALORACIÓN DE COSTOS**

Así como una evaluación económica considera los beneficios, al igual que todo lo que contribuye a un aumento en el bienestar de las personas afectadas por el programa de estudio, el costo es considerado como todo lo que disminuye su bienestar o todo lo que implica un sacrificio para los afectados, es decir, todo lo que tiene un *costo de oportunidad*. Cualquier uso de los recursos implica sacrificio, por lo tanto, implica un costo, y en principio debería incluirse en el estudio. Este enfoque es el único que es coherente con la adopción de una *perspectiva de la sociedad* en el análisis (169,170).

- **LOS RECURSOS INCLUIDOS DEPENDEN DE LA PERSPECTIVA DEL ESTUDIO**

Si por otra parte —como a veces ocurre— se asume un punto de vista que es diferente (más cerrado desde la perspectiva de la sociedad), ciertos costos no se consideran. Por ejemplo, hay una tendencia a afirmar que la cirugía sin hospitalización es más barata que la hospitalización de pacientes en cirugía. Sin embargo, con frecuencia esta afirmación es sesgada, ya que se hace desde la perspectiva del hospital. A menudo se olvida que parte de los costos ahorrados por el hospital corre por cuenta de los pacientes y sus familias, que tienen que cuidar de ellos en casa. El sacrificio adicional que hacen los pacientes y sus familiares es definitivamente un costo posible. Los familiares tienen que dedicar tiempo a los pacientes, y tienen que renunciar a hacer otras actividades. Por lo tanto, el cuidado de pacientes tiene un costo de oportunidad para los familiares. Este tiempo debe ser incluido en el estudio de costos, si se adopta la perspectiva más amplia de la sociedad en su conjunto en lugar de concentrarse únicamente en los costos para el hospital.

- **TIPOS DE RECURSOS QUE SE INCLUYEN EN LA VALORACIÓN DE COSTOS**

Siguiendo el criterio anterior, los costos que deben incluirse en un entorno económico de evaluación, son todos los que están directamente asociados con el uso de tecnología de la atención de la salud, incluyendo —si procede—, el tratamiento de efectos secundarios o cualquier otra consecuencia presente o futura, entre las que cabe distinguir:

- *Recursos utilizados en el sector de la salud (atención de los costos de salud):* pruebas de laboratorio, días de hospitalización, productos farmacéuticos, servicios de cuidado personal de la salud, bienes fungibles médicos, visitas de pacientes realizadas, servicios de transporte (ambulancias, etc.).
- *Recursos proporcionados por el paciente y sus familiares (costos del cuidado de la salud),* gastos directos (medicamentos, transportes), pérdida de tiempo y pérdida de productividad (que a veces caen en un tercero: el empleador). Aquí también se debe incluir lo que se conoce como los costos intangibles, en referencia a aspectos subjetivos como el dolor o la preocupación asociada a un falso positivo en una prueba de diagnóstico, que por su naturaleza son muy difíciles de medir y valorar.
- *Recursos utilizados en otros sectores:* el uso de los recursos de servicios a la comunidad como visitas de trabajadores sociales, ayuda a domicilio, etc. Los costos para el sistema educativo, por ejemplo, y la atención especializada para niños con problemas de aprendizaje de la utilización (171).

- **MEDICIÓN DE LOS COSTOS**

Los costos pueden ser considerados como el *producto de un vector de cantidades de recursos (Q) y un vector de precios unitarios de estos recursos (p)*. O bien, de una manera más sencilla, el costo es igual al precio por la cantidad. La medición de los costos tiene que ver con el vector de las cantidades, mientras que la valoración se refiere a los precios unitarios promedio con dichas cantidades.

- **COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS**

Tradicionalmente, estos tres tipos de recursos que se incluyen en la valoración de costos, se dividen también en *costos directos e indirectos* (también conocidos como costos de productividad).

Los *costos directos* son los correspondientes a los bienes y servicios utilizados en la intervención (tecnología médica, medicamentos o programas de salud) y sus efectos secundarios. Por lo tanto, los costos directos incluyen tanto los recursos en el sector de la salud como tal (pruebas de diagnóstico, medicamentos, atención personal de salud, etc.) y los no sanitarios de atención directa (transporte, etc.). Los costos directos incluyen también el tiempo dedicado por el paciente directamente a la intervención: duración del trayecto, tiempo de espera para la cirugía, tiempo utilizado en el tratamiento, entre otros.

Los *costos indirectos* de la productividad consisten en lo que se conoce como los costos de morbilidad y los costos de mortalidad. Los costos de morbilidad son costos asociados a la pérdida total o parcial de la capacidad de trabajo; por ejemplo, tiempo de la recuperación o de convalecencia durante el cual un paciente está incapacitado para el trabajo. Los costos por mortalidad están representados por la pérdida de productividad debido a la muerte (57,171).

#### 5.1.2. PASO DOS: MEDICIÓN DE LOS COSTOS

Básicamente hay dos formas de medir los recursos utilizados en la aplicación de una tecnología de la salud.

- **MEDICIÓN DE LOS RECURSOS EN UN ENSAYO CLÍNICO O COHORTE.**

Una forma es obtener información sobre el consumo de recursos paralelos a la recogida de datos de eficacia. Esto es posible si los costos son estudiados como parte del ensayo controlado aleatorizado.

Esta opción presenta *ventajas* claras, ya que hace posible disponer de datos individuales sobre el uso de recursos para cada paciente, y por lo tanto, para relacionar las características de los pacientes para el uso de recursos. La *desventaja* de este método es que los ensayos controlados normalmente no reflejan la vida real de la práctica clínica, y por lo tanto el uso de los recursos no pueden reflejar los costos en que se incurrirá en la vida real.

- **MEDICIÓN DE LOS RECURSOS CON INFORMACIÓN RETROSPECTIVA**

Otra posibilidad para estimar los costos es utilizar la información retrospectiva. Esto es muy frecuente en los estudios de costo efectividad realizados por medio de *revisiones de literatura*. Si es posible, se recomienda llevar a cabo un *meta-análisis* de los costos, como se realiza en el caso de la efectividad. Si los estudios de costos no proporcionan suficiente información para llevar a cabo un *meta-análisis*, una alternativa común es entrevistar a personas que están familiarizadas con las tecnologías en estudio. Estos expertos pueden proporcionar información sobre el uso de recursos relacionados con una intervención específica. El problema con este método es que sólo realiza estimaciones de los

rendimientos promedio y no permite relacionar los costos de las características del paciente (171).

- **META-ANÁLISIS.** Un meta-análisis es una revisión sistemática de la evidencia: una estructura y método sistemático para recuperar y analizar la literatura existente sobre un problema particular de interés. El proceso de análisis, posiblemente, puede dar lugar a la combinación estadística de los resultados de diversos estudios primarios.

En los estudios que incluyen datos individuales sobre el uso de recursos, el principal problema es que tienden a mentir en algunos de esos gastos que son difíciles de controlar para el investigador. Ejemplos de éstos son los productos farmacéuticos que no están directamente relacionados con el tratamiento evaluado, y las visitas a otros médicos que no participan en el estudio. En estos casos, tenemos que juzgar si se justifica el esfuerzo adicional que supone la asignación de más personal para el equipo de investigación, con el fin de ser capaz de controlar estos costos. La ventaja aquí es que estos tipos de costos con frecuencia se distribuyen al azar entre los grupos estudiados, en cuyo caso los de medida no introducen ningún sesgo en el estudio (171).

- **MEDICIÓN PRECISA DE LOS RECURSOS**

La medición exhaustiva de todos los recursos utilizados en un determinado tratamiento o en el diagnóstico, puede implicar un gran esfuerzo. Por ejemplo, contando cada unidad de recursos (medicamentos, fungibles, tiempo dedicado por diversos profesionales, etc.) dedicada a un paciente en particular sobre el período de diagnóstico o en la duración del tratamiento. En este caso, se estaría exigiendo un alto grado de extrema precisión en la medición de los recursos, y sería la adopción de un enfoque *de micro costeo*.

- *Más precisas. Micro costeo.* La cantidad de cada componente de uso de los recursos (por ejemplo, pruebas de laboratorio, medicamentos, fungibles, bolsas de sangre, horas por profesional, etc.). Se estima en detalle y luego se emplea un precio para cada uno de estos recursos con el fin de obtener el costo.
- *Menos Precisas (costo día, grupo de casos).* La medición de los recursos en muchos casos puede ser considerablemente menos precisa sin ninguna pérdida de utilidad para el propósito del estudio. Así, por ejemplo, en lugar de medir cada recurso

utilizado en una prueba de laboratorio, podemos simplemente utilizar el número de pruebas como una unidad de medida. Esto se debe a los altos costos que pueden estar involucrados en la revisión por órdenes pequeñas y el hecho de que a menudo no es necesario tener un nivel tan alto de precisión.

De la misma manera, los recursos utilizados en el tratamiento hospitalario de un paciente, frecuentemente se expresan en días cama, o simplemente como paciente tratado con un diagnóstico concreto. En este último caso se suele aplicar algún sistema de clasificación de diagnósticos, como los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). Ésta constituye una técnica para clasificar a los pacientes del hospital sobre la base del diagnóstico y/o del procedimiento, y otras variables en un número pequeño de grupos homogéneos, con el fin de poder analizar la salida del hospital. Uno de los aspectos que son importantes y están relacionados con la evaluación de los costos, es que los pacientes incluidos en el mismo GRD tienen costos bastante similares (57).

El hecho de medir total o parcialmente los recursos consumidos en una alternativa de tratamiento utilizando el número de cada tipo de GRD, representa una forma de añadir todos los recursos consumidos por el paciente detallados en una categoría general como el GRD particular.

En general, las estimaciones de los costos medios están disponibles para cada GRD. Basadas en principio en la medición y la valoración de los costos entre los numerosos grupos de pacientes. En éste caso, se debe tener cuidado para asegurar que los pacientes del estudio no son demasiado diferentes de la medida en que las cifras se basan DRG.

Cada elemento de costo debe ser expresado en unidades físicas y no monetarias. Los datos sobre el uso de recursos pueden proceder de fuentes primarias (si los costos se miden al mismo tiempo que se recogen los datos de eficacia), o pueden ser obtenidos de forma retrospectiva (por medio de una revisión de la literatura). Cuando existe una buena razón para creer que la inclusión o no de un elemento de costo —que significativamente no influye en los resultados—, puede estar justificada para renunciar al esfuerzo adicional para la medición de la misma.

### 5.1.3. PASO TRES: VALORACIÓN DE LOS COSTOS

- **PRECIOS DEL MERCADO**

La medición del costo de oportunidad de un recurso es un asunto complicado, aunque afortunadamente los manuales de economía muestran que este concepto se refleja en los precios de mercado. Cuando un mercado tiene un gran número de proveedores de un bien o un servicio que compiten entre sí para vender a muchos compradores, el precio del bien o servicio en el mercado (precio en condiciones de competencia) tiende a reflejar el costo de la producción mínima, y esto es una buena aproximación del costo de oportunidad. En estas condiciones, puede ser aceptable afirmar que el precio da un reflejo preciso del valor monetario de los bienes o servicios que el consumidor renuncia a pagar por otro bien o servicio. Si este precio fuera más alto que el costo de oportunidad, probablemente el consumidor cambiaría su decisión.

Sin embargo, esto no es tan fácil en el sector salud, donde no existen mercados para muchos productos que se utilizan en la prestación de un tratamiento médico, siendo éste uno de los problemas más comunes que se enfrentan, al utilizar los precios para valorar los costos de un producto farmacéutico o una tecnología médica.

Algunas situaciones son problemáticas con el uso de los precios, por lo cual es necesario ser prudente en:

- Ausencia de los precios de mercado
- Variaciones geográficas en los recursos

- **CUANDO NO EXISTE UN MERCADO**

Algunos recursos ni se compran ni se venden en el mercado, y esto complica aún más la estimación de los costos de oportunidad. Este es el caso del tiempo que el paciente o sus familiares son obligados a pasar con el fin de mejorar la salud del primero. Cuando el tiempo que pasan de otro modo se ha dedicado al trabajo remunerado, el costo de oportunidad puede aproximarse sobre la base de sus salarios.

Del mismo modo, al trabajo no remunerado también se le debe dar un valor, ya que tiene un costo de oportunidad positivo. El problema, sobre todo con el tiempo invertido en ese trabajo no remunerado, es que no existe ningún método ampliamente aceptado para el cálculo del mismo.

En un intento de ser prácticos, teniendo en cuenta los problemas relacionados con la obtención de datos fiables sobre los salarios de los pacientes y sus familiares, podríamos utilizar los datos del Observatorio Laboral para las personas de su misma edad, sexo y situación laboral. En el caso del trabajo no remunerado, se podría utilizar el salario promedio de una persona de las mismas características (edad, sexo, educación y experiencia laboral), para colocar un valor similar. Otra alternativa es adoptar un enfoque diferente al del costo de oportunidad: el de costo de reemplazo. Este enfoque tiene por objeto valorar el tiempo dedicado por cuidadores no profesionales que no están en el empleo mediante la imputación del costo que supone la compra de estos servicios en el mercado, es decir, a través del precio de los servicios de atención domiciliaria.

En el caso de los grupos de población que no están en edad de trabajar (jubilados o niños), o que no pueden trabajar (con discapacidad), el costo de oportunidad de su tiempo no se puede aproximar en términos de salarios. No existe un método claro para estimar el costo de oportunidad del tiempo en estos casos, y el problema sigue siendo investigado.

En principio, los precios del mercado constituyen una buena aproximación de esta magnitud. Cuando los precios del mercado no se consideran un reflejo fiel de los costos de oportunidad, es necesario recurrir a métodos de ajuste de estos precios. El tiempo dedicado por los pacientes y sus familiares (para los que no exista un precio), de acuerdo con el criterio de costo de oportunidad, debe valorarse en términos del salario promedio de un individuo de las mismas características. En el caso de individuos que no forman parte de la población activa, no existe un método indiscutible para valorar el tiempo, aunque una posible solución sería la de recurrir al costo de reposición.

- **VARIACIONES GEOGRÁFICAS EN LOS PRECIOS**

Los precios de los recursos no son los mismos en todas partes. Como resultado de ello, es recomendable seleccionar los precios en función de la validez local, nacional o de otro tipo.

Es muy importante tener en cuenta que existen variaciones geográficas de los precios. Cuando se intenta transferir o aplicar los resultados obtenidos de una evaluación económica de la zona X a la Y, donde los precios pueden ser diferentes, primero tenemos que garantizar que las conclusiones NO son sensibles a estas variaciones.



## 6. HIPOTESIS PRINCIPALES:

### 6.1. HIPÓTESIS NULA

Los costos directos e indirectos, así como la mortalidad a los 14 y 30 días de los pacientes con infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*, resistente a ciprofloxacino, amikacina, cefepime, piperacilina / tazobactam, cefoperazona / sulbactam, ampicilina / sulbactam, imipenem meropenem y tigeciclina, son iguales que aquellos con este mismo microorganismo susceptible.

### 6.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Dos cosas: los costos directos e indirectos y la mortalidad (a los 14 y 30 días) de los pacientes con infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* resistente a ciprofloxacino, amikacina, cefepime, piperacilina / tazobactam, cefoperazona / sulbactam, ampicilina / sulbactam, imipenem, meropenem y tigeciclina, son diferentes de los de aquellos con este mismo microorganismo susceptible.

---

## METODOLOGÍA

### 7. DISEÑO METODOLÓGICO

El tipo de estudio corresponde a Cohorte Prospectiva, donde se incluyeron todos los pacientes admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo de los hospitales seleccionados con diagnóstico de infección nosocomial y un aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, y más de 48 horas de hospitalización, entre el 01 de Abril de 2006 y el 01 de abril de 2010.

Se analizaron diez pares de subgrupos: de los pacientes que presentaron aislamientos resistentes y aquellos con aislamientos sensibles para cada uno de los marcadores amikacina, ampicilina/sulbactam, cefepime, cefoperazona/sulbactam, ciprofloxacino, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam y tigeciclina. El décimo par fue el de los pacientes que presentaron multisensibilidad frente a aquellos que fueron multiresistentes.

### 8. PROCEDIMIENTO GENERAL

Se contactaron los grupos de vigilancia epidemiológica de cada institución; se hizo una presentación formal de los objetivos del trabajo y su metodología; se presentó el proyecto en cada uno de los comités de investigaciones y ética médica; se obtuvo la aprobación de la investigación; se presentó la investigación al comité de investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia y al comité de ética y se obtuvo su aprobación.

Los grupos de vigilancia epidemiológica de cada institución, informaron al grupo de investigadores por vía telefónica cada vez que se identificó un nuevo paciente para incluir en el estudio. El coordinador del estudio se encargó de identificar los pacientes y sus historias clínicas elegibles para el estudio, procedimiento mediante consulta con el laboratorio de microbiología local y el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos. Para cada uno de los pacientes escogidos en el estudio, se diligenció el instrumento de recolección de información, y así mismo se aplicó un formato de encuesta a los familiares y cuidadores de los pacientes para hacer el cálculo de los costos indirectos. Posteriormente

los datos consignados en los instrumentos de recolección fueron tabulados y analizados, tal como se describe en el análisis de los datos.

Se realizó seguimiento de cada paciente en intervalos de dos días hasta la salida del paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos. No hubo dificultades en los fines de semana o festivos debido a que el grupo de vigilancia epidemiológica labora 7 días a la semana.

### 8.1. CENTROS DE ESTUDIO

En este estudio participaron tres instituciones de tercer nivel de atención: Hospital el Tunal (214 camas generales 17 camas en UCI), Hospital Occidente de Kennedy (398 camas generales y 15 camas en UCI) y Clínica de Occidente (275 camas y 10 camas de UCI). La selección de las instituciones se realizó con los siguientes criterios:

- Ser hospitales de alta o mediana complejidad.
- Pertenecer al grupo GREBO.
- Tener un sistema de vigilancia epidemiológica de infección intrahospitalaria.
- Contar con una unidad de cuidados intensivos de adultos habilitada.
- Haber realizado una evaluación de la sensibilidad durante los últimos 24 meses.
- Tener los registros de los resultados de la vigilancia.
- Contar con un laboratorio de microbiología.
- Tener capacidad de aislamiento, tipificación y determinación de susceptibilidad a los antimicrobianos.
- Poseer archivos sobre susceptibilidad a los antimicrobianos en los últimos 12 meses.
- Contar con información sobre costos por concepto de:
  - o Día/cama en la unidad de cuidados intensivos y en el resto de los servicios o datos para hacer el cálculo día/cama
  - o Antimicrobianos
  - o Cultivos y antibiogramas

## 8.2. CRITERIO DE INCLUSIÓN

Se enrolaron todos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión, atendidos en las instituciones seleccionadas, entre abril de 2006 y abril de 2010:

- Ingreso a unidad de cuidados intensivos.
- Hospitalización superior a 48 horas.
- Un aislamiento de *Acinetobacter baumannii*.
- Se estudiarán las infecciones más frecuentes en las unidades de cuidado intensivo de los hospitales seleccionados:
  - Sitio operatorio.
  - Infección urinaria asociada a catéter urinario por más de 24 horas.
  - Neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto.
  - Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central (CVC).
  - Infección del tracto respiratorio superior.
  - Infección relacionada a catéter.
  - Neumonía nosocomial.
  - Infección nosocomial de piel y tejidos blandos.

## 8.3. VARIABLES

Las variables que se utilizaron en el estudio se presentan a continuación y sus definiciones se describen en la tabla 2.

### **Variables Dependientes**

- Mortalidad a los 14 días del cultivo base.
- Mortalidad a los 30 días del cultivo base.
- Presencia de cultivos de *Acinetobacter baumannii* posteriores.
- Costos totales

### **Variables Independientes**

- Administración de antibiótico apropiado.
- Puntaje Apache II.
- Estancia hospitalaria antes del ingreso a la Unidad de cuidados intensivos.
- Numero de diagnósticos.
- Foco de infección.
- Edad.
- Género.
- Recuento de Leucocitos.
- Nivel de Albúmina Plasmática.
- Días en UCI.
- Días previos a UCI.
- Días previos al diagnóstico.
- Número de resistencias.
- Terapia antibiótica apropiada.
- Desarrollo de fungemia.
- Desarrollo de otra IN diferente por microorganismos diferente a *Acinetobacter baumannii*.
- SDRA.
- Comorbilidades.

## **9. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS Y MICROBIOLOGÍA**

La recolección de datos se realizó en tres Instituciones de Tercer Nivel de atención pertenecientes a la red del Distrito capital, que contaban con Unidad de Cuidados Intensivos habilitada, entre el 01 de abril del año 2006 y el 01 de abril del año 2010. Los datos de costos directos se extrajeron del valor facturado por cada una de las variables a estudiar a cada paciente, durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, y durante el periodo en que el paciente presentaba la infección nosocomial.

La información de costos indirectos se obtuvo a través de una entrevista a los visitantes de los pacientes o a los pacientes cuando la condición clínica lo permitía.

La información sobre resistencia de *Acinetobacter baumannii*, se recolectó a través de los cultivos microbiológicos procesados en los laboratorios de microbiología a partir de los sistemas automatizados. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron con caldo de Mueller-Hinton, con o sin suplementos y de acuerdo con los métodos recomendados en los documentos de la Comisión Nacional para el Laboratorio Clínico (NCCLS, y CLSI) (74). Inóculos bacterianos fueron preparados por la suspensión de las bacterias recién cultivadas en solución salina normal, ajustándose a un estándar de 0,5 Macfarlán. Se incluye como control la cepa de *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-747. Las especies fueron identificadas en los sitios participantes por medio del Sistema Vitek (bioMérieux Vitek), MicroScan (MicroScan Siemens), o por procedimientos convencionales de ensayo. Los aislamientos fueron clasificados en sensibles, intermedios y resistentes de acuerdo a las directrices impartidas por el NCCLS y CLSI (74). Los aislamientos clasificados como intermedios o resistentes a los antibióticos también se clasificaron como no susceptibles a los agentes. El Control de calidad para validar las pruebas MIC, consistía en enviar el 10% de los colectados de cada hospital al Instituto Nacional de Salud (INS), y al Laboratorio de Salud Pública del Distrito Capital para su verificación. Además, los hospitales y la clínica contaban con otros controles de calidad externa, que consistía en la identificación semestral de aislamientos microbiológicos desconocidos (5-10 aislamientos), a través del Centro de Control de Enfermedades (CDC), que contemplaba la identificación y prueba de sensibilidad para la evaluación del desempeño.

## 10. DEFINICIONES

### 10.1. DE EXPOSICION

- Resistencia base: se definió —según lo establecido por el CDC— como resistencia del aislamiento base a cualquiera de los antibióticos estudiados.
- Los aislamientos con susceptibilidad intermedia se consideraron como resistentes.
- El retraso en el tratamiento efectivo, relacionado con la resistencia, se calculó como el número de días en que el paciente fue tratado con un agente anti *Acinetobacter baumannii*, al cual el organismo fue resistente, y también cuando simultáneamente no estaba recibiendo un agente activo Anti *Acinetobacter baumannii* contra el aislamiento de base.

## 10.2. DEFINICIONES DE EFECTO.

- Mortalidad intrahospitalaria: cualquier muerte de un paciente durante el periodo de estudio.
- La mortalidad se consideró posiblemente atribuible a *Acinetobacter baumannii*, si el paciente tenía hemocultivos positivos durante su admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos y no otra causa clara de muerte.
- La mortalidad se consideró directamente atribuible a *Acinetobacter baumannii* si:

El paciente tiene hemocultivos positivos dentro de los 7 días de la muerte con signos clínicos persistentes y síntomas de sepsis y no otra causa de clara de muerte y/o.

El paciente tiene una infección activa por *Acinetobacter baumannii* en otros sitios en el momento de la muerte y no hay otra causa clara del descenso.

- Emergencia de la resistencia: se definió, como la detección posterior de *Acinetobacter baumannii* con 4 veces de incremento (2 diluciones) en la concentración mínima inhibitoria relativa al aislamiento base y cambio en la clase interpretativa. La concentración inhibitoria mínima usada para determinar el umbral de susceptibilidad para diferentes antibióticos, estuvo de acuerdo al Clinical and laboratory Standard Institute (CLSI, 2009). Para *Acinetobacter baumannii* se considerarán: umbral de susceptibilidad  $<8/4 \mu\text{g/ml}$  para ampicilina/sulbactam,  $<8 \mu\text{g/ml}$  para imipenem,  $<8 \mu\text{g/ml}$  Meropenem, por métodos de micro dilución, y halos de inhibición  $> 15\text{mm}$  para Ampicilina/Sulbactam,  $>16\text{mm}$  para Imipenem, y  $>16\text{mm}$  para Meropenem por técnica de difusión en disco.
- Bacteremia secundaria: primer cultivo positivo en sangre para *Acinetobacter baumannii*, al menos 24 horas después del aislamiento base.

## 11. INDICADORES DE COSTO

Se analizaron los costos desde la perspectiva de la sociedad.

### 11.1. COSTOS DIRECTOS

- Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Honorarios de los profesionales tratantes por paciente.
- Procedimientos quirúrgicos.
- Exámenes de laboratorio diferentes a cultivos.
- Exámenes radiológicos.
- Suministros.
- Reintervenciones: se usó el número de re intervenciones realizadas en quirófano.
- Administración de antimicrobianos en unidades de presentación farmacológica, traducida a dosis diarias definidas (DDD). Se utilizará como registro la indicación médica.
- Otros medicamentos.
- Cultivos: número de cultivos registrados en las historias clínicas.
- Los resultados se expresarán en unidades de moneda local (pesos colombianos COP).

### 11.2. COSTOS INDIRECTOS

- Pérdida de productividad laboral.
- Transporte.

## 12. UNIVERSO Y MUESTRA

El universo corresponde a todos los pacientes con infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*, y la muestra correspondió a pacientes con esa condición tratados en alguna de las instituciones participantes, desde abril de 2006 hasta abril de 2010.



## 12.1. TAMAÑO DE MUESTRA: MORTALIDAD

Para comparar la mortalidad entre los pacientes sensibles y resistentes, con infección por *Acinetobacter baumannii*, se emplea la fórmula para la comparación de dos proporciones.

$$N = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2 \cdot P \cdot (1 - P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1 \cdot (1 - P_1) + P_2 \cdot (1 - P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde

- N: universo de la muestra para sensibles y resistentes.
- n: tamaño de la muestra sin ajustar para los grupos.
- na: tamaño de la muestra ajustada para cada uno de los grupos: sensibles y resistentes.
- $Z_{\alpha}$ : valor Z para el riesgo alfa fijado.
- $Z_{\beta}$ : valor Z para el riesgo beta fijado.
- $P_1$ : proporción esperada en el grupo de referencia; en este caso la mortalidad esperada en los pacientes con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* sensibles a los marcadores: 13.5% según las estimaciones del GREBO.
- $P_2$ : proporción esperada en el grupo de estudio, en este caso la mortalidad esperada en los pacientes con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los marcadores 33.3% según las estimaciones del GREBO.
- $P$ : el promedio ponderado de las proporciones  $P_1$  y  $P_2$  —teniendo en cuenta la estimación de 41 pacientes sensibles frente a 124 resistentes— es de 46.827.

Con lo anterior se obtiene una muestra para cada uno de los grupos: el de los pacientes con bacterias resistentes y el de los pacientes con bacterias sensibles. Al aplicar la corrección para universos finitos expuesta arriba, se encuentra que la muestra necesaria para un alfa de 0.2 y un beta de 0.3, es de 20 pacientes sensibles y 30 resistentes. El tamaño de muestra para otros valores de error y proporciones de mortalidad se muestra en la tabla 3.

## 12.2. TAMAÑO DE MUESTRA: COSTOS

Con el fin de poder verificar la hipótesis nula, es decir, saber si existe o no una diferencia entre los costos de los pacientes con aislamientos sensibles, frente a aquellos con bacterias

resistentes, para el caso de los pacientes en UCI con infección por *Acinetobacter baumannii*, se requiere una muestra mínima que permita obtener resultados estadísticamente significativos.

Por este motivo se calculó la muestra mediante la fórmula para prueba de hipótesis bilateral. Los parámetros requeridos para el cálculo de la muestra son:

- Error tipo I (alfa), se establece en 0.05
- Error tipo 2 (beta), se establece en 0.2
- Nivel deseado de confianza: 95%
- Magnitud del efecto que se desea detectar. No se identificaron estudios previos en Colombia sobre el costo del manejo de pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo, se encontró una publicación sobre el costo del manejo de un paciente con infección por *Staphylococcus aureus* en UCI. En este estudio se reporta que el costo mínimo de su manejo es de 3,150 USD y máximo de 3,400 (172). Asumiendo que el costo del manejo de un paciente en UCI con una infección por *Acinetobacter baumannii* es similar al de un paciente en UCI, con una infección por *Staphylococcus aureus*; además teniendo en cuenta que (Lee et al) en el 2005, reportaron que los pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* resistentes tenían un costo de antibioticoterapia del 40% y un costo por hospitalización del 91%, fijando la magnitud del efecto en la menor de estas medidas, es decir, en 40%, se tiene que la magnitud del efecto (la asociación que se quiere detectar) es de 1,260 USD a 1,360 USD.
- Variabilidad del costo. No se identificaron estudios que reportaran la variabilidad del costo para Colombia. Sin embargo, en un estudio de casos y controles en un hospital universitario de Taiwán, con 9,000 camas, de ellas 67 de UCI, realizado entre 1996 y 2001, se encontró que el costo de la antibioticoterapia fue de US2,257 con una Desviación Estándar (DS) de US1,361, para los pacientes con infección resistente por *Acinetobacter baumannii* (casos); mientras que los sensibles tuvieron un costo de US1,610, con DS US1,315, y un costo de hospitalización para los resistentes de US9,349, con DS US6,323, y para los sensibles de US4,685, y con DS de US4,015 (165,173). Con esto se obtiene una DS estandarizada, con la media (expresada como porcentaje de la media) mínima del 60.3%, y máxima de 82.1%. Asumiendo estos valores como estimadores de la variabilidad del costo de atender a un paciente con

infección por *Acinetobacter baumannii* y aplicándolos al costo esperado descrito en el punto anterior, se estima que el costo tiene un DS entre 1,899 y 2,794 USD.

La fórmula para la estimación del número de sujetos necesarios en cada grupo a estudiar, siendo estos grupos del mismo tamaño, es:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot S^2}{d^2}$$

Donde

- $n$ : Tamaño de la muestra para cada uno de los grupos: sensibles y resistentes.
- $Z_{\alpha}$ : valor Z para el riesgo alfa.
- $Z_{\beta}$ : valor Z para el riesgo beta.
- $S^2$ : variación de la variable en este caso se estimó en 1,899 USD a 2,794 USD.
- $d^2$ : valor mínimo de la diferencia: 1,260 USD a 1,360 USD.

La relación de  $S^2/d^2$  que genera un mayor número de muestra, es donde la varianza sea máxima y la magnitud de cambio que se desea detectar sea mínima en este caso. Dicha relación se encuentra con  $d = 1,260$  USD y  $S^2 = 2,749$  USD. Al despejar la fórmula para estos valores se encuentra el número de pacientes necesario en cada uno de los grupos, de resistentes y de sensibles. Sin embargo, esta muestra se debe ajustar según el tamaño del universo reportado por las mediciones del GREBO en el 2005, quienes identificaron 209 pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en Unidades de Cuidado Intensivo.

Por lo que se requiere aplicar el factor de ajuste para poblaciones finitas:

$$n_a = \frac{n}{\left[1 + \frac{n}{N}\right]}$$

Donde

- $n_a$ : es la muestra corregida.
- $n$ : es el valor de muestra original
- $N$ : el tamaño del universo

Dado que el universo de pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* se ha estimado por el grupo GREBO en 209, es necesario calcular el universo de pacientes sensibles y de resistentes para poder aplicar el factor de corrección. En el 2006 se reportó que los pacientes en UCI tenían un riesgo relativo de tener un aislamiento resistente frente

a uno sensible de 3.77, por lo que se deduce que se puede estimar en 165 el número de pacientes con aislamientos resistentes, mientras que los sensibles se calculan en 44.

Al aplicar la corrección para poblaciones finitas se encuentra que el número de pacientes resistentes requerido es de 42 sensibles y de 146 resistentes. En la tabla 4 se expone el cálculo de la muestra para diferentes valores de error, de varianza y de magnitud a detectar. Si se asume una varianza máxima y una magnitud mínima con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2, la muestra total entre resistentes y sensibles, teniendo en cuenta la proporción estimada entre estos grupos, sería de 77 pacientes: 28 sensibles y 53 resistentes.

## 13. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

### 13.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

Se realizó un análisis de la supervivencia a los 14 y a los 30 días, usando la metodología propuesta por Kaplan y Meier en 1958 (174), para solucionar el problema de los sujetos perdidos en los estudios longitudinales. El intervalo de confianza se estimó para un nivel de confianza del 0.95, usando el método de puntaje eficiente, corregido para continuidad del descrito por Newcombe en 1998 (175), a partir del procedimiento propuesto por Wilson en 1927 (176).

Las variables continuas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico, cuando su distribución no era normal. Para las comparaciones entre los pacientes de las cohortes y subcohortes, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney U., para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, cuando era apropiado.

En la identificación de los factores de riesgo independientes, asociados con la mortalidad, se realizó un análisis multivariado, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se generó un análisis por etapas. Primero, se utilizaron las variables independientes que pudieran generar confusión: (apache, número de diagnósticos, edad, tratamiento adecuado, género, foco de infección, días previos al diagnóstico, estancia en UCI previo al diagnóstico y número de resistencias). Posteriormente, se utilizaron variables con un valor

de  $P < 0,05$  dentro de los análisis univariados. Las razones de riesgo se calcularon para un IC del 95%. Para la generación de la información se utilizó el software S.P.S.S. (ver 15.0).

### 13.2. ANÁLISIS DE COSTOS

Se realizó un estudio de costo de la enfermedad usando una aproximación desde la incidencia de la enfermedad, mediante un estudio de cohorte de los pacientes ingresados a UCI y de su desenlace a 30 días. La técnica utilizada fue el micro costeo. Se tuvieron en cuenta todos los costos relevantes según la perspectiva de la sociedad.

El costo unitario se obtuvo usando como aproximación el promedio de las tarifas de los recursos en el mercado reportadas por los hospitales. El costo total de los recursos directos de la atención médica para cada paciente, se obtuvo multiplicando el número de unidades consumidas por el costo unitario. La estimación de las pérdidas de capacidad laboral se realizó con base en la información suministrada por los pacientes mediante la técnica de capital humano. La valoración del transporte para asistir al hospital se realizó con la información reportada por los pacientes. Todos los costos se manejaron en pesos colombianos corrientes de 2010.

Se examinó la normalidad de la distribución del costo hospitalario total y LOS, a través de la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov. Para la estimación de las comparaciones entre las cohortes y subcohortes, con relación al costo total y LOS, se utilizaron datos sobre una muestra representativa de la población, que, como siempre, mostraron un número suficiente de grados de libertad. Esto significa que la muestra fue bastante mayor que el número de parámetros de la ecuación. Se tuvo en cuenta que una regla de uso frecuente, requiere el número de observaciones, menos el número de parámetros que debe ser mayor de treinta ( $nk > 30$ ).

Para controlar un efecto de una posible distribución no-normal se utilizaron dos soluciones. La primera fue la confianza en nuestra muestra lo suficientemente grande. Con grandes muestras, la estadística propuesta para una distribución normal es válida. En otras palabras, una amplia muestra nos protege de los problemas de distancia de la normalidad de la distribución de las variables dependientes.

Sin embargo, la segunda solución que se empleó fue realizar una transformación logarítmica. Se especificó la variable dependiente a través de el uso del módulo S.P.S.S. (ver 15).

En el análisis univariado del costo, se generó la comparación entre sensibles y resistentes para cada uno de los nueve marcadores, y una pareja de subgrupos conformada por los resistentes a cualquier marcador, frente a los sensibles a todos los marcadores. Para cada grupo se calculó la media y la mediana del costo total y de cada uno de los rubros. Para las comparaciones entre los pacientes de las cohortes y subcohortes, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney U., cuando era apropiado.

Para el análisis de la información económica se utilizó S.P.S.S. (ver 15). Todos los valores de P reportados son de dos colas.

Se desarrollaron análisis multivariados para evaluar los efectos de las variables independientes, sobre los costos totales (directos e indirectos), y de LOS. El análisis primario del efecto de la resistencia sobre el costo total hospitalario y LOS, sugiere que la infección con un *Acinetobacter resistente*, se traduciría en una variación porcentual de x en el coste hospitalario total o LOS, frente a la infección con un *Acinetobacter no resistente*. En el análisis multivariado, se evaluó la multicolinealidad, usando el coeficiente de correlación de Pearson (Pe). Si se observaba una fuerte correlación de las variables independientes (Pe > 90), éstas se eliminaban del análisis multivariado.

Finalmente, se trabajaron varios modelos de regresión lineal simple, y se decidió incluir en este análisis los modelos con mejor coeficiente  $R^2$  y  $R^2$  ajustado, que explican una mejor asociación de las variables independientes o explicativas del modelo, con la variable dependiente (costos). Para todos los análisis incluidos en estos modelos, se determinó un nivel de significancia de  $P < 0,05$ .

---

## RESULTADOS

### 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se analizaron los cultivos de 165 personas que presentaron infecciones intrahospitalarias, y fueron internados en tres Unidades de Cuidados Intensivos para adultos. Ejemplo, el Hospital de Kennedy, con el 54% (n=89), seguido del Hospital el Tunal, con el 26% (n=43), lo que representa el 80% para el sector público, y finalmente, la Clínica del Occidente con el 20% restante, representando al sector privado (n=33), como se muestra en tabla 5. El número de pacientes que presentó aislamientos multisensibles fue de 62, mientras que el número de pacientes con aislamientos multiresistentes fue de 103. El número de pacientes con aislamientos sensibles o resistentes para cada uno de los marcadores, se presenta en la tabla 6.

Con respecto al género, se observa predominio del masculino, con un 64,2%. La edad promedio fue de 50 años, con una mínima de 16 años y una edad máxima de 90 años. (ver tabla 7).

La infección más frecuente fue la ISO = 28%, NAV = 20,6%, NNOS = 20.6%, ITS = 14,4%; la proporción restante (22,4%) corresponde a: ITSCAT, ITU y TBLAN (ver Ilustración 3).

El puntaje de APACHE promedio fue de 13 puntos, con un valor mínimo de cuatro (4) y un valor máximo de treinta (30). El APACHE para el Hospital de Kennedy, teniendo un promedio de edad más alto de 53 años, es levemente más bajo que el de las otras dos instituciones, con promedios de edad menores (ver tabla 8).

Con respecto al número de comorbilidades, se evidencia que predomina la representación de pacientes con menos de 5 diagnósticos clínicos (68%). No obstante, la severidad de los cuadros clínicos (94%), se encuentra en un rango mayor a diez (10) y menor a veinticuatro (24) puntos en la escala de apache, lo que caracteriza a los pacientes admitidos en Unidades de Cuidado Intensivo para adultos (ver tabla 8).

Las medidas de resumen de las variables numéricas en pacientes con *A.baumannii* se muestran en la tabla 9 donde llama la atención el número de días de estancia hospitalaria

para todos los pacientes infectados con una mediana de 30 días (RIQ 46,2-134,5) con un mínimo de 8 días y un máximo de 192.

Los antimicrobianos con alta efectividad para el tratamiento contra el *Acinetobacter baumannii* que más se usaron en los pacientes del estudio, fueron: ampicilina /sulbactam (SAM = 33%), meropenem (MEM = 14,5%), cefoperazona/sulbactam (CFP = 13,3%), imipenem (IMP = 11,5%), tigeciclina (TGC = 5,5%) polimixina B (PMX = 0,6%) y rifampicina (RIF= 0,3%).

Los medicamentos empleados y que cuentan con menor efectividad son piperacilina tazobactam (TZP = 4,8%), cefepime (FEP = 1,8%) y ciprofloxacino (CIP = 1,2%) (ver ilustración 4). El antimicrobiano con baja efectividad usado en los pacientes del estudio fue: amikacina (AMK = 3%).

Los que no tienen cubrimiento para *Acinetobacter baumannii* y que fueron formulados incluían: vancomicina (VAN = 8,5%), ceftriaxona (CRO = 0.6%), clindamicina (CLI= 0,02%) y fluconazol (FLU 0,01%), este último formulado a 2 pacientes con infección micótica concomitante.

Los antimicrobianos con mayor peso porcentual de costo por consumo (% DDD por 100 días/cama disponible), fueron ampicilina/sulbactam (36,6%), cefoperazona/sulbactam (16,5%), cefepime (12,4%), meropenem (9%) y polimixina B (7,6%). Los antimicrobianos con mayor peso porcentual por costo total del medicamento fueron: polimixina B (28,3%), cefoperazona/sulbactam (19,1%), meropenem (12,4%), imipenem (10,3%) y tigeciclina (9,5%) (Ver ilustración 4).

## 15. MORTALIDAD

### 15.1. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES Y RESISTENTES, CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* (DIA 14 Y DIA 30)

Tal como se presenta en la tabla 10 se observa una mayor sobrevivencia para el género masculino que para el femenino en los 14 y 30 días, pero las diferencias no son significativas:  $P > 0,05$ . La sobrevivencia para el Hospital de Kennedy fue inferior que en las tres



instituciones estudiadas para los 14 días: 71% (I.C95%: 60% - 80%), y para los 30 días se evidencia menos sobrevida en el Hospital el Tunal (50% (I.C95%: 35% - 66%). La sobrevida general en el estudio para los 14 días fue de 72% (I.C95%: 65% - 79%), y disminuyó a 62% (I.C95%: 54% - 70%) a los 30 días.

Se observa que a los 14 días para 8 de los 10 marcadores analizados, los pacientes con bacterias sensibles presentan un menor riesgo de morir que la de los pacientes con bacterias resistentes para todos los marcadores. La mayor diferencia fue encontrada al analizar los pacientes con microorganismos multiresistentes, frente a los multisensibles con un valor de -24% de sobrevida para los resistentes frente a los sensibles, y con una probabilidad de sobrevida de 0.69 para los pacientes con bacterias resistentes, frente a 0.91 para los sensibles. Empero, ninguna de las diferencias encontradas es significativa al analizar los intervalos de confianza para un nivel del 0.95,  $P > 0.05$ ). Los restantes dos marcadores muestran mayor sobrevida para los microorganismo resistentes frente a los sensibles sin embargo ninguna diferencia fue estadísticamente significativa ( $P > 0.05$ ) ver (ver tabla 11)

Para los 30 días, la probabilidad de sobrevida en todos los pacientes fue de 62% (I.C 0,95 54% - 70%). Al comparar la sobrevida de los pacientes con bacterias multiresistentes frente a los multisensibles, se observa una diferencia relativa del -36% de los pacientes con bacterias resistentes frente a los sensibles. En términos absolutos, esta diferencia es del 49% (ver tabla 11).

De los 10 marcadores estudiados, solamente se observa una  $P < 0,005$ , cuando se compara multisensibles y multiresistentes (ver ilustración 5).

## 15.2. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANII* (DIA 14 MAS DIA 30)

Se realizó un análisis univariado para la sub cohorte de pacientes con aislamientos multisensibles y multiresistentes de *A.baumannii*; se evidencio diferencias significativas con relación al Apache, número de diagnosticos, niveles de albúmina, Desarrollo de fungemia, y diagnosticos de infección asociada al cuidado de la salud ( NAV, NNOS, ISO, ITU), número de marcadores de resistencia y probabilidad de sobrevida, ver Anexo 1, se realizaron varias

regresiones de Cox para analizar la mortalidad de los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* tratados en UCI. La variable dependiente fue mortalidad, y las variables independientes correspondieron a: APACHE II, número de diagnósticos, edad, tratamiento adecuado, género, foco de infección, días de hospitalización previos al diagnóstico, días de estancia en UCI, número de resistencias, el desarrollo de fungemia, conteo de glóbulos blancos, y albúmina sérica en el día del diagnóstico, SDRA, tener dispositivos intravasculares adicionales y se generaron varias combinaciones de variables independientes. Según lo anterior, se observa que en la muestra analizada, y según los modelos empleado para la regresión, ninguno de los coeficientes analizados tiene un valor significativo. En todas las variables, la razón de riesgo atraviesa el 1, comparando el límite inferior y el superior (ver tabla 12).

Se realizó varios modelos utilizando las variables no significativas en el análisis univariado así, como utilizando menor número de variables y combinaciones entre ellas no evidenciando diferencias estadísticamente significativas (Ver Anexo 2, 3)

### 15.3. COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR ACINETOBACTER BAUMANII (DIA 30)

La tasa de mortalidad a los 30 días por cualquier causa en pacientes con IN por *Acinetobacter baumannii*, fue de 25.5% (IC 95%; 18%-41%). Mediante un análisis univariado, se evidenció que la probabilidad con relación a la puntuación de: APACHE II, el desarrollo de fungemia, foco de infección, y número de resistencias, fue significativamente mayor que en los que no sobrevivieron, en comparación con los sobrevivientes: (23,6 ± 5,5 vs 18,7 ± 4,2, 21,4 ± 2,3, frente a 2,3 ± 2,6, 20,4 ± 2,3 vs 1,9 ± 1,6, ,34.3 ± 2,3, frente a 5,58 ± 2,6 P < 0,001, respectivamente). También los pacientes que murieron eran mayores (65 ± 18 vs 52 ± 16, p = 0,027), y tenían aumentado el conteo de glóbulos blancos, así como valores más bajos de albúmina sérica el día del diagnóstico de IN por *Acinetobacter baumannii*, en comparación con los que sobrevivieron [(21.6. x 10<sup>3</sup> ± 8 x 10<sup>3</sup> vs 14.2 ± 7 10<sup>3</sup>, P = 0,036, y 2,8 ± 0,7 vs 3,4 ± 0,5, P = 0,019, respectivamente (media ± DE)]. Además, los pacientes con *Acinetobacter bacteriemia baumannii* que murieron, eran más propensos a tener dispositivos intravasculares adicionales (71,2 vs 28,7%, p = 0,001) y SDRA (74,8 frente a 25,2%, p = 0,03), que los pacientes que sobrevivieron. Hubo diferencias estadísticamente

significativas en la mortalidad a los 30 días, entre los pacientes con IN sensibles y resistentes (9% frente al 42%, respectivamente:  $P = 0,0074$  (ver tabla 13).

La exposición a los agentes antimicrobianos antes del primer resultado positivo de *Acinetobacter baumannii*, se muestra en la tabla 14. La duración previa de carbapenémicos ( $p = 0,032$ ), se asoció con adquisición de IN.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística, que incluyó las variables asociadas significativamente con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariado. Las pruebas de significancia del modelo, indican que este es estadísticamente significativo. A su vez, el modelo logra explicar satisfactoriamente el 90% de los casos.

Se devela que los factores asociados de forma independiente con la mortalidad, fueron la severidad de la enfermedad según las estimaciones del APACHE II (OR 1,432; 95% IC 1.256-1.634,  $p < 0,001$ ). El aumento de recuento de leucocitos al inicio de la IN por *Acinetobacter baumannii* (OR 1,19, IC 95% 1.05-1.25,  $p < 0,024$ ), con relación al foco de infección por ITU (OR 16, 508, IC 95% 1.098- 248.219,  $p = 0,043$ ), la NAV (OR 0,030, IC 95% 0,002-0,499,  $p = 0,014$ ), y la NNOS (OR 11, 447, IC 95% 1.237- 105.940,  $p = 0,043$ ), fueron significativos. Otras variables que mostraron significancia fueron: los días en UCI (OR 0,983 IC 95% 0,968-0,997,  $P = 0,019$ ) y el número de diagnósticos en el momento del inicio de IN (OR 1,852, IC 95% 1.363- 2,515,  $p < 0,0001$ ) (ver tabla 15).

#### 15.4 COMPARACION DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS MULTISENSIBLES FRENTE A LOS MULTIRESISTENTES CON INFECCION POR ACINETOBACTER BAUMANII (DIA 14)

La probabilidad de sobrevivir a los 14 días por cualquier causa en pacientes con IN por *A.baumannii* multiresistente en comparación con los multisensibles, fue de 69% (IC 95%; 61%-77%) vs 91%(IC 95% 69%-98%). Mediante un análisis univariado, se evidenció que la probabilidad con relación a la puntuación de: APACHE II, el desarrollo de fungemia, foco de infección, y número de resistencias, fue significativamente mayor En los pacientes con *A. baumannii* multiresistentes en comparación con los multisensibles ver Anexo 4. Sin embargo al analizar varios modelos de regresión logística para un intervalo de confianza al 95% ninguna variables tuvo una significancia estadística, (ver Anexos 5-7)

### 15.5 COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCION POR ACINETOBACTER *BAUMANII* QUE PRESENTAN AISLAMIENTOS INICIALES SIN HALLAZGOS POSTERIORES FRENTE A LOS QUE PRESENTAN PERSISTENCIA DE CULTIVOS POSITIVOS

Al igual que se presenta en la tabla 16, se puede observar que la probabilidad de sobrevida para los pacientes con persistencia de cultivos positivos, es de 67% a los 14 días, mientras que la de los pacientes con hallazgos iniciales es de 87%, presentándose así una menor sobrevida en el grupo con hallazgos posteriores. Sin embargo, esta diferencia no es significativa, pues como se observa en la tabla 16, los intervalos de confianza para el 0.95 se solapan.

A los 30 días, la probabilidad de sobrevivir para los pacientes con hallazgos posteriores fue del 57%, mientras que para los pacientes con hallazgos iniciales fue del 65%, siendo nuevamente menor la sobrevida en el grupo con hallazgos posteriores. Aunque nuevamente esta diferencia no es significativa al evaluar los intervalos de confianza, en las curvas de Kaplan-Meier.

## 16. DIAS DE ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO.

### 16.1. COMPARACION DEL NÚMERO DE DÍAS DE ESTANCIA EN UCI DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Al comparar el número de días de estancia en UCI entre los pacientes sensibles y resistentes (para cada uno de los marcadores y para la resistencia a cualquiera frente a la sensibilidad a todos), se encuentra que para nueve (9) de los diez (10) subgrupos analizados, la diferencia es positiva. Es decir, que los pacientes resistentes tienen una estancia en UCI superior a la de los pacientes con infecciones por bacterias sensibles. Al observar la magnitud de dicha diferencia, se encuentra que esta diferencia es de máximo seis (6) y de promedio 1,58 días. Empero, para ninguno de los marcadores analizados es significativa, tal como se observa en la tabla 17.

Llama la atención que el único grupo donde los resistentes tienen una estancia menor que los sensibles, es cuando se compara multiresistentes frente a los multisensibles.

## 16.2. COMPARACION DEL NÚMERO DE DIAS EXTRA EN UCI DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*

De la misma manera en que se observa en la tabla 18, es evidente que para nueve de los diez grupos, la diferencia es positiva, manifestando que los pacientes resistentes tienen una cantidad de días mayor que los sensibles. La diferencia máxima es de 2.75 y el promedio de 1.05. Según el análisis de significancia mediante la prueba T de Student, se encuentra que la diferencia es significativa para el marcador Amikacina. En la diferencia de medianas se encuentra que para seis (6) grupos de los diez (10), se encuentra una diferencia positiva. Sin embargo, sólo dos diferencias son significativas  $P < 0.05$ .

## 17. COSTOS

### 17.1. COSTOS UNITARIOS

En la tabla 19 se presentan los costos unitarios, para aquellos recursos donde se registró el número de unidades consumidas, y los costos totales para los casos en que no se registraron o existen varios tipos de unidades. El promedio para el costo de transporte fue \$40.744 (DS +/- \$ 49.637). La mediana fue de \$25.000 (RIQ \$15.100 - \$ 42.750), así como se evidencia un rango amplio para el costo de días extra de hospitalización con un promedio de \$771.890 (DS +/- \$152.733), y una mediana de \$760.000 (RIQ \$ 760.000-\$ 760.000).

### 17.2. UNIDADES CONSUMIDAS

En la tabla 20 se presenta el consumo de recursos en unidades, cuando este aplica. En general, se observa una variabilidad importante entre el número de unidades consumidas por cada paciente en cada uno de los recursos analizados, encontrándose los valores más altos para los laboratorios clínicos con jeringas y suministros con 56 (RIQ 42-87). Número de laboratorios clínicos de 12 (RIQ 5-21), y el consumo de antibióticos de 6,75 (RIQ 4,6-9).

### 17.3. COSTOS TOTALES

La distribución del costo total se muestra en la ilustración 6. El costo total promedio encontrado para los pacientes se presenta en la tabla 21, donde se observa una media de \$15.578.360 (DS +/- \$12.955.556), y una mediana de \$12.723.849 (RIQ \$ 2.279.478-\$55.256.980). El componente más importante de este costo es el costo directo de la atención médica, el cual es responsable por el 99% del costo, como se presenta en la tabla 22 el 52% de este costo, se explica por los costos de hotelería o estancia y el 36% por el costo de los medicamentos, cuyos antibióticos representan el 95% y es la tercera parte del costo total.

### 17.4. COMPARACION DEL COSTO DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTOS SENSIBLES FRENTE A LOS RESISTENTES, CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*

En la comparación ente multisensibles y multiresistentes que se encuentra en la tabla 23 se observa que para todos los subgrupos analizados, los pacientes con microorganismos resistentes tuvieron un costo promedio superior a sus homólogos con microorganismos sensibles. Esta diferencia es en promedio de \$3.976.092 (DS +/- \$1.245.085). La máxima diferencia en medias fue encontrada para los pacientes con bacterias resistentes a la cefoperazona/sulbactam, con \$5.351.157 (DS +/- \$ 693.261), y la mínima para la tigeciclina de \$668.032 (DS +/- \$ 245.085). Con relación a las medianas, la máxima diferencia fue encontrada igualmente para cefoperazona/sulbactam de \$ 3.672.761(RIQ \$1.236.892 - \$4.245.871). La significancia estadística arrojó un valor inferior a 0.05 para las diferencias entre resistentes y sensibles, según los siguientes marcadores: ciprofloxacino, amikacina, ampicilina/sulbactam, cefepime, meropenem e imipenem. Se obtuvo un valor p superior a 0.005 para los grupos resistentes a cefoperazona/sulbactam, piperacilina/tazobactam y tigeciclina. La comparación de los valores de costo mediano para los subgrupos se presenta en la Tabla 24

En las tablas 25 y 26, se observa que para un nivel de significancia de  $P < 0.05$ , los costos medios por medicamentos (antibióticos), así como los costos directos y totales de la atención, son importantes cuando se mira la resistencia a ciprofloxacina. Los medicamentos, servicios profesionales, hotelería, métodos diagnósticos, recursos directos, recursos no sanitarios, recursos indirectos y totales, son relevantes cuando se analiza la

resistencia a cualquier marcador. En las tablas 27 y 28 se observa la relevancia que tiene el costo mediano con relación a medicamentos, servicios profesionales y paquetes quirúrgicos, métodos diagnósticos, recursos directos de la atención médica, recursos directos no sanitarios, recursos indirectos y costos totales cuando se mira el marcador amikacina.

En la tabla 28 se presentan las principales variables del marcador ciprofloxacina. Los subgrupos de resistentes y sensibles tienen un número de 109 y 56 respectivamente, con una diferencia de 53. El promedio del costo total para el grupo de resistentes fue de \$17.239.163 (DS +/- \$13.114.153), y de \$12.345.725 (DS +/- \$6.624.140). Para el grupo de sensibles se encuentra una diferencia en el promedio de los costos del orden de \$4.893.438 (DS +/- \$ 302.800). Esta diferencia tiene un valor P de 0.002, el cual es inferior a 0.05. El puntaje del APACHE fue de 14 (DS +/- 6) y 11(DS +/- 5) para resistentes y sensibles, respectivamente. Se encontró una diferencia de 3 puntos, la cual tiene un valor P= 0.0001. Las edades promedio de los dos grupos son iguales 50 años, con (DS+/-19) y (DS+/- 20) respectivamente. La proporción de masculinidad (porcentaje de hombres) es similar entre los grupos: 63%( IC95%: 55%-75.5%) en los resistentes y 66%(IC95%: 57%-63%) en los sensibles. Un mayor detalle en la información de costos se observa en los (Anexos 8 y 9).

En la [Tabla 29 Comparación sensible y resistente a la Amikacina](#), se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al marcador amikacina. El subgrupo de resistente a la amikacina tiene en número de 106, y el grupo de sensibles 59, con una diferencia de 47. El promedio del costo total fue de \$17.258.892 (DS +/- \$12.559.099) y de \$12.559.099 (DS +/- 7.554.647) para el grupo de resistentes y el grupo de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$4.669.794 (DS +/- 648.200), con un valor P inferior a 0.05, el cual es de 0.004. La puntuación APACHE para resistentes fue de 14 (DS +/- 6), y para sensibles de 12(DS +/- 6), con 2 puntos de diferencia. El valor p de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.0001. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 49 (DS +/- 19) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 52(DS +/- 19) años. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es 69% (IC95% 62%-76%), para el grupo de resistentes, y 56% (IC 95%:45%-60%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 13% (IC 95%: 9-16%), entre grupos. Para mayor detalle sobre los costos en la cohorte de amikacina, se presenta en los (Anexos 10 y 11).

**Con formato:** Español (Colombia)

**Con formato:** Español (España, internacional)

**Eliminado:** Tabla 29 Comparación sensible y resistente a la Amikacina,

En la [Tabla 30 Resumen sensibles y resistentes a Ampicilina/Sulbactam](#), se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al marcador ampicilina/sulbactam. El subgrupo de resistente a ampicilina/sulbactam tiene un número de 120, y el grupo de

**Con formato:** Español (Colombia)

**Con formato:** Español (España, internacional)

**Eliminado:** Tabla 30 Resumen sensibles y resistentes a Ampicilina/Sulbactam,

sensibles 45, con una diferencia de 75. El promedio del costo total fue de \$16.831.496 (DS +/- \$12.629.129); de \$12.236.664 (DS +/- \$7.074.776) para el grupo de resistentes, y para el grupo de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos del orden de \$4.594.832 (DS +/- \$ 387.213) y un valor P inferior a 0.05, el cual es de 0.004. La puntuación APACHE para resistentes fue de 14 (DS +/- 6), y para sensibles de 11(DS +/- 5), con 3 puntos de diferencia. Esta parte de la diferencia por APACHE debe ser tomada en cuenta también para la sobrevivencia. El valor p de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.001. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 50(DS +/- 19) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 49 (DS +/- 19) años con un valor P= 0.872. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 63% (IC95%: 56%-72%) para el grupo de resistentes, y de 67% (IC95%: 62%-73%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 4% (IC95%: 1-5%) entre grupos. Para mayor detalle ver (Anexos 12-13).

En la [Tabla 31. Resumen sensibles y resistentes a Cefepime](#), se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al marcador cefepime. El subgrupo de resistente tiene un número de 120, y el grupo de sensibles 35, con una diferencia de 85. El promedio del costo total fue de \$16.567.746 (DS +/- \$ 12.711.468), y de \$12.393.504 (DS +/- 7.304.546) para el grupo de resistentes y sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$4.174.242 (DS +/- \$ 532.123) con un valor P = 0.004. La puntuación APACHE para resistentes fue 14 (DS +/- 6) y para sensibles de 11(DS +/- 5), con 3 puntos de diferencia. El valor P de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.001. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 50 años (DS +/- 20), y el promedio para el grupo de sensibles fue de 49(DS +/- 19) años, con un valor p de 0.777. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 63% (IC95%: 56-69%) para el grupo de resistentes y de 63% (IC95%: 58%-69%) para el grupo de sensibles (más detalle de la información se presenta en los (Anexos 14-15).

En la [Tabla 32. Comparación sensibles y resistentes al Meropenem](#), se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al marcador meropenem. El subgrupo de resistente tiene un número de 94, y el grupo de sensibles de 62, con una diferencia de 32. El promedio del costo total fue de \$17.507.659 (DS +/- \$13.234.054), y de \$13.303.443 (\$8.575.323) para el grupo de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$4.204.216 (\$576.900), con un valor P= 0.017. La puntuación APACHE para resistentes fue de 15 (DS +/- 6) y para sensibles 12(DS +/- 5), con 3 puntos de diferencia. El valor P de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.001. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 51(DS +/- 19) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 48 (DS +/- 19), con una diferencia de 4 años y un valor p de 0.256. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 62% (IC95% 55%-78%)

**Con formato:** Español (Colombia)

**Con formato:** Español (España, internacional)

**Eliminado:** Tabla 31 Resumen sensibles y resistentes a Cefepime,

**Con formato:** Español (Colombia)

**Con formato:** Español (España, internacional)

**Eliminado:** Tabla 32 Comparación sensibles y resistentes al Meropenem,



para el grupo de resistentes y de 69% (59%-79%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del -8% (IC95% 2%-4%), entre grupos (mayor detalle de la información se presenta en los (Anexos 16-17).

En la tabla 33 se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al marcador imipenem. El subgrupo de resistentes tiene un número de 120 y el grupo de sensibles 62, con una diferencia de 75. El promedio del costo total fue de \$16.982.808 (DS +/- \$12.839.789) y de \$13.245.165 (DS +/- \$ 8.604.931) para el grupo de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$3.737.343(DS +/- \$760.865), con un valor P = 0.027. La puntuación APACHE para resistentes fue de 14(DS +/- 6) y para sensibles de 12(DS +/- 5), con 3 puntos de diferencia. El valor P de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.006. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de de 51(DS +/- 19) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 48 (DS +/- 19) años, con un valor P de 0.336. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres), es de 60% (IC95% 55%-65%) para el grupo de resistentes y de 71% (IC95%: 65%-77%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 11%(IC95%: 7-15%) entre grupos (mayor información detallada sobre los costos se presenta en los (Anexos 18-19).

En la tabla 34 se presentan las principales variables de los subgrupos con relación a los multisensibles frente a los multiresistentes. El subgrupo de resistente tiene un número de 103, y el grupo de sensibles 62, con una diferencia importante de 121. El promedio del costo total fue de \$16.085.670 (DS +/- \$ 11.921.358) y \$12.280.845 (DS +/- \$8.212.258) para el grupo de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$3.804.825 (DS +/- \$476.000), con un valor P= 0.0067. La puntuación APACHE para resistentes fue de 14(DS +/- 6), y para sensibles de 9(DS +/- 4), con 4 puntos de diferencia. El valor P de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.0001. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 50 (DS +/- 19) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 48 (DS +/- 18) años, con un valor P de 0.547. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 65% (IC95%: 54%-76%) para el grupo de resistentes y de 47%(IC95% 40-59%) para el de sensibles, notándose una diferencia del 18% (IC95% 15%-21%) entre grupos (ver Anexos 20-21).

En la tabla 35 se presentan las principales variables de los subgrupos con relación a cefoperazona/sulbactam. El subgrupo de resistente a la cefoperazona/sulbactam tiene un número de 22, y el grupo de sensibles 84, con una diferencia de -62. El promedio del costo total fue de \$20.205.561(DS +/- \$16.003.170),y de \$4.854.404 (\$8.745.313) para el grupo

de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$5.351.157(DS +/- \$693.261), con un valor P superior al 0.05, el cual es de 0.144, a pesar de la magnitud de la diferencia entre las medias y la mayor de todos los subgrupos. La puntuación APACHE para resistentes fue de 16(DS +/- 7), y para sensibles 13(DS +/- 6), con 3 puntos de diferencia. El valor p de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.034. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 64 (DS +/- 15) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 49 (DS +/- 19) años, con un valor P de 0.0002. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 68% (IC95%: 59%-79%) para el grupo de resistentes y de 57%(IC95%:52%-65%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 11% (IC95%: 7%-13%) entre grupos (una Información más detallada sobre los costos se encuentra en los (Anexos 22 y 23).

En la tabla 36 se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al antibiótico marcador piperacilina/tazobactam. El subgrupo de resistente tiene un número de 62 y el grupo de sensibles 20, con una diferencia de 42. El promedio del costo total fue de \$18.107.427 (DS +/- \$12.229.848), y de \$14.474.680 (DS +/- \$9.129.328) para el grupo de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$3.632.747 (DS +/- \$479.000) y un valor P superior al 0.05, el cual es de 0.164. La puntuación APACHE para resistentes fue 13 (DS +/- 6) y para sensibles de 12 (DS +/-5), con un punto de diferencia. El valor p de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.390. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 49 (DS +/- 18) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 51 (DS +/-22) años, con un valor p de 0.164. El porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es de 65% (IC95% 56%-75%) para el grupo de resistentes y de 70% (62%-80%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 5%(IC95% 2%-4%) entre los grupos, una información más detallada se presenta en los (Anexos 24-25).

En la tabla 37 se presentan las principales variables de los subgrupos con relación al antibiótico marcador tigecilina. El subgrupo de resistente tiene un número de 9 y el grupo de sensibles 39, con una diferencia de -30. El promedio del costo total fue de \$18.248.955 (DS +/- \$11.879.651) y de \$17.580.924 (DS +/- 12.907.785) para el grupo de resistentes y de sensibles, respectivamente, con una diferencia en el promedio de los costos de \$668.032 (DS +/- 245.085), con un valor P superior al 0.05, el cual es de 0.833. La puntuación APACHE para resistentes fue de 20 (DS +/- 6), y para sensibles de 12 (DS +/- 6), con 8 puntos de diferencia. El valor P de la diferencia entre estas puntuaciones es de 0.004. El promedio de edad del grupo de resistentes fue de 51 (DS +/- 18) años, y el promedio para el grupo de sensibles fue de 50 (DS +/- 19) años, con una diferencia de un año y un valor p de 0.872. El

porcentaje de masculinidad (porcentaje de hombres) es 67% (IC95%: 59%-73%) para el grupo de resistentes y de 72%(IC95%: 65%-90%) para el grupo de sensibles, notándose una diferencia del 5% (IC95% 2%-7%) entre grupos (una mayor información se presenta en los (Anexos 26 y 27).

### 17.5. COMPARACIÓN DE LOS COSTOS ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCION POR *ACINETOBACTER BAUMANII* QUE PRESENTAN AISLAMIENTOS INICIALES SIN HALLAZGOS POSTERIORES FRENTE A LOS QUE PRESENTAN PERSISTENCIA DE CULTIVOS POSITIVOS

La comparación del costo medio se presenta en la tabla 38, donde se observa que los pacientes con aislamientos posteriores, tienen una diferencia de costo medio total, comparado con los pacientes con hallazgos iniciales de \$6.612.000(DS +/- \$ 532.000) P=0.3.

La diferencia de los costos medios por los días de estancia para los pacientes con hallazgos iniciales es de \$7.996.378 (DS +/- \$5.976.000), y aquellos con hallazgos posteriores de \$10.589.333 (DS +/- \$ 4.235.000), presentando una diferencia de \$ 2.592.955 (DS +/- \$1.335.239).

El costo medio en antibióticos fue de \$5.313.099 (DS +/- \$3.873.000 para pacientes con hallazgos iniciales, y de \$7.085.039 (DS +/- 3.654.000) con hallazgos posteriores, mostrando una diferencia de \$1,771.939 (DS +/- 564.000). Sin embargo, el nivel de significancia es no representativo: P> 0.23 (ver tabla 38).

La diferencia en costos medianos por los días de estancia en los pacientes con hallazgos iniciales es de \$6.840.000 (RIQ \$1.234.000 - \$4.723.200), y aquellos con hallazgos posteriores del orden de \$7.600.000 (RIQ \$2.535.235 - \$5.567.000), con una diferencia de \$760.000 (RIQ \$450.000 - 570.000).

La comparación del costo mediano para antibióticos se presenta en la tabla 39, donde se observa que los pacientes con hallazgos iniciales, tienen un costo de \$3.960.575 (RIQ \$2.037.214 - \$6.308.794), y aquellos con hallazgos posteriores de \$5.107.888 (RIQ \$3.344.070 - \$7.287.995), con una diferencia de \$1,147.313 (RIQ \$864.000 - \$1.045.980). Sin embargo, el nivel de significancia es no representativo: P> 0.23.

Los resultados del análisis univariado, para evaluar el efecto de las características de cada paciente sobre el costo hospitalario, se presentan en la tabla 40. Los pacientes infectados con las bacterias resistentes tuvieron un costo promedio total de \$3.976.093, más alto que para los pacientes infectados con bacterias no resistentes (\$17.503.538 y \$13.527.445, respectivamente):  $P < 0,0001$ ). Las variables con una fuerte asociación positiva con el costo ( $P < 0,0001$ ), fueron sitio de infección: número de días en UCI y número de marcadores de resistencia. Las variables asociadas positivamente con un valor de  $P < 0,05$ , incluyeron el APACHE II, número de diagnósticos. Las variables que se asociaron negativamente con el costo (en comparación con la asociación para todos los marcadores), fue la edad ( $P < 0,0001$ ). Las variables que no presentaron asociación ( $P > 0,05$ ) fueron: días de estancia previa al diagnóstico, género, tratamiento antibiótico adecuado, comorbilidades, días de ventilación mecánica, categoría del diagnóstico, (cirugía electiva, cirugía de urgencias, médico, trauma no quirúrgico), presencia de dispositivos intravasculares, colonización previa con *Acinetobacter baumannii*, desarrollo de IN por otro microorganismo no asociado a *Acinetobacter baumannii* y desarrollo de fungemia.

#### 17.6. ANÁLISIS MULTIVARIADO: COSTOS.

Para evaluar la presencia de multicolinealidad, fueron evaluados los coeficientes de correlación de Pearson entre cada variable independiente, que fueron elegidas para entrar dentro del modelo (ver tabla 41).

En la tabla 42 se observa que la correlación es significativa para el 0.95, según la probabilidad del valor F. Además se encuentran unos valores P significativos para las variables de número de resistencias, foco NAV y Foco ITU, Para mayor detalle de los modelos ver (Anexos 28-38)

---

## DISCUSIÓN

### 18. CONSIDERACIONES GENERALES

Este es el segundo estudio prospectivo en el mundo y el primero en un país en vía de desarrollo que devela la problemática del *Acinetobacter baumannii* con relación a la mortalidad; Los estudios publicados sobre el particular utilizan una metodología de Casos y controles con problemas metodológicos importantes, y con número reducido de pacientes; todos ellos muestran menos de 90 casos estudiados, nuestro estudio analiza el resultado de 165 pacientes; igualmente este estudio es el único que analiza simultáneamente 10 antimicrobianos marcadores y 10 procesos infecciosos asociados al cuidado de la salud en comparación con los otros estudios que se enfocan principalmente en la multiresistencia o la resistencia de algunos marcadores principalmente los carbapenémicos y analizan menos procesos infecciosos nosocomiales.

Este es el primer estudio en el mundo que analiza con una metodología de cohortes prospectivas los costos de la resistencia del *Acinetobacter baumannii* en las Unidades de cuidados intensivos; así mismo es el primer estudio en el mundo que devela la problemática de los costos indirectos de la atención de pacientes infectados con este microorganismo y su impacto en las familias que atienden a dichos pacientes.

Las infecciones hospitalarias se han asociado con una serie de consecuencias negativas para los pacientes, incluyendo un aumento de los días de estancia (LOS), la morbilidad, la mortalidad y los costos hospitalarios. Este efecto se ve magnificado cuando la infección es producida por microorganismos gram negativos (177).

En el presente estudio, el 62.4% de los 165 pacientes, tuvieron una infección por un patógeno resistente a alguna familia de antimicrobianos, y más de la mitad de los pacientes (86%) de este grupo, fueron infectados con un patógeno multiresistente. Este resultado es muy superior a los resultados presentados en por el CDC, los cuales informaron que hasta el 16% de las infecciones en UCI, fueron causadas por agentes patógenos multiresistentes (MDR), a pesar de que el estudio incluye ambos organismos gram-positivos y Gram negativos (178).

Existen, en los estudios de cohortes, algunos sesgos importantes como: de selección, confusión e información, estos deben ser rigurosamente considerados, sobre todo por lo que se refiere a pérdidas, en el seguimiento (de los pacientes, de los participantes, etc.), el modo en que se obtiene la información, sobre la exposición estudiada y el modo en que se determina en la población en estudio la ocurrencia de la enfermedad o condición de interés durante el seguimiento.

Por lo que se refiere a sesgos de confusión, es importante considerar factores que se asocien independientemente tanto con la exposición como con la condición o evento estudiado, que no sean pasos intermedios en el proceso causal, ya que éstos pueden hacer aparecer una asociación ficticia entre la exposición y el factor en estudio.

Nuestro estudio consideró y controló estos sesgos; no hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes ya que los equipos de vigilancia epidemiológica laboraban los 7 días a la semana en los hospitales de estudio, y hubo una comunicación diaria con el servicio de Unidad de cuidados intensivos lo que garantizó el seguimiento continuo de los pacientes que ingresaban al estudio.

Con relación a la información lo primero que se realizó fue la capacitación de los equipos de vigilancia epidemiológica de acuerdo al protocolo del estudio, los cuestionarios utilizados fueron validados por varios expertos y posteriormente se realizó una prueba piloto en condiciones reales y se generó un control de calidad continuado de la información recolectada cada 3 días; así mismo cualquier paciente que ingresaba al estudio era evaluado inicialmente por una persona del equipo investigador y posteriormente por el investigador principal todo esto garantizaba que la información presentada fuera veraz y exacta; a todas las fichas de los análisis se les anexó copia de los resultados microbiológicos con el fin de minimizar problemas relacionados con la exposición.

Todas las fichas generadas por cada paciente fueron almacenadas en una carpeta especial (A-Z), marcada e identificada con el número de la historia clínica, estas carpetas fueron almacenadas en un lugar seguro con solo el acceso a la información por parte del investigador principal, o de la persona a la que él delegaba.

Para el control y la identificación de la confusión se realizó análisis univariados de los factores confusores o variables independientes relacionadas con el desenlace; Este es el primer estudio en el mundo que controló un número mayor de variables independientes que pudieron generar confusión de los resultados sobre mortalidad. Posteriormente se

generaron (análisis estratificados y modelos multivariados, principalmente) .Todo esto con el fin de garantizar la validez interna y externa del presente estudio

Los principales resultados del presente estudio, ilustran el aumento de la mortalidad, los costos hospitalarios, así como los costos indirectos de atención.

### 18.1. MORTALIDAD

El principal resultado que se evidencia en el presente estudio fue la menor sobrevida de los pacientes que presentan infecciones por *Acinetobacter baumannii* multiresistentes cuando se comparan con los multisensibles en pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos a los 30 días del diagnóstico del proceso infeccioso nosocomial, esta diferencia fue estadísticamente significativa; entre los factores estudiados que generaban confusión de los resultados dada la significancia estadística presentada en los análisis univariados se encontraron: el Apache en el momento de la admisión y en el momento del diagnóstico, el desarrollo de fungemia ( especialmente candidiasis invasiva ), los días totales de hospitalización, la leucocitosis en el momento del diagnóstico del proceso nosocomial, algunas infecciones asociadas al cuidado de la salud como la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica, la Neumonía Asociada al Cuidado de la Salud, las Infecciones de Sitio Operatorio, las Infecciones del Tracto Urinario, la presencia en el cultivo microbiológico de *A.baumannii* con más de 5 familias de antimicrobianos resistentes; sin embargo al analizar la información relevante en un análisis multivariado, controlando todas las variables, los factores de riesgo que de forma independiente aumentaron el riesgo de mortalidad fueron: la puntuación de Apache en el momento del diagnóstico, el número de diagnósticos mayor a 5 en el momento del inicio de la Infección Asociada al cuidado de la salud por *A.baumannii*, la presencia de Infección del tracto urinario, la Neumonía Asociada a Ventilación mecánica, la Neumonía Asociada al Cuidado de la Salud, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y la presencia de leucocitosis en el momento del diagnóstico del proceso nosocomial.

Controlando todas estas variables confusoras vemos como los *A.baumannii* multiresistentes generaron mayor mortalidad comparados estos con los Multisensibles.

Sobre la diferencia en sobrevida para los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* resistentes, frente a aquellos con aislamientos microorganismos sensibles, se observa una menor sobrevida en los pacientes resistentes, a los 14 días. No obstante, se

encuentra que esta diferencia no es significativa al realizar los análisis univariados por cada uno de los marcadores de estudio, tal como se presenta en el anexo #

La mortalidad atribuible en la UCI de pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*, se encuentra alrededor del 7.8%-23%, en estudios de casos, controles y estudios de cohorte, cuando se compara pacientes sin *Acinetobacter baumannii*, y aquellos pacientes que presentan colonización o infección por dicho microorganismo (64,181).

Kollef y colaboradores (182), encontraron que la NAV debida a los patógenos Gram-negativos no fermentadores, se asoció independientemente con una mayor mortalidad en el hospital del orden del 65%. En ese estudio se evidencia la aparición de NAV tardía, debido a gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter* y *Pseudomonas*), fue el predictor más importante de mortalidad asociada en los pacientes que desarrollan NAV (razón de probabilidad ajustada de 5,4, IC 95% 2,8 a 10,3, (p = 0,009).

El presente estudio evidenció que la mortalidad a los 30 días, para aquellos pacientes que cursaron con una infección por *Acinetobacter baumannii* multisensible, fue del 9%, en comparación con el 42% de los que desarrollaron infecciones por microorganismos multiresistentes. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo después del análisis de los pacientes estratificándolos por: edad, APACHE II, aumento del recuento de leucocitos, foco de la infección (NAV, NNOS, ITU) y número de diagnósticos.

La mayoría de estudios que analizan diferencias con relación al *Acinetobacter baumannii*, son estudios retrospectivos, y por lo tanto, sujetos a sesgos de selección y de mala clasificación tanto en la identificación del evento como de la exposición. De los seis (6) estudios prospectivos que fueron encontrados, relacionados con: mortalidad, microorganismos y Unidad de Cuidados Intensivos, sólo uno (1) consideró el análisis de *Acinetobacter baumannii*; los cinco (5) estudios restantes consideraron otros microorganismos Gram negativos, como *Pseudomonas* y *Klebsiella*, y curiosamente, cinco de seis estudios, no detectaron una diferencia estadísticamente significativamente asociada entre la resistencia de las bacterias Gram-negativas y el aumento de la mortalidad.

Uno de estos estudios evidenció que las infecciones resistentes se asociaron con mayor mortalidad, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa, cuando los pacientes fueron analizados de forma paralela por edad, APACHE, sitio de la infección y el patógeno. La anterior información fue publicada por Shorr en el 2009 (177). Este estudio reveló que entre los pacientes con IN por *Acinetobacter baumannii* en la UCI, los factores de riesgo



independientes que muestran una asociación con mortalidad a los 30 días son: APACHE II, el aumento de recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico de IN, foco de infección, la infección ITU, NAV y la NNOS, los días en UCI y el número de diagnósticos en el momento del inicio de IN. Entre los factores que no se asociaron con la mortalidad están: la edad, el género, el número total de días de hospitalización por fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos, longitud de la hospitalización, los días de ventilación mecánica, la categoría del diagnóstico, las comorbilidades, la leucocitosis en el momento de admisión, la colonización previa por *Acinetobacter baumannii*, el desarrollo de otra IN previa por otros microorganismos diferentes a *Acinetobacter baumannii*, y el tratamiento antibiótico adecuado.

La infección por *Acinetobacter baumannii* es causa frecuente de NAV en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (183). De hecho, en el presente estudio, fue el segundo foco más frecuentemente encontrado de infección por *Acinetobacter baumannii* después de las ISO. Al examinar la cohorte de pacientes con resistencia a cualquier marcador, versus los sensibles a cualquiera en el análisis univariado, vemos (como se muestra en la tabla 13) que los pacientes con IN estuvieron más propensos a tener una NAV como la fuente de infección, cuando tenían un *Acinetobacter baumannii* resistente, frente a aquellos con un *Acinetobacter baumannii* sensible RR 1,980 (IC95: 1,840-2,144). Más importante aún, es el análisis multivariado que demuestra que las NAV por *Acinetobacter baumannii*, favorecieron de forma independiente el desarrollo de mortalidad a los 30 días; un hallazgo que representa una adición al conocimiento en términos de riesgo de evaluación de la IN por *Acinetobacter baumannii*, en pacientes de UCI. Otras IN que se asocian a mortalidad a los 30 días, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, incluyen las ITU y las NNOS.

Las deficiencias en la aplicación de las pautas de control de infecciones, generan un riesgo aumentado de transmisión de patógenos nosocomiales entre paciente y paciente. Esta ocurrencia puede ser facilitada por la selección de mutantes resistentes a través de presión de uso previo de antimicrobianos. El estudio de Routsis (184), puso de manifiesto que la adquisición de *Acinetobacter baumannii* multiresistente, se relaciona con el uso previo de carbapenems y de cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, tres estudios recientes no encontraron ninguna asociación entre la adquisición de bacteremias nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*, y alguna clase específica de antibióticos, lo que probablemente indique que cualquier uso previo de agentes antibióticos, podría estar implicado por la ablación de la microflora pre-existente (166,185). El presente estudio ha puesto de manifiesto mediante un análisis univariado, que una exposición más larga a los

carbapenémicos, estuvo asociada al desarrollo de IN por *Acinetobacter baumannii*, con resistencia a cualquier marcador (INABRC). Estos antibióticos se usaron en las Unidades de Cuidados Intensivos que fueron objeto de estudio durante el periodo de observación, debido a la alta circulación de patógenos multiresistentes. Empero, el análisis multivariado no reveló una asociación independiente entre este agente antimicrobiano, con el desarrollo de INABRC. El resultado está de acuerdo con estudios previos realizados (184,185).

Tres estudios similares han mostrado que la mortalidad resulta ser un predictor de mayor costo (165, 179, 186). En muchos estudios de casos y de controles evaluados, el puntaje de APACHE, el tiempo en situación de riesgo y la mortalidad, no estaban disponibles en los resultados expuestos. En estos trabajos, no fue posible examinar si estos factores afectaban de manera significativa la resistencia. El riesgo para la adquisición de INABRC fue mayor en pacientes con mayor puntuación APACHE II, tanto en ingreso en la UCI como en el momento del diagnóstico. Curiosamente, este hallazgo está en oposición con un estudio anterior que muestra que los pacientes infectados o colonizados en UCI con INABRC, muestran menor puntuación en la escala de APACHE, en el momento del diagnóstico de la IN (184). Cabe señalar que la gravedad de la enfermedad al momento del ingreso —a pesar de que es un predictor de mortalidad—, no necesariamente puede ser un predictor de la infección con organismos resistente a los antibióticos (187). Sin embargo, estos pacientes menos enfermos con INABRC, en comparación con aquellos de *Acinetobacter baumannii* sensibles, tuvieron un curso de deterioro mayor durante la estancia en la UCI, como lo muestra una puntuación positiva en el APACHE II, lo que probablemente reflejaría un aumento del número de médicos, de intervenciones de enfermería y un requerimiento de uso de dispositivos médicos invasivos. En conformidad con un estudio anterior (184), la presencia de más dispositivos intravasculares, se asoció de forma independiente con riesgo de IN, específicamente bacteremia. Los datos sobre el impacto de las INABRC, en comparación con las debidas a *Acinetobacter baumannii* sensible a cualquier marcador en pacientes de UCI, son limitados. La tasa de mortalidad para los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistentes, no fue significativamente más alta en comparación con sus referentes sensibles en los hospitales (164), y en pacientes de la UCI (184). Dichos resultados están relacionados con lo encontrado en el presente estudio, aunque llama la atención que los resultados encontrados en la sub-cohorte de sensibles y resistentes a cualquier marcador, muestra una diferencia estadísticamente significativa, pudiendo estar en relación con el tamaño de muestra grande (a diferencia de los estudios previos), y el tipo de diseño del presente estudio.

La mayoría de nuestros pacientes con INABRC, recibieron terapia antimicrobiana apropiada inicial y, además, inmediatamente después de que los resultados estuvieron disponibles, todos los pacientes recibieron una terapia antimicrobiana dirigida contra *Acinetobacter baumannii*, de acuerdo al perfil de susceptibilidad encontrado.

Una limitación de este estudio, fue la no realización de electroforesis de campos pulsados de las cepas aisladas, para demostrar la similitud entre las cepas aisladas de los diferentes focos de infección. Sin embargo, se da la sensibilidad a los antibióticos, datos que se presentan casi idénticos en los fenotipos de *Acinetobacter baumannii*, en las subcohortes estudiadas. De igual forma, es importante destacar que según los datos publicados, se evidencia la presencia de cepas OXA 23, que poseen un mecanismo de resistencia a carbapenémicos (188).

## 18.2. COSTOS.

Dentro de los resultados del presente estudio se evidencia que el costo total promedio encontrado para los pacientes del presente estudio, tiene una media de \$15.578.360 pesos (US 8.301,02), y una mediana de \$12.723.849 pesos (US 6.779,98). El componente más importante de este costo es el relativo directo de la atención médica, que es responsable por el 99% del costo. El 52% de este costo, se explica por los costos de hotelaría o estancia, y el 36%, por el costo de los medicamentos. En éstos, los antibióticos representan el 95%, y es la tercera parte del costo total.

Es interesante observar que por cada día de estancia extra en la UCI, gracias a una infección por *Acinetobacter baumannii*, el sistema de salud y la familia tienen que pagar \$957.800 pesos en promedio al día. De igual forma, por cada marcador de resistencia adicional que presente el *Acinetobacter baumannii*, el costo se incrementa en \$560.894, es decir, si el paciente tiene una gran resistencia (resistencia a los 10 marcadores), el costo adicional se incrementa en \$5.608.940, dato novedoso que no ha sido publicado antes en los estudios realizados en el mundo. Tener una NAV genera un costo adicional de \$3.858.763, comparado con los otros sitios de infección. Esto se da quizás por el mayor uso de recurso tecnológico y ventilación mecánica, lo cual aumenta los costos de atención. La presencia de ITU cuesta \$2.142.310 menos que los otros sitios de infección, debido a que generalmente estas infecciones no requieren un uso excesivo de recursos.

Desde el aspecto social, los costos indirectos de la enfermedad son un pequeño porcentaje para el paciente, estos tienen una gran relevancia para el 50% de los pacientes, que tuvo

que asumir más de \$76.000 pesos en transporte y pérdidas laborales (lo que representa el 15% del salario mínimo legal vigente para el año 2010). Consecuentemente, asumir esta carga puede implicar el sacrificio de otras necesidades básicas para la mayoría de familias colombianas.

Si se aplica el concepto de pérdida económica del hogar, y el costo de oportunidad de la sociedad por la pérdida de producción de parte de los pacientes, que por estar hospitalizados no producen los bienes sociales que normalmente producirían, se puede concluir que las pérdidas económicas provocadas por las IIH, abarcan más que el costo del día /cama. Sin embargo, es tan sencillo determinar el costo del día/cama de las infecciones nosocomiales en las UCI, que el método propuesto puede usarse para demostrar la importancia de estas infecciones y de la preeminencia de su prevención en el ámbito hospitalario.

En este estudio se controlaron las principales variables confusoras, que pudiesen generar resultados contradictorios. Cuando se estima el LOS, se ha sugerido que la duración de hospitalización antes de la infección debe ser controlada para prevenir una sobreestimación (200,201). Lo anterior fue considerado en el estudio actual, sobre todo porque el aumento de costos se relaciona con adquirir la infección, la cual podría comenzar incluso antes de cualquier prueba diagnóstica que pueda realizarse, o con el inicio del tratamiento antibiótico empírico. El tiempo requerido para establecer el tratamiento inicial adecuado para una infección, también puede afectar el costo, según lo descrito por (Lautenbach et al) (202). Los pacientes con infecciones hospitalarias causadas por patógenos resistentes, se han admitido un tiempo más largo antes de la infección, que los pacientes con infecciones hospitalarias causadas por patógenos susceptibles (203). Tal factor fue tenido en cuenta dentro de los análisis univariados.

Al mirar la sub-cohorte de pacientes, se observa el marcador Ciprofloxacina, con relación al costo que permite pensar que el aumento en costo medio de los pacientes resistentes, se debe más a unos pocos pacientes que mueven la curva hacia la derecha y no tanto aumento generalizado de los costos. Llama la atención que la diferencia del costo mediano de otros medicamentos se invierte frente a la diferencia de las medias, es decir, que el percentil 50 del costo de otros medicamentos, es superior para los pacientes sensibles que para los resistentes. La mediana para ambos grupos se encuentran a la izquierda de la media, lo cual sugiere que la generalidad de los pacientes sensibles, consume un costo superior en otros medicamentos que los resistentes, aunque unos pocos resistentes aumentan el promedio del costo de otros medicamentos.

La carga financiera adicional de resistencia a los antimicrobianos para las organizaciones de atención de la salud, ha sido un área de intensa de estudio en los últimos dos decenios. Los estudios se han centrado en el impacto de costos asociados con bacterias resistentes a los antibióticos de bacterias gram negativas y gram positivas, pero estos tienden a incluir múltiples patógenos microbianos a la vez (51, 189,190). Igualmente, sólo se encuentran estudios de casos y controles, o serie de casos que cuentan con un número reducido de pacientes, y donde sólo se analizan los costos directos de la atención (51,191).

El costo puede depender también en el organismo (192), por lo que la forma correcta de llevar a cabo tales análisis sería no sólo por sitio de infección, sino también por el organismo. En el presente estudio se utilizó el *Acinetobacter baumannii*, dado que este microorganismo produce alta morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro medio (187)(193)(211). Los análisis por sitio anatómico fueron llevados a cabo, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las subcohortes de estudio.

El impacto de la resistencia sobre los costos y, quizás en el factor de LOS, depende de la prevalencia del microorganismo. La distribución de los organismos varía de una institución a otra. Hay una falta de normalización en la definición de la resistencia. Así, comparando el impacto de la resistencia en todos los estudios, se hace difícil. La definición hallada en este trabajo es bastante similar a la de otros, pero tiene en cuenta los antibióticos presentes en nuestro formulario durante el período de tiempo de interés. Dado que la utilización de los antibióticos varía entre los hospitales, y, dado que los patrones y el alcance del uso de antibióticos afectan la resistencia, las tarifas y las tasas de resistencia, difieren entre los hospitales y otros establecimientos sanitarios. Por lo tanto, las definiciones pertinentes de la resistencia varían a nivel local. No obstante, las definiciones comunes para su uso en el campo de la investigación, son necesarias a fin de evaluar con precisión y que de forma independiente, confirme las conclusiones pertinentes a las consecuencias de infecciones hospitalarias por bacterias resistentes a los antibióticos. Por último, el estudio implicó tres instituciones evaluadas en un período de tiempo limitado, y los resultados pueden no reflejar el impacto de la resistencia en otras instituciones. Es por esta razón que se optó por hacer hincapié en los porcentajes de diferencias en LOS, y los costos en oposición a las diferencias numéricas. Esto debería permitir la extrapolación a otras instituciones similares. Dado que el estudio actual examina datos de 5 años de experiencia, las variaciones en recopilación de datos durante todo este periodo pudieron haber ocurrido. Por otra parte, dado el conocimiento de que la prevalencia y los mecanismos de resistencia entre las bacterias, han cambiado en los últimos 20 años (193,194), nuestros resultados podrían haber sido afectadas por la modificación de patrones de resistencia.

Los días extra medianos de los *Acinetobacter baumannii* resistentes a cualquier marcador fue de 18 días, y el de los sensibles fue de 14.5 días con una diferencia estadística no significativa  $P=0,913$ .

Algunos estudios evidencian que el costo de la resistencia para Gram negativa, fue de US10.255 en los pacientes inscritos en alguno de los programas de vigilancia de 1996 a 2000, en Filadelfia (165). Se observa a su vez el seguimiento del costo total de la estancia hospitalaria, alojamiento, medicamentos, laboratorio, procedimientos, materiales y servicios, incluyendo catéteres, dispositivos implantados, procedimientos y operaciones, rehabilitación, cuidados respiratorios, diálisis y otros servicios especiales; el cuidado médico, de enfermería en casa y las consultas.

Un estudio que analizó los pacientes inscritos de 1996 a 2001 en Taiwán, mostró que el costo atribuible por *Acinetobacter baumannii multirresistente*, fue de US4865 para la hospitalización, y de US 865 para los antibióticos (181). Resultado que es muy inferior a lo encontrado en el presente estudio.

El impacto de las infecciones resistentes sobre los resultados en pacientes de UCI, puede no reflejar una relación de causa y efecto. El factor de LOS y el costo de hospitalización se ven afectados por muchas variables. Paradójicamente, el aumento de la mortalidad puede reducir el LOS cuando se producen muertes en la fase inicial de hospitalización (180,195-197).

Se podría argumentar que el costo del día/cama por IIH, es el mismo tanto si la cama está ocupada por un paciente con IIH, como si la usa un paciente por otra causa. Sin embargo, teniendo en cuenta las particularidades de las infecciones nosocomiales, habría que evaluar los recursos que el hospital dedica al tratamiento de una enfermedad iatrogénica adquirida en su propio medio y en gran parte, prevenible, frente a la necesidad de tratar a otros pacientes con patologías graves no adquiridas en el hospital, y que ameriten el uso de los recursos asignados a la UCI. La reducción del porcentaje de camas ocupadas por pacientes con IIH que se lograría con la aplicación de medidas de control, se reflejaría en una disminución del costo de tratar esas infecciones. El razonamiento económico de esta afirmación se puede resumir en que: i) la IIH usa los escasos recursos en salud, al prolongar la estancia hospitalaria, y ii) las medidas eficaces de control de las IIH liberan recursos y permiten asignarlos a otros usos.

Los estudios de la estimación del costo imputable a la resistencia, pueden ser difíciles de interpretar, como las distribuciones estadísticas de LOS, en tanto que los costos pueden tener una distribución normal en algunas circunstancias y en otras no. El presente estudio evidenció una distribución normal asimétrica.

Se deben realizar pruebas estadísticas para confirmar la distribución, como se hizo en el estudio actual, así como en el estudio de (Lee et al) (198). Además, es importante controlar los factores de confusión con el fin de minimizar la influencia de estas variables en el costo (199). En el estudio actual, parece que tener una estancia en la UCI afecta el resultado de los costos. Esta variable se explica por el control de la estancia en UCI en nuestro análisis multivariado. Los 165 pacientes tuvieron estancias prolongadas en la UCI, y se asociaron positivamente con el costo y LOS, como era de esperar. Dada la fuerza de la asociación entre la estancia en UCI y los resultados de nuestro análisis, es posible que los estudios que no han tenido en cuenta el número de días en la UCI, probablemente, pudieran estar sobrestimando el impacto de la resistencia en los resultados.

Se ha demostrado aquí claramente que las infecciones hospitalarias producidas por *Acinetobacter baumannii* resistentes a los antibióticos, tienen un coste atribuible mensurable y significativo. La resistencia se asoció con un coste hospitalario del 28,2% total más alto, y un aumento del 11,1% de LOS en comparación con el costo de infecciones hospitalarias y LOS causadas por patógenos susceptibles. Por último, para una definición global de la resistencia, es deseable evaluar el impacto de la resistencia a través de múltiples escenarios. Se necesitan estudios adicionales para mejorar la calidad y el ámbito de aplicación de las pruebas. Cabe destacar que la perspectiva del presente estudio refleja la teoría económica del bienestar, información que es valiosa en el objetivo de la toma de decisiones. Los presentes resultados proporcionan información que debería ser útil en la planificación, justificación de los gastos y medidas encaminadas a la prevención de infecciones hospitalarias con *Acinetobacter baumannii*, resistentes a los antibióticos.

Dentro de las limitaciones presentes, es necesario mencionar que al ser un análisis de cuatro años, se pudieron haber generado cambios en la forma de la recuperación de la información y la facturación hacia los pacientes. Empero, las personas encargadas de la recolección de la información, fueron entrenadas por el mismo investigador, y en la mayoría de los casos, el investigador principal estuvo a la cabeza de la recolección de la información.

---

## CONCLUSIONES

### 19. CONSIDERACIONES GENERALES

Este es el primer estudio reportado en la literatura mundial, que analiza de forma prospectiva (Cohorte Prospectiva), el efecto de la resistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii*, sobre la mortalidad y los costos directos e indirectos de atención. De igual forma, es el primer estudio que describe y analiza los costos indirectos de la atención de pacientes, integrando el concepto de la perspectiva de la sociedad, o descrita por otros autores como la teoría económica del bienestar (51, 53,198,204).

#### 19.1. ANÁLISIS DE SOBREVIDA

Sobre la diferencia en sobrevida para los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* resistentes, frente a aquellos con aislamientos de microorganismos sensibles, se observa una menor sobrevida en los pacientes resistentes, tanto a los 14 como a los 30 días. Sin embargo, usando un análisis de intervalos de confianza para un nivel del 0.95, se encuentra que esta diferencia sólo es significativa para los pacientes multiresistentes, frente a los multisensibles a los 30 días. Esta diferencia entre sensibles y resistentes, es mayor a los 30 días que a los 14 días, y se explica por una tendencia de la probabilidad de sobrevida de los pacientes con bacterias sensibles de permanecer estables entre los 14 y los 30 días, mientras que esta probabilidad desciende para aquellos con bacterias resistentes.

#### 19.2. ANALISIS DE DIAS UCI Y DIAS EXTRA.

Se observa una tendencia relativa a que los pacientes con bacterias resistentes, tienen un número de días de estancia en UCI superior a la de los sensibles. Dicha tendencia se observa también para el número de días extra de estancia, lo cual se manifiesta tanto en la diferencia de medias y de medianas. Sin embargo, esta diferencia es estadísticamente significativa sólo para el número de días de estancia extra en el grupo de la amikacina. A pesar de encontrar significancia estadística para un solo grupo, por los resultados obtenidos es posible intuir que se puede esperar un menor número de días de estancia en UCI, y de días extra para los pacientes sensibles frente a los resistentes.



### 19.3. ANÁLISIS DE COSTOS

Se ha realizado una comparación de los costos medios y medianos totales, por tipos, sub tipo y recursos para los pacientes resistentes a *Acinetobacter baumannii*, frente a los sensibles para nueve (9) antibióticos marcadores, y una comparación para los multiresistentes frente a los multisensibles.

La distribución encontrada para los costos totales de la muestra tiene una distribución estadística normal asimétrica, como es de esperarse para muchas de las distribuciones en costos debido principalmente a los valores extremos.

Se ha encontrado que para todos los sub grupos analizados, los resistentes tienen un costo total medio y mediano superior al de los sensibles. El promedio entre los subgrupos de las diferencias de los costos medios es de \$3.976.092 y el promedio para los costos medianos es de \$3.288.553.

Al analizar los componentes del costo, se encuentra que el principal responsable de esta diferencia es el costo del tratamiento con antibióticos. Existe una diferencia de los costos medios y medianos entre pacientes, con bacterias resistentes y sensibles positivas para todos los sub grupos. Además, es significativa para ocho (8) de los de sub grupos que la media de las medias de las diferencias en costo para cada uno de los grupos es de \$2.362.294.

Otro recurso importante en la diferencia de costo entre los pacientes con microorganismos resistentes y sensibles, es el factor de los días extra de estancia, el cual, a pesar de ser significativo sólo para un sub grupo, es positivo para nueve (9) de diez (10) en la diferencia de medias, y para seis (6) de diez (10) en la diferencia de medianas. En tres (3) casos, la diferencia de medianas es de cero.

Es de señalar que para el sub grupo en que la diferencia es negativa, es un sub grupo atípico donde se tiene un número pequeño.

Tanto para las diferencias en antibióticos como para días extra de estancia (cuando éstas son positivas), la diferencia de las medianas es inferior al valor medio, lo que permite concluir que las diferencias en el costo, se deben en parte a la existencia de pacientes con costos especialmente altos.

Llama la atención que el valor promedio del costo en el ítem “otros medicamentos” es superior en el grupo de los pacientes con bacterias sensibles que en el de los de bacterias resistentes para ocho (8) de los diez (10) grupos analizados; con relación a la diferencia de medianas se observa esta diferencia para nueve (9) de los diez (10) grupos estudiados. El promedio de las diferencias de medias es de \$23.303 pesos, aunque para ningún grupo esta diferencia llega a ser significativa.

Como resultado de la presente investigación, se puede afirmar que existe una diferencia significativa en el costo del tratamiento antibiótico para los pacientes que presentan infección con aislamientos resistentes al *Acinetobacter baumannii*, frente a los pacientes que presentan aislamientos sensibles. Este resultado se obtuvo para todos los marcadores analizados, y para los multiresistentes frente a los multisensibles. Excepto para un subgrupo, la diferencia para el costo total fue significativa para seis (6) de los diez (10) subgrupos analizados. La falta de significancia en los cuatro (4) grupos, podría ser explicada por el tamaño de la muestra para el subgrupo.

Si bien desde el aspecto social, los costos indirectos de la enfermedad son un pequeño porcentaje para el paciente, estos tienen una gran relevancia. El 50% de los pacientes tuvo que asumir más de \$76.000 pesos en transporte y pérdidas laborales, lo que es el 15% del salario mínimo legal vigente para el año 2010. Es así como asumir esta carga, puede implicar sacrificar otras necesidades básicas para la mayoría de familias colombianas.

Un análisis de conglomerados podría permitir definir tipos de pacientes al interior del grupo de los pacientes con bacilos resistentes o sensibles. Dicho análisis permitiría observar si todos los pacientes resistentes se comportan de manera indiferenciable, o si es posible definir distintos sub conjuntos de pacientes para estos subgrupos.

Llama la atención que el marcador con la menor diferencia de costo entre los sensibles y los resistentes, es el de mayor diferencia de medias. Esto se explica por la diferencia importante entre el costo medio de \$17.580.924, y el costo mediano de \$13.487.468 para los pacientes sensibles a la tigecilina. La mediana ubicada a la izquierda de la media y su distancia indican que existen valores extremos hacia la derecha que jalan el costo promedio en estos pacientes.

Según el modelo analizado, luego de controlar diversas variables clínicas, cada marcador al que un aislamiento de *Acinetobacter baumannii* es resistente, incrementa el costo de la hospitalización en \$560.894. De igual forma, controladas las otras variables, una IN del tipo

NAV, cuesta \$3.858.763 más que en otro foco de infección, y las Infecciones del tipo ITS cuestan \$2.972.831 menos que las presentadas en otros focos; y para finalizar, por cada día de estancia extra en UCI, por una infección por *Acinetobacter baumannii*, el sistema de salud y la familia tienen que pagar \$957.800 pesos en promedio día.

---

## RECOMENDACIONES

*Acinetobacter baumannii* es un microorganismo Gram negativo (altamente patógeno), con resistencia natural a casi todos los antimicrobianos, lo cual obliga al médico clínico a formular antimicrobianos que no están dentro del plan obligatorio en salud (no POS), que afectan a las instituciones en términos de costo, ya que a su vez, pueden ser glosados por la EPS por tratarse de un medicamento requerido por un paciente dada una patología adquirida por la hospitalización, y no como desarrollo o complicación de la enfermedad por la cual ingresó el paciente.

Se hace necesario fortalecer los programas de prevención, control y vigilancia epidemiológica de infecciones asociadas al cuidado de la salud, con el objetivo de implementar prácticas basadas en evidencia médica que prevengan y controlen la transmisión de microorganismos nosocomiales. La idea es implementar programas basados en los principales factores que inciden en la aparición de infecciones, tales como: seguimiento post quirúrgico de infección del sitio operatorio, seguimiento de dispositivos y equipos médicos como catéteres intravasculares, catéteres urinarios y ventilación mecánica. De igual forma es importante promover la capacitación y evaluación continuada a los procesos de lavado e higienización de manos, precauciones de aislamiento y adecuadas técnicas de limpieza y desinfección de superficies hospitalarias.

Se hace necesario realizar estudios de seguimiento al consumo de antimicrobianos, así como estudios de efectividad de programas de prevención, con el fin de evidenciar las prácticas de costo efectivas que favorezcan la seguridad de los pacientes, y el auto sostenimiento de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS).

Los resultados del presente estudio, proporcionan información que debería ser útil en la planificación y justificación de los gastos, así como de medidas encaminadas a la prevención de infecciones hospitalarias con bacterias resistentes a los antibióticos.

---

## CONSIDERACIONES DEL AUTOR.

En la prolífica literatura de investigación médica, se cuenta con muy pocos estudios sobre la evaluación de costos de la infección nosocomial. Los que existen en general se centran en la perspectiva del hospital o del tercer pagador. Este es el primer trabajo de este tipo que centra su atención en la problemática hospitalaria a la vez que en la de orden social. En efecto, los tradicionales análisis de costos tienen en cuenta aspectos como: costos por asistencia hospitalaria (medicamentos, exámenes, días/cama, asistencia a consulta externa, costes estructurales), costos por asistencia comunitaria (visitas de médico general, visitas de enfermera, ambulancia), costos por asistencia de la familia o erogaciones propias del paciente (tiempo de los pacientes, tiempo de los familiares, gastos directos del paciente), costos por asistencia de otros sectores (visitas de trabajador social y ayuda domiciliaria). Con base en lo anterior, considero que hemos dado un paso más en el conocimiento. Sin embargo, cabe entonces el siguiente interrogante: ¿Quién se ha preocupado por la evaluación de los costos del padecimiento por consecuencias de la infección intrahospitalaria, desde la perspectiva del paciente? ¿Ha habido algún estudio sobre el padecimiento en el que se tengan en cuenta las condiciones del paciente y las consecuencias personales, psicológicas, familiares y socioculturales?

El interés por conocer el punto de vista de las personas con una enfermedad, no es un hecho aislado ni de reciente aparición en el campo de la investigación; en el de la docencia o en el de la atención en salud. Antes bien, desde hace varias décadas se han formulado diversas propuestas teórico conceptuales, e incontables trabajos de campo en las ciencias sociales, con el propósito de explicar cómo los individuos entienden, interpretan y responden a su enfermedad. Y si bien no existe consenso generalizado al respecto, un número creciente de estudios de la salud, reconocen que este fenómeno puede ser analizado bajo el término de la experiencia de la enfermedad, o la experiencia del padecimiento. También existen varios enfoques o abordajes al respecto. Entre los más importantes están los trabajos desde la teoría fundada en perspectiva fenomenológica, y desde la perspectiva de la economía política en su enfoque de la salud. Ningún método para la medida directa es adecuado, ni las variables subrogadas han sido halladas para algunas características importantes. En la actualidad no existen abordajes de la infección nosocomial que incluyan la perspectiva del padecimiento, siendo así que se necesita un trabajo extenso en este aspecto, donde se incluya la definición de métodos idóneos de medida, y donde además se incluyan más aspectos del impacto económico, y se haga

claridad sobre qué perspectiva de valoración está siendo adoptada. Lejos de pretender dar respuesta científica a una evaluación de costos por padecimiento de una enfermedad, invito entonces a la reflexión sobre esa “otra mirada”, que desde la perspectiva médica, se puede hacer del padecimiento de quien sufre una enfermedad, en especial, desde el punto de vista de una ética médica.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. Containing Antimicrobial Resistant. Review of Literature and Report of Workshop on the development of a Global Strategy for The Containment of antimicrobial Resistant. 1999;WHO/CDS/CRS/DRS/99.2:1-50.
- (2) Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. Clin Infect Dis 1997;24((Suppl 1)):s17-s18.
- (3) Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. Expert Rev.Anti Infect.Ther. 2010 Jan;8(1):71-93.
- (4) Karageorgopoulos DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. Int.J.Antimicrob.Agents 2009;34 Suppl 4:S55-62.
- (5) Mushtaq S, Warner M, Livermore D. Activity of the siderophore monobactam BAL30072 against multiresistant non-fermenters. J.Antimicrob.Chemother. 2009 Dec 8.
- (6) Cattoir V, Daurel C. Update on antimicrobial chemotherapy. Med.Mal.Infect. 2009 Dec 1.
- (7) Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J.Antimicrob.Chemother. 2009 Dec 8.
- (8) Lee YK, Kim JK, Oh SE, Lee J, Noh JW, Department of Internal Medicine, Hallym Kidney Research Institute, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea. Successful antibiotic lock therapy in patients with refractory peritonitis. Clin.Nephrol. 2009 Dec;72(6):488-491.
- (9) Drawz SM, Babic M, Bethel CR, Taracila M, Distler AM, Ori C, et al. Inhibition of the Class C beta-Lactamase from *Acinetobacter* spp.: Insights into Effective Inhibitor Design. Biochemistry 2009 Dec 11.
- (10) Charvat H, Ayzac L, Girard R, Gardes S, Ecochard R. Detecting related cases of bloodstream infections using time-interval distribution modelling. J.Hosp.Infect. 2009 Nov 13.
- (11) Cui JC, Liu YN, Chen LA. Mutant prevention concentration of tigecycline for carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* J.Antibiot(Tokyo) 2009 Nov 13.
- (12) Livermore DM, Hill RL, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, et al. Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. Int.J.Antimicrob.Agents 2010 Jan;35(1):19-24.

- (13) Ong CW, Lye DC, Khoo KL, Chua GS, Yeoh SF, Leo YS, et al. Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. *Respirology* 2009 Nov;14(8):1200-1205.
- (14) La Forgia C, Franke J, Hacek DM, Thomson RB, Jr, Robicsek A, Peterson LR. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. *Am.J.Infect.Control* 2009 Nov 7.
- (15) Beavers SF, Blossom DB, Wiemken TL, Kawaoka KY, Wong A, Goss L, et al. Comparison of risk factors for recovery of *Acinetobacter baumannii* during outbreaks at two Kentucky hospitals, 2006. *Public Health Rep.* 2009 Nov-Dec;124(6):868-874.
- (16) Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *Int.J.Infect.Dis.* 2009 Nov 3.
- (17) Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2009 Dec;30(12):1186-1192.
- (18) Chusri S, Villanueva I, Voravuthikunchai SP, Davies J. Enhancing antibiotic activity: a strategy to control *Acinetobacter* infections. *J.Antimicrob.Chemother.* 2009 Dec;64(6):1203-1211.
- (19) Gangoue-Pieboji J, Eze N, Ngongang Djintchui A, Ngameni B, Tsabang N, Pegnyemb DE, et al. The in-vitro antimicrobial activity of some medicinal plants against beta-lactam-resistant bacteria. *J.Infect.Dev.Ctries* 2009 Oct 22;3(9):671-680.
- (20) Papa A, Koulourida V, Souliou E. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a newly established Greek hospital. *Microb.Drug Resist.* 2009 Dec;15(4):257-260.
- (21) Ozaki T, Nishimura N, Arakawa Y, Suzuki M, Narita A, Yamamoto Y, et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis in a previously healthy 14-month-old boy *J.Infect.Chemother.* 2009 Oct;15(5):322-324.
- (22) Morovat T, Bahram F, Mohammad E, Setareh S, Mehdi FM. Distribution of different carbapenem resistant clones of *Acinetobacter baumannii* in Tehran hospitals. *New Microbiol.* 2009 Jul;32(3):265-271.
- (23) Orhan DD, Ozcelik B, Ozgen S, Ergun F. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiol.Res.* 2009 Oct 17.
- (24) Alou L, Gimenez MJ, Cafini F, Aguilar L, Sevillano D, Gonzalez N, et al. In vitro effect of physiological concentrations of human albumin on the antibacterial activity of tigecycline. *J.Antimicrob.Chemother.* 2009 Dec;64(6):1230-1233.



- (25) Eser OK, Ergin A, Hascelik G. Antimicrobial resistance and existence of metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter* species isolated from adult patients. *Mikrobiyol.Bul.* 2009 Jul;43(3):383-390.
- (26) Guerrero DM, Perez F, Conger NG, Solomkin JS, Adams MD, Rather PN, et al. *Acinetobacter baumannii*-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Recognizing a Broadening Spectrum of Disease. *Surg.Infect.(Larchmt)* 2009 Sep 29.
- (27) Tan HT, Rahman RA, Gan SH, Halim AS, Hassan SA, Sulaiman SA, et al. The antibacterial properties of Malaysian tualang honey against wound and enteric microorganisms in comparison to manuka honey. *BMC Complement.Altern.Med.* 2009 Sep 15;9:34.
- (28) Park YK, Peck KR, Cheong HS, Chung DR, Song JH, Ko KS. Extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units, South Korea *Emerg.Infect.Dis.* 2009 Aug;15(8):1325-1327.
- (29) Eveillard M, Soltner C, Kempf M, Saint-Andre JP, Lemarie C, Randrianarivelo C, et al. The virulence variability of different *Acinetobacter baumannii* strains in experimental pneumonia. *J.Infect.* 2009 Sep 11.
- (30) Jeoung OY, Jang SJ, Li XM, Park G, Yong DE, Kang JO, et al. Prevalence and spread of integron-IS26 in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in South Korea. *Int.J.Antimicrob.Agents* 2009 Dec;34(6):612-614.
- (31) Ho PL, Cheng VC, Chu CM. Antibiotic resistance in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2009 Oct;136(4):1119-1127.
- (32) Lu PL, Siu LK, Chen TC, Ma L, Chiang WG, Chen YH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* on computer interface surfaces of hospital wards and association with clinical isolates. *BMC Infect.Dis.* 2009 Oct 1;9:164.
- (33) Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. *Transpl.Infect.Dis.* 2009 Sep 7.
- (34) Zhu J, Wang C, Wu J, Jiang R, Mi Z, Huang Z. A novel aminoglycoside-modifying enzyme gene *aac(6)-Ib* in a pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J.Hosp.Infect.* 2009 Oct;73(2):184-185.
- (35) Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J.Hosp.Infect.* 2009 Dec;73(4):355-363.
- (36) Beceiro A, Lopez-Rojas R, Dominguez-Herrera J, Docobo-Perez F, Bou G, Pachon J, et al. In vitro activity and in vivo efficacy of clavulanic acid against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4298-4304.
- (37) Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, Ozturk B, Haykir A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int.J.Infect.Dis.* 2009 Dec 2.

- (38) Jazani NH, Zartoshti M, Babazadeh H, Ali-daiee N, Zarrin S, Hosseini S. Antibacterial effects of Iranian fennel essential oil on isolates of *Acinetobacter baumannii*. Pak.J.Biol.Sci. 2009 May 1;12(9):738-741.
- (39) Park YK, Choi JY, Jung SI, Park KH, Lee H, Jung DS, et al. Two distinct clones of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Korean hospitals. Diagn.Microbiol.Infect.Dis. 2009 Aug;64(4):389-395.
- (40) Donaldson AD, Razak L, Liang LJ, Fisher DA, Tambyah PA. Carbapenems and subsequent multiresistant bloodstream infection: does treatment duration matter? Int.J.Antimicrob.Agents 2009 Sep;34(3):246-251.
- (41) Chen Y, Pi B, Zhou H, Yu Y, Li L. Triclosan resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J.Med.Microbiol. 2009 Aug;58(Pt 8):1086-1091.
- (42) Supp DM, Gardner J, Klingenberg JM, Neely AN. Antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus* does not impact sensitivity to human beta defensin 4. Burns 2009 Nov;35(7):949-955.
- (43) Ozaki T, Nishimura N, Arakawa Y, Suzuki M, Narita A, Yamamoto Y, et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis in a previously healthy 14-month-old boy. J.Infect.Chemother. 2009 Oct;15(5):322-324.
- (44) Kang G, Hartzell JD, Howard R, Wood-Morris RN, Johnson MD, Fraser S, et al. Mortality associated with *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia among patients with war-related trauma. Infect.Control Hosp.Epidemiol. 2010 Jan;31(1):92-94.
- (45) Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá GREBO. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en hospitales de tercer nivel de Bogotá, 2001-2009.
- (46) Aivazova V, Kainer F, Friese K, Mylonas I. *Acinetobacter baumannii* infection during pregnancy and puerperium. Arch.Gynecol.Obstet. 2009 May 22.
- (47) Dalgic N, Ceylan Y, Sancar M, Telhan L, Kafadar I, Cavusoglu H, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intravenous and intraventricular colistin. Ann.Trop.Paediatr. 2009 Jun;29(2):141-147.
- (48) Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* Ann Clin Microbiol Antimicrob 2009 May 21;8:18
- (49) Acar J. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice.Clin Infect Dis, 1997;24(suppl 1): S17-S18.
- (50) Office, of, Technology,assessment, Congress,. Impacts of Antibiotic-resistance bacteria: thanks to Penicillin- He will come home! Washington DC. 1995;OTA-H-629.

(51) Carmeli Y, Troillet Ne,al. Health and Economic Outcomes of Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arh Intern Med*. 1999 MAY 24;159:1127-1132.

(52) Chow Jw, Fine MJ, Shales DM, et a. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115:585-590.

(53) Cosgrove S, E., Carmelli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:1433-7.

(54) Howard D, Cordell R. Measuring the economic Cost of antimicrobial resistance in Hospital Setting: summary of the Centers for disease Control and prevention-Emory Workshop. *Clinical Infection Disease*. 2001;33: 1573- 577.

(55) Birch S, Gafni A. Economics and the evaluation of health care programmes: generalisability of method and implication for generalisability of results. *Health Policy*. 2003;64:207-219.

(56) Haley R. Measuring the Cost of Nosocomial Infections:Methods for Estimating Economic Burden on the Hospital. *The american Journal of Medicine*. ;191; 91 sup 3b; 31s-38s. sup 3b:31S-38S.

(57) Drummond M, O'Brien B. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de santos. 2001.;ISBN: 84-7478-502-0.

(58) Corbella X, Pujol M, Ayats J, et a. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1996;23:329-334.

(59) Bouvert P GP. Identification and bityping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Ann Inst Pasteur Microbiol*. 1987;138:569-578.

(60) Gerner-Smidtp. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol* 1992; 30:2680-2685. 111. Allen K, Green H. Hospital outbreaks of multiresistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread?. *J Hosp Infect*. 1987;9:110-119.

(61) Dallo SF, Weitao T. Insights into acinetobacter war-wound infections, biofilms, and control. *Adv.Skin Wound Care* 2010 Apr;23(4):169-174.

(62) Yorioka K, Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of suction tubes attached to suction instruments and preventive methods. *Jpn.J.Infect.Dis*. 2010 Mar;63(2):124-127.

(63) Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug Resistance among Gram-Negative Pathogens That Caused Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect.Control Hosp.Epidemiol*. 2010 Mar 24.

- (64) Scerpella E, Wanger A, Armitigel L, et al. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:92-97.
- (65) Myrianthefs P, Ioannides K, Gavala A, Evodia E, Tsakris A, Baltopoulos G. Patterns of resolution of infectious parameters in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J.Hosp.Infect*. 2010 Mar 18.
- (66) Lothorlary O, Fagon J, Hoi A, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:790-796.
- (67) Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC. Mutant Prevention Concentration (Mpc) of Four Carbapenems Against Gram-Negative Rods. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2010 Mar 22.
- (68) Vila J, Ruiz J, Goñi P, et al. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:757-762.
- (69) Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implementation in antibiotic resistance. *J Clin Microbiol*. 1991;28:35-45.
- (70) Paton R, Miles R, Hood J, et al. ARI I: b-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 1993;2:81-88.
- (71) Marcos M, Vila J, Jimenez dAM. Epidemiología de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 1993;11:29-33.
- (72) Marcos M, Vila J, Jimenez dAM. Correlation of six methods for typing nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol*. 1995;42:328-335.
- (73) Vila J, Marcos M, Jimenez dAM. A comparative study of different PCR- based DNA fingerprinting techniques for typing of the *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex. *J Med Microbiol*. 1996;44:482-489.
- (74) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne (PA): Clinical Laboratory Standards Institute, 2006;:16th Informational Supplement M100-S16.
- (75) Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol*. 2001 ; Jan;39 (1): 183-90.
- (76) Arroyo LA, Garcia-Curiel A, Pachon-Ibanez ME, et al. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb;43 (2): 903-5.

- (77) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Steering Committee. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Nov; 12 (11): 1147-9.
- (78) Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, et al. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results when testing. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (1): 25-.
- (79) Pournaras S, Ikonomidis A, Markogiannakis A, et al. Heteroresistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 (6): 1055-6.
- (80) Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother Sep;* 2006;50 (9): 2946-50.
- (81) Tsakris A, Pantazi A, Pournaras S, et al. Pseudo-outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* resulting from false susceptibility testing by a rapid automated system. *J Clin Microbiol.* 2000 Sep;38 (9): 3505-7.
- (82) Gilad J, Giladi M, Poch F, et al. 'All-in-one-plate' E-test and disk-diffusion susceptibility co-testing for multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Dec;25 (12): 799-802.
- (83) Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005 Apr;18 (2): 306-2.
- (84) Segal H, Elisha BG. Use of Etest MBL strips for the detection of carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56 (3): 598.
- (85) Parthasarathy P, Soothill J. A new screening method for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2005;61 (4): 357-8.
- (86) Chen CH, Young TG, Huang CC. Predictive biomarkers for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with bla(TEM-1), AmpC-type bla and integrase 1 genotypes. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006 Oct;39 (5): 372-9.
- (87) Franklin C, Liolios L, Peleg AY. Phenotypic detection of carbapenem-susceptible metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2006 Sep;44 (9): 3139-44.
- (88) Jacoby TS, Kuchenbecker RS, R P Dos S, Magedanz L, Guzzatto P, Moreira LB. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J.Hosp.Infect.* 2010 Mar 23.
- (89) Dogru A, Sargin F, Celik M, Sagioglu AE, Goksel MM, Sayhan H. The rate of device-associated nosocomial infections in a medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in Turkey: one-year outcomes. *Jpn.J.Infect.Dis.* 2010 Mar;63(2):95-98.

- (90) Tankovic J, Legrand P, de Gatines G, et a. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. J Clin Microbiol. 1994;32:2677-2681.
- (91) Grosso F, Quinteira S, Peixe L. Emergence of an extreme-drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* carrying bla(OXA-23) in a patient with acute necrohaemorrhagic pancreatitis. J.Hosp.Infect. 2010 Mar 18.
- (92) Go E, Urban C, Burns J, et a. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin and sulbactam. Lancet. 1994;344:1329-1332.
- (93) Marques M, Brookings E, Moser S, et a. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:881-885.
- (94) Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006 Sep;43 Suppl. 2: S100-5.
- (95) Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, et a. In vitro activity of faropenem against 5460 clinical bacterial isolates from Europe. J Antimicrob Chemother. 2002 Aug;50 (2): 293-9.
- (96) Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, et a. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a multicenter intensive care unit surveillance study, 1995-2000. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003 Apr;45 (4): 245-50.
- (97) Unal S GJ. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis ; 53 (4): 265-71. 2005 Dec;53 (4): 265-71.
- (98) Duenas DAI, Bratos PMA, Eiros BJM, et a. Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. Int J Antimicrob Agents. 2004 May;23 (5): 487-93.
- (99) Ikonomidis A, Pournaras S, Maniatis AN, et a. Discordance of meropenem versus imipenem activity against *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents. 2006 Oct;28 (4): 376-7.
- (100) Lesho E, Wortmann G, Moran K, et a. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. Clin Infect Dis. 2005 Sep;41 (5): 758-9.
- (101) Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et a. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1998 Dec;42 (6): 793-802.
- (102) Brauers J, Frank U, Kresken M, et a. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. Clin Microbiol Infect. 2005 Jan;11 (1): 24-30.

- (103) Rodríguez-Hernández MJ, Cuberos L, Pichardo C, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Apr;47 (4): 479-82.
- (104) Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis.* 1993 Feb;167 (2): 448-51.
- (105) Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996 Jun;22 (6): 1026-32.
- (106) Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy.* 2001 Feb;21 (2): 142-8.
- (107) Choi JY, Kim CO, Park YS, et al. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter* bacteremia. *Yonsei Med J.* 2006 Feb;47 (1): 63-9.
- (108) Smolyakov R, Borer A, Riesenberk K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect.* 2003 May;54 (1): 32-8.
- (109) Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Jan;21 (1): 58-62.
- (110) Levy AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Mar;8 (3): 144-53.
- (111) Giamarellou H. Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Aug;4 (4): 601-18.
- (112) Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50 (6): 2274-5.
- (113) Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections [published erratum appears in *Clin Infect Dis* ; 42 (12): 1819]. *Clin Infect Dis* 2005 May; 2006 Jun;40 (9): 1333-41.
- (114) Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* ; 2005 Feb;11 (2): 115-21.
- (115) Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, et al. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis*; 2005;37 (2): 142-5.

- (116) Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* ; 2005 Jan;5 (1): 1.
- (117) Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* ; 2006 Feb;10 (1): R27.
- (118) Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, et al. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Dec;26 (6): 504-7.
- (119) Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, et al. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug;47 (8): 2659-62.
- (120) Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M, et al. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. *Res Microbiol* ; 2005 Apr;156 (3): 348-55.
- (121) Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000 Nov; 2000 Nov;38 (11): 4086-95.
- (122) Rodriguez-Bano JI, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Oct;25 (10): 819-24.
- (123) Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, et al. Tigecycline: a novel glycycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Feb;4 (1): 9-25.
- (124) Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, et al. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* ; 2005 Jul;52 (3): 173-9.
- (125) Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2006 Sep;50 (9): 3166-9.
- (126) Cheng NC, Hsueh PR, Liu YC, et al. In vitro activities of tigecycline, ertapenem, isepamicin, and other antimicrobial agents against clinically isolated organisms in Taiwan. *Microb Drug Resist* 2005 Winter; 11 (4): 330-41. 2005;11 (4): 330-41.
- (127) Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Antimicrob Chemother* ; 2006 Nov;58 (5): 1099-100.



- (128) Taccone FS, Rodriguez-Villalobos H, De B, D., et a. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ; 2006 Apr;25 (4): 257-60.
- (129) Soussy CJ, Cluzel M, Ploy MC, et a. In-vitro antibacterial activity of levofloxacin against hospital isolates: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* ; 1999 Jun;43 Suppl. C: 43-50.
- (130) Sahm DF, Critchley IA, Kelly LJ, et a. Evaluation of current activities of fluoroquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2001 Jan;45 (1): 267-74.
- (131) Higgins PG, Coleman K, Amyes SG. Bactericidal and bacteriostatic activity of gemifloxacin against *Acinetobacter* spp. in vitro. *J Antimicrob Chemother* ; 2000 Apr;45 Suppl. 1: 71-7.
- (132) Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M, et a. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2000 Aug;44 (8): 2211-3.
- (133) Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* ; 2006 Sep;43 Suppl. 2: S95-9.
- (134) Bonapace CR, Bosso JA, Friedrich LV, et a. Comparison of methods of interpretation of checkerboard synergy testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* ; 2002 Dec;44 (4): 363-6.
- (135) Urban C, Mariano N, Rahal JJ, et a. Polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate susceptible to recombinant BPI and cecropin P1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Mar;45 (3): 994-5.
- (136) Saugar JM, Alarcon T, Lopez-Hernandez S, et a. Activities of polymyxin B and cecropin A, melittin peptide CA(1-8)M(1-18) against a multiresistant strain of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2002 Mar;46 (3): 875-8.
- (137) Saugar JM, Rodriguez-Hernandez MJ, de-la T, B.G., et a. Activity of cecropin A-melittin hybrid peptides against colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: molecular basis for the differential mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* pr; 2006 apr;50 (4): 1251-6.
- (138) Wroblewska M. Novel therapies of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. infections: the state of the art. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2006 Mar-Apr; 2006 Mar-Apr;54 (2): 113-20.
- (139) Gospodarek E, Krasnicki K, Ziolkowski G, et a. Cerebrospinal meningitis with the presence of *Acinetobacter* spp. *Med Sci Monit* ; 2000 Jan-Feb;6 (1): 50-4.
- (140) Kralinsky K, Krcmeryova T, Tuharsky J, et a. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* ; 2000 Mar;19 (3): 270-1.

- (141) Metan G, Alp E, Aygen B, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents* ; 2007 Jan;29 (1): 112-3.
- (142) Wroblewska MM, Dijkshoorn L, Marchel H, et al. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect* ; 2004 Aug;57 (4): 300-7.
- (143) Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* ; 1997 May;24 (5): 932-5.
- (144) Kendirli T, Aydin HI, Hacıhamdioglu D, et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect* ; 2004 Apr;56 (4): 328.
- (145) Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ; 2002 Mar;21 (3): 212-4.
- (146) Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection with colistin. *J Clin Microbiol* ; 2005 Sep;43 (9): 4916-7.
- (147) Montero A, Corbella X, Ariza J. Clinical relevance of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* ; 2003 Oct;31 (10): 2557-9.
- (148) Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* ; 2003 Oct;31 (10): 2478-82.
- (149) Garnacho M, J., Ortiz L, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Medicine*. May. 2005;31, No. 5:649.
- (150) Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* ; 2005 Apr;11 (4): 319-25.
- (151) Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004 Dec; 2004 Dec;54 (6): 1085-91.
- (152) Wolff M, Joly-Guillou ML, Farinotti R, et al. In vivo efficacies of combinations of beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Jun;43 (6): 1406-11.
- (153) Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2002 Jun;46 (6): 1946-52.

(154) Wood GC, Hanes SD, Croce MA, et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* ; 2002 Jun;34 (11): 1425-30.

(155) Horianopoulou M, Kanellopoulou M, Paraskevopoulos I, et al. Use of inhaled ampicillin-sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in bronchial secretions of intensive care unit patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jan;10 (1): 85-6.

(156) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* ; 2003 May;36 (9): 1111-8.

(157) Reina R, Estenssoro E, Saenz G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* ; 2005 Aug;31 (8): 1058-65.

(158) Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* ; 1999 May;28 (5): 1008-11.

(159) Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogannis M, et al. Colistin offers prolonged survival in experimental infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the significance of co-administration of rifampicin. *Int J Antimicrob Agents*; 2007 Jan;29 (1): 51-5.

(160) Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* ; 2005 Aug;11 (8): 682-3.

(161) Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* ; 2005 Sep;41 (5): 754-7.

(162) Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* ; 2004 Aug;54 (2): 566-9.

(163) Kwon KT, W. S. Oh JHS, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother*. 2007;59:525–530.

(164) Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. 2007;13:97-103.

(165) Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* . 2007;28:713–719.

- (166) Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J.Hosp.Infect.* 2009 Oct;73(2):143-150.
- (167) 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. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2002;23:2:106-108.
- (168) Young L, Sabel A, Price C. Epidemiologic, Clinical, and Economic Evaluation of an Outbreak of Clonal Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Surgical Intensive Care Unit.. 2007;28:413-419.
- (169) Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Métodos para el Desarrollo Económico. 2001.
- (170) Palmer S, Raftery J. El costo de oportunidad. *BMJ* 318: 1551. [LINK to: [BMJOpportunity Cost.pdf](#)] *BMJ* 1999; 318: 1551. [LINK: [Cost.pdf](#)] *BMJOpportunity* 1999.
- (171) Raftery J. Costing en la evaluación económica. *BMJ* 2000; 320: 1597. [LINK to: [BMJCosting.pdf](#)] [Enlace a:] [BMJCosting.pdf](#) 2000.
- (172) Molina. Izquierdo. Caceres. et a. Cost-effectiveness analysis of linezolid vs vancomycin in empiric treating mechanic ventilation- associated pneumonia by methicillin-resistant staphylococcus aureus (VAP-MRSA) in Colombia. *Value In Health* 2010 Mayo PIN22.;Vol 13 (3).
- (173) Fillaux J, Dubouix A, Conil JM, et a. Retrospective analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated during a 4-year period in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Jul;27;(7):647-53.
- (174) Kaplan EL, Meier P. *Nonparametric estimation from incomplete observations.* *Journal of the American Statistical Association*, 1958 Junio;Vol. 53, pp. 457-481.
- (175) Newcombe R. *Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods.* , *Statistics in Medicine*, 1998;Vol. 17, pp. 857-872.
- (176) Wilson E, B. *Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference.* *Journal of the American Statistical Association*, 1927;Vol. 22, pp. 209-212.
- (177) Shorr AF. Review of studies on the impact on gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009;37:1463–1469.
- (178) Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2008;29:996–1011.

- (179) Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, et al. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med*. 2002;162:185–190.
- (180) Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch. Intern. Med*. 2002 162:185–190.
- (181) Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 1999;19:1080-1085.
- (182) Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. 1995;108:1655-1662.
- (183) Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med*. 1999;20:653-70.
- (184) Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. 2010;38:173-180.
- (185) Playford EG, J. C. Craig, J. R. Iredell. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J. Hosp. Infect.* : 2007;65:204.
- (186) Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006;50:1257–1262.
- (187) Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* *Emerg Infect Dis* 2009 Jun; 15(6):980-982.
- (188) Pinto M. *Acinetobacter baumannii* con carbapenemasa OXA-23 en Colombia. 2007;24(6):500-503.
- (189) Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am. J. Med*. 2006;119:526e19–526e25.
- (190) Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:893–900.
- (191) Gaynes R, Edwards JR. Overview of healthcare associated infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848–854.

- (192) Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth SA, Karchmer W, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 26:166–174.
- (193) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America *Clin Infect Dis* 2009; 48:1–12.
- (194) Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences *Respir. Care* 2008; 53: 471–479.
- (195) Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, ET a Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:498–504
- (196) Skippen I, Shemko M, Turton J, et a. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: A nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect.* 2006;64:115–123
- (197) Cao B, Wang H, Sun H, et a. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect.* 2004; 57:112–118
- (198) Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2006; 27:1226–1232
- (199) Kaye KS, Engemann JJ, Mozaffari E, Carmeli Y. Reference group choice and antibiotic resistance outcomes. *Emerg Infect. Dis.* 2004; 10: 1125–1128
- (200) Cosgrove SE The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect. Dis.* 42(Suppl. 2):S82–S89. 2006; 42(Suppl. 2):S82–S89.
- (201) Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:751–763.
- (202) Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes *Clin. Infect. Dis* 2001; 32:1162–1171
- (203) Roghmann M, Bradham DD, Zhan M, Fridkin SK, Perl TM Measuring impact of antimicrobial resistance *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11:982–983.
- (204) Chicaiza L, García M, Olaya C, R V, N A, P M. Evaluación Económica de la Atención Primaria en Salud. En *Atención Primaria Integral en Salud. Estrategia para la transformación del sistema de salud y la equidad en salud.* (Eds.). 2009. Bogotá. Pp. 209-237.

(205) Wong, T. H., B. H. Tan, M. L. Ling, and C. Song Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit—clinical risk factors and prognosis. *Burns* 2002 28:349–357.

(206) Wilson S, Knipe C, Ziegler M, et al. Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital 2004;32:342-344.

(207) Jamulitrat S. Attributable Mortality of Imipenem-Resistant Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infection 2009; 92(3):413-419.

## TABLAS

Tabla 1 Impacto económico y clínico de la resistencia por *Acinetobacter baumannii* estudios en el mundo

	Tipo de estudio	Año	Localización	Infección	Resistencia R Definición	No. casos No. controles	Parámetro	principales Resultados	Significado (P valor o 95% CI)	referencia
The Brooklyn Task force	Casos- controles	1999	Cuidado terciario	Nosocomial (IVU, NNOS,ITS)	Carbapenem R vs Carbapenem S	10/10	Mortalidad	Casos, 34%; controles, 27%	P > 0,05	(167)
							LOS	Casos, 31,5 días; controles, 13 días	P= 0.02	
Wong	Casos- controles	1997-1999	Cuidado terciario	Colonización R vs Infección pacientes quemados	MDR	34/43	Mortalidad	Casos, 26,5%; controles, 0%	P < 0.01	(205)
							LOS	Casos, 32,5 días; controles 21 días	P< 0.01	
Wilson	Casos- controles	2000-2001	Cuidado terciario	Pacientes quemados	MDR	34/183	LOS	Casos, 36.8 días; controles, 25.6 días	P= 0.06	(206)
							Cost	Casos, \$98,575 mayor	P < 0.01	
Kwon	Casos- controles	2000-2005	Cuidado terciario	Bacteremia	Imipenem R Vs Imipenem S	40/40 $\alpha$	Mortalidad	Casos, 57,5%; controles, 25.7%	P = 0.007	(163)
Playford	Casos- controles	2000-2001	UCI	Infección Nosocomial	MDR	34/68 $\alpha$	Mortalidad	OR, 3,9	1.4 - 10.7	(185)
							LOS	Casos, 30 días mas	11 – 38 días	
Playford	Casos- controles	2003-2004	UCI	Colonización	MDR	32/63 $\alpha$	LOS (UCI)	Casos, 19 días mas	P< 0.01	(185)
Sunenshine	Casos- controles	2003-2004	Cuidado terciario	Infección Nosocomial	infección MDR (92% R para carbapenem)	78/73	Mortalidad	26.0% vs. 17.6% (p=0.21)	2.6 (0.3-26.1)	(164)
							LOS	27.5 vs. 19.8 d (p=0.02)	2.5 (1.2-5.2)	
Lee	Casos- controles	1996-2001	Cuidado terciario	Infección Nosocomial	MDR	22/18	Mortalidad	47.8% vs. 39.1% 3	p=0.53	(165)
							Mortalidad relacionada a Sepsis	4.8% vs. 13%	p=0.04	
							LOS	54 vs. 34d	p=0.0006	
							Costos	\$ 9349 vs. \$4865	p=0.001	
Jamulitrat	Cohorte Retrospectiva	2004-2007	Cuidado terciario	Bacteremia	Imipenem Resistente vs Imipenem Susceptible	67/131	mortalidad	35 vs 16	P<0,0001	(207)
Young	Casos y Controles	2004-2005	Cuidado terciario	Infección Nosocomial	MDR	67/67	Mortalidad	13 vs. 3	P < 0.1	(168)
							Cargos	(\$306,877 vs. \$135,986)	P<0 .001	
							LOS	25.4 vs 7.6 days	P<0 .001	
Lautenbach	Casos y Controles	1989-2004	Cuidado terciario	Infección Nosocomial	Imipenem Resistente vs Imipenem Susceptible	89/297	Mortalidad	16 vs 63	P< 0.05	(17)
							Cargos	\$334,516 vs \$276,059	P = .03	
							LOS	21 vs 16	P = 0.7	
Routsi	Cohorte prospectiva	2004-2006	UCI	Bacteremia	Imipenem Resistente vs Imipenem Susceptibles	30/66	Mortalidad	43.3 vs 46%	p = 0.740	(184)



Tabla 2. Variables del estudio.

Variables dependientes:
Mortalidad a los 14 días del cultivo base: muerte o supervivencia a los 14 días del primer cultivo de <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Mortalidad a los 30 días del cultivo base: muerte o supervivencia a los 30 días del primer cultivo de <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) posterior al primer cultivo base: número de días que el paciente permaneció en UCI desde la fecha del primer cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> hasta la dada de alta de la institución.
La bacteremia secundaria se definió como: el primer cultivo positivo en sangre para <i>Acinetobacter baumannii</i> , al menos 24 horas después del aislamiento base.
Costos Directos (Se dividen en Sanitarios: Días de estancia en unidad de cuidados intensivos UCI), Honorarios de los profesionales tratantes por paciente, Procedimientos quirúrgicos, Exámenes de laboratorio diferentes a cultivos, Exámenes radiológicos, Suministros, Re intervenciones.(Se uso el número de re intervenciones realizadas en quirófano), Administración de antimicrobianos en unidades de presentación farmacológica traducida a dosis diarias definidas (DDD). Se utilizo como registro la indicación médica, Otros medicamentos, Cultivos: número de cultivos registrados en las historias clínicas y no sanitarios: Transporte).
Costos indirectos (consisten en lo que se conoce como los costos de morbilidad y los costos de mortalidad. Los costos de morbilidad son costos asociados a la pérdida total o parcial de la capacidad de trabajo (por ejemplo, tiempo de la recuperación o de convalecencia durante el cual un paciente está incapacitado para el trabajo). Los costos por mortalidad están representados por la pérdida de productividaddebido a la muerte).
Variables independientes:
Administración de antibiótico apropiado: administración de al menos un antibiótico con actividad in-vitro según los parámetros del CLSI en las primeras 24 horas a partir de la fecha de toma del primer cultivo positivo.
Puntaje de Apache II: Severidad de la enfermedad con información obtenida en las 24 horas del inicio de la Infección nosocomial.
Estancia hospitalaria antes del ingreso a la Unidad de cuidados intensivos: Numero de días que el paciente permaneció en el hospital antes del cultivo base en otro servicio diferente a la UCI
Numero de diagnósticos: Numero de diagnósticos clínicos que tiene el paciente en el momento del cultivo base positivo.
Foco de infección: existencia de uno o más focos de infección localizada según se encuentre consignado en la historia clínica (ISO, ITU, NAV, NNOS, TBLAND, ISTCAT, ITS, EPL, OTROS, MULTIPLE). Si el aislamiento es en sangre y no hay evidencia de infección localizada, se consignará como ITSa.
Edad: años cumplidos en el momento de la bacteremia.
Género: género del paciente según esté registrado en la historia clínica (masculino o femenino).
Aumeto de recuento de leucocitos: Presencia de elevación de leucocitos por encima de $12 \times 10^3$
Días en UCI: Días desde que ingresa a la unidad de cuidados intensivos
Días extra en UCI: Días desde la aparición de la infección por <i>Acinetobacter baumannii</i> hasta el desenlace ( Curación o muerte)
Días previos al Diagnostico: Numero de días que el paciente estuvo hospitalizado antes del diagnostico de IN
Número de resistencias: Numero de marcadores en el cual el <i>A.baumannii</i> es resistente( Rango de 0 a 10)
Terapia Apropiada: Deermiinación por parte del investigador si la terapia antimicrobiana tuvo un cubrimiento adecuado, y suficiente sobre el aislamiento de <i>A.baumannii</i> identificado
Desarrollo de fungemia: Presencia de hongos en sangre
Desarrollo de otra IN por otro microorganimos diferente a <i>A.baumannii</i> : Presencia previa de IN con microorganimos gram positivos, o gram negativos diferentes a <i>A.baumannii</i>
Comorbilidades
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hipertesión: presencia de cifras tensionales altas de acuerdo con la edad por lo regular se presenta cuando existe una presión sistólica por encima de 140 mmHg y presión sistólica por encima de 90 mmHg
Falla hepática: clasificada de acuerdo a Chiel Pugh
Falla renal crónica: Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular (FG) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
Días ventilación mecánica: Numero de días en que los pacientes estuvieron conectados a un ventilador
EPOC: Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica
Neoplasias: es el proceso de proliferación anormal (multiplicación abundantemente) de células en un tejido
Diabetes mellitus: es un grupo de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglicemia.
Total días de hospitalización pre uci: Número de días en que el paciente estuvo hospitalizado en el hospital antes de entrar a la unidad de cuidados intensivos

Tabla 3: Tamaño de la muestra para la comparación de la mortalidad

P1	P2	P	A	$\beta$	n	Sensibles		Resistentes	
						N	na	N	Na
13.5%	33%	61%	0,05	0,20	87	44	29	165	57
13.5%	33%	61%	0,10	0,20	67	44	27	165	48
14%	33%	61%	0,15	0,20	56	44	25	165	42
14%	33%	61%	0,20	0,20	48	44	23	165	37
14%	33%	61%	0,10	0,25	60	44	25	165	44
14%	33%	61%	0,15	0,25	49	44	23	165	38
14%	33%	61%	0,20	0,25	42	44	21	165	33
14%	33%	61%	0,10	0,30	53	44	24	165	40
14%	33%	61%	0,15	0,30	43	44	22	165	34
14%	33%	61%	0,20	0,30	36	44	20	165	30
15%	30%	56%	0,10	0,20	118	44	32	165	69
15%	30%	56%	0,15	0,20	98	44	30	165	62
15%	30%	56%	0,20	0,20	84	44	29	165	56
15%	30%	56%	0,10	0,25	105	44	31	165	64
15%	30%	56%	0,15	0,25	86	44	29	165	57
15%	30%	56%	0,20	0,25	73	44	27	165	51
15%	30%	56%	0,10	0,30	93	44	30	165	60
15%	30%	56%	0,15	0,30	76	44	28	165	52
15%	30%	56%	0,20	0,30	63	44	26	165	46

• N: universo de la muestra para sensibles y resistentes.
• n: tamaño de la muestra sin ajustar para los grupos.
• na: tamaño de la muestra ajustada para cada uno de los grupos: sensibles y resistentes.
• A: Error tipo 1
• $\beta$ : error tipo 2
• $P_1$ : proporción esperada en el grupo de referencia; en este caso la mortalidad esperada en los pacientes con aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> sensibles a los marcadores: 13.5% según las estimaciones del GREBO.
• $P_2$ : proporción esperada en el grupo de estudio, en este caso la mortalidad esperada en los pacientes con aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a los marcadores 33.3% según las estimaciones del GREBO.
• P: el promedio ponderado de las proporciones $P_1$ y $P_2$ —teniendo en cuenta la estimación de 41 pacientes sensibles frente a 124 resistentes—

Tabla 4 Tamaño de la muestra para la comparación de costo medio

S <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	α	β	n	Sensibles		Resistentes	
					N	na	N	Na
\$ 2.794	\$ 1.260	0,05	0,1	103	44	31	165	64
\$ 2.794	\$ 1.260	0,05	0,2	77	44	28	165	53
\$ 2.794	\$ 1.260	0,1	0,2	61	44	26	165	44
\$ 2.794	\$ 1.260	0,15	0,2	51	44	24	165	39
\$ 2.794	\$ 1.260	0,2	0,2	44	44	22	165	35
\$ 2.794	\$ 1.260	0,1	0,25	53	44	24	165	40
\$ 2.794	\$ 1.260	0,15	0,25	44	44	22	165	35
\$ 2.794	\$ 1.260	0,2	0,25	38	44	20	165	31
\$ 2.794	\$ 1.260	0,1	0,3	46	44	23	165	36
\$ 2.794	\$ 1.260	0,15	0,3	38	44	20	165	31
\$ 2.794	\$ 1.260	0,2	0,3	32	44	19	165	27
\$ 1.889	\$ 1.360	0,1	0,2	24	44	15	165	21
\$ 1.889	\$ 1.360	0,15	0,2	20	44	14	165	18
\$ 1.889	\$ 1.360	0,2	0,2	17	44	12	165	16
\$ 1.889	\$ 1.360	0,1	0,25	21	44	14	165	18
\$ 1.889	\$ 1.360	0,15	0,25	17	44	12	165	16
\$ 1.889	\$ 1.360	0,2	0,25	15	44	11	165	14
\$ 1.889	\$ 1.360	0,1	0,3	18	44	13	165	16
\$ 1.889	\$ 1.360	0,15	0,3	15	44	11	165	14
\$ 1.889	\$ 1.360	0,2	0,3	13	44	10	165	12

- N: universo de la muestra para sensibles y resistentes.
- n: tamaño de la muestra sin ajustar para los grupos.
- na: tamaño de la muestra ajustada para cada uno de los grupos: sensibles y resistentes.
- α: Error tipo 1
- β: error tipo 2
- S<sup>2</sup>: variación de la variable en este caso se estimó en 1,899 USD a 2,794 USD.
- d<sup>2</sup>: valor mínimo de la diferencia: 1,260 USD a 1,360 USD.

Tabla 5 Descripción clínica y demográfica de pacientes.

VARIABLES	IPS			TOTAL
	H. KENNEDY	C. OCCIDENTE	H. TUNAL	
N	89	33	43	165
Mujeres	33	7	19	59
Hombres	56	26	24	106
Edad promedio	53	45	46	50
APACHE promedio	13	14	14	13

Tabla 6 : Número de pacientes según resistencia a cada uno de los marcadores

Marcador	Sensibles	Resistentes	% Resistentes	Total
Cefepime	35	120	77.4	155
Piperacilina/tazobactam	20	62	75.6	82
Ampicilina/sulbactam	45	120	72.7	165
Ciprofloxacina	56	109	66.1	165
Amikacina	59	106	64.2	165
Imipenem	62	103	62.4	165
Multisensibles y Multiresistentes	62	103	62.4	165
Meropenem	62	94	60.3	156
Cefoperazona/sulbactam	62	22	26.2	84
Tigeciclina	39	9	18.8	48

Tabla 7 Frecuencias de género y edad agrupada por decenios, en pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2006–2010.

Variables (n=165)	Categorías	n	(%)
Género	Masculino	106	64,24
	Femenino	59	35,76
Edad agrupada	16 a 20 años	8	4,85
	21 a 30 años	30	18,18
	31 a 40 años	18	10,91
	41 a 50 años	35	21,21
	51 a 60 años	25	15,15
	61 a 70 años	18	10,91
	71 a 80 años	10	11,52
	81 años y mas	12	7,27

Tabla 8 Frecuencias de puntaje de apache, número de diagnósticos clínicos y desenlace, en pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2006 – 2010

Variables (n=165)	Categorías	n	(%)
Puntaje de APACHE agrupado	0 a 4	3	1,82
	5 a 9	49	29,7
	10 a 14	51	30,91
	15 a 19	26	15,76
	20 a 24	30	18,18
	25 a 29	4	2,42
	30 a 34	2	1,21
Grupo número de diagnósticos clínicos	1 a 5	112	67,88
	6 a 10	49	29,7
	más de 11	3	1,82
Desenlace final	Vivo	104	63,03
	Muerto	61	36,97

Tabla 9 Medidas de resumen de variables numéricas, en pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2006 – 2010

Variables (n=165)	n	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Días de estancia hospitalaria	165	37	30	8	192
Días de tratamiento antimicrobiano	165	11	9	0	63
Número de días en UCI	165	26	17	4	381
Días de hospitalización extra por <i>Acinetobacter b.</i>	165	10	9	1	39
Costo de hotelería extra por <i>Acinetobacter baumannii</i>	165	\$8.089.532	\$7.756.606	\$760.000	\$76.212.800
No. de cultivos tomados durante la hospitalización	164	2	2	0	18
Costo de cultivos tomados durante la hospitalización	149	\$109.996	\$79.600	\$39.800	\$716.400
Número de reintervenciones durante hospitalización	165	1	0	0	15
Costo de reintervenciones durante hospitalización	53	\$1.913.208	\$1.200.000	\$600.000	\$9.000.000
Número de profesionales tratantes	164	6	4	0	48
Costo de profesionales tratantes	163	\$182.418	\$126.800	\$63.400	\$1.521.600
No. de procedimientos quirúrgicos durante hospitalización	165	1	0	0	10
Costo de procedimientos quirúrgicos durante hospitalización	62	\$1.548.871	\$900.000	\$270.000	\$6.000.000
Número de exámenes de laboratorio clínico	165	16	12	0	112
Costo exámenes de laboratorio clínico	164	\$205.549	\$156.000	\$13.000	\$1.456.000
Número de exámenes radiológicos	165	4	3	0	20
Costo de exámenes radiológicos	134	\$181.810	\$159.200	\$39.600	\$796.000
Número de suministros y jeringas	165	64	56	6	230
Costo de suministros y jeringas	165	\$12.852	\$10.800	\$1.200	\$46.000
Costo de otros medicamentos	156	\$260.235	\$161.000	\$26.000	\$2.300.000
Costo de transporte de la familia	162	\$40.744	\$25.000	\$2.200	\$350.000
Costo de productividad perdida	95	\$156.538	\$100.000	\$7.000	\$1.080.000

Tabla 10 Resumen sobrevida según género e institución

Variable	Valor	14 Días	Diferencia	30 Días	Diferencia
Genero	Masculino	76% (I.C95%: 67% - 84%)	19% (I.C95%: 16%-23%)	66% (I.C95%: 56% - 75%)	18% (IC: 95%:17%-22%)
	Femenino	64% (I.C95%: 51% - 76%)		56% (I.C95%: 42% - 69%)	
Institución	H. Kennedy	71% (I.C95%: 60% - 80%)		66% (I.C95%: 55% - 76%)	
	C. Occidente	76% (I.C95%: 57% - 88%)		67% (I.C95%: 48% - 81%)	
	H. Tunal	72% (I.C95%: 56% - 84%)		50% (I.C95%: 35% - 66%)	
<b>Todos</b>		72% (I.C95%: 65% - 79%)		62% (I.C95%: 54% - 70%)	

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*( En esta tabla todos los valores de significación estuvieron con una P> 0.05)

Tabla 11 Resumen Sobrevida según marcador día 14 y día 30.

Marcador	Grupo	14 Días	Diferencia	30 Días	Difere ncia
CIPROFLOXACINO	R	68% (I.C95%: 58% - 76%)	-16%	55% (I.C95%: 45% - 64%)	-29%
	S	80% (I.C95%: 67% - 89%)		77% (I.C95%: 63% - 87%)	
AMIKACINA	R	73% (I.C95%: 63% - 81%)	2%	58% (I.C95%: 48% - 68%)	-16%
	S	71% (I.C95%: 58% - 82%)		69% (I.C95%: 56% - 80%)	
AMPICILINA/ SULBACTAM	R	70% (I.C95%: 61% - 78%)	-10%	57% (I.C95%: 48% - 66%)	-24%
	S	78% (I.C95%: 63% - 88%)		76% (I.C95%: 60% - 87%)	
CEFEPIME	R	71% (I.C95%: 62% - 79%)	-8%	59% (I.C95%: 50% - 68%)	-23%
	S	77% (I.C95%: 59% - 89%)		77% (I.C95%: 59% - 89%)	
MEROPENEM	R	68% (I.C95%: 58% - 77%)	-14%	55% (I.C95%: 44% - 65%)	-28%
	S	79% (I.C95%: 66% - 88%)		76% (I.C95%: 63% - 85%)	
IMIPENEM	R	69% (I.C95%: 59% - 77%)	-11%	55% (I.C95%: 45% - 65%)	-26%
	S	77% (I.C95%: 65% - 87%)		74% (I.C95%: 61% - 84%)	
MULTISENSIBLES Y MULTIRESISTENTES	R	69% (I.C95%: 61% - 77%)	-24%	58% (I.C95%: 49% - 66%)	36%*
	S	91% (I.C95%: 69% - 98%)		91% (I.C95%: 69% - 98%)	
CEFOPERAZONA/ SULBACTAM	R	59% (I.C95%: 37% - 79%)	-21%	36% (I.C95%: 18% - 59%)	-45%
	S	75% (I.C95%: 64% - 84%)		67% (I.C95%: 55% - 76%)	
PIPERACILINA/TA ZOBACTAM	R	77% (I.C95%: 65% - 87%)	3%	64% (I.C95%: 51% - 76%)	-14%
	S	75% (I.C95%: 51% - 90%)		75% (I.C95%: 51% - 90%)	
TIGECICLINA	R	67% (I.C95%: 31% - 91%)	-19%	44% (I.C95%: 15% - 77%)	-42%
	S	82% (I.C95%: 66% - 92%)		77% (I.C95%: 60% - 88%)	
<b>Todos</b>		62% (I.C95%: 54% - 70%)			

Los valores estadísticamente significativos p<0.05 se marcan con \*

Tabla 12 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General.

Variable	Razon De Tasas	Razón de tasas Límite inf. (95%)	Razón de tasas Límite sup. (95%)
APACHE II(Variable continua 1-35)	1,045	0,984	1,110
Número deDIAGNosticos			
> 5 diagnosticos	1,026	0,926	1,136
< 5 diagnosticos	1	-	-
EDAD (Rango 18-90)	1,003	0,988	1,019
TRATAMIENTO ADECUADO			
Si	0,913	0,314	2,659
No	1	-	-
genero_Sexo masculino	0,891	0,514	1,544
NAV <sup>d</sup> vs los otros	0,964	0,189	4,904
NNOS <sup>d</sup> vs los otros	0,652	0,214	1,991
ISO <sup>d</sup> vs los otros	1,363	0,431	4,314
ITU <sup>d</sup> vs los otros	2,051	0,200	21,051
dias_dx(pre IN) ( Continua 1-15)	0,999	0,977	1,022
dias_uci ( Continua 1-30)	0,995	0,968	1,023
Número de Resistencias			
>3 Marcadores	0,963	0,823	1,128
< 3 Marcadores	1	-	-
Fungemia			
si	0,937	0,765	1,234
no	1	-	-
G.Blancos			
>12.000 cel/ml	0,876	0,823	1,124
< 12.000 cel/ml	1	-	-
Albúmina			
> 2.5 mg/dl	1	-	-
< 2.5 mg/dl	0,997	0,978	1,037
SDRA			
si	0,987	0,867	1,120
no	1	-	-
Dispositivos Adicionales			
si	0,995	0,901	1,202
no	1	-	-

Tabla 13 Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con *Acinetobacter baumannii* Multiresistente y Multisensibles Mortalidad día 30.

VARIABLE	n= 62	n= 103	P
	<i>A.baumannii</i> MultiSensible	<i>A.baumannii</i> Multiresistente	
Edad <sup>a</sup>	48 ± 5.0	50 ± 4.2	0,750
<b>Genero</b>			
Genero Masculino <sup>b</sup>	47	65	0,854
Genero Femenino	15	38	0,347
Total días de Hospitalización( días) PRE UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	5(1.5-22.3)	4(1.2-18)	0,121
Total días de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	13 (8-44)	15(13-60)	0,340
<b>Longitud de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR)<sup>c</sup></b>			
Antes del diagnostico de infección nosocomial	4(3-14)	7(6.-21)	0,234
Después del Diagnostico de Infección nosocomial	9(5-30)	8(7-39)	0,754
Días de Ventilación Mecánica mediana(IQR) <sup>c</sup>	25(13-46)	21(15-36)	0,345
<b>Categoría del Diagnostico</b>			
Cirugia Electiva(%) <sup>d</sup>	3 (5.8%)	5 (5.6%)	0,210
Cirugia Urgencias(%) <sup>b</sup>	30(48%)	49(47%)	0,921
Medico(%) <sup>b</sup>	27 (43%)	45(43.6)	0,134
Trauma no quirurgico(%) <sup>a</sup>	2(3.2%)	4(3.8%)	0,976
<b>APACHE II media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admisión	15 ± 7.1	17 ± 6.8	0,004*
En el momento del diagnostico de IN en UCI	9 ± 4	14 ± 6	0,027*
Comorbilidades n(%)	9(14%)	11(10.6%)	0,755
Diabetes Mellitus <sup>d</sup>	6(9.6%)	7 (6.7%)	0,297
Neoplasias <sup>d</sup>	1(1.6%)	2 (1.9%)	0,362
Epoc <sup>d</sup>	16(25%)	27(26.2%)	0,1276
Falla renal Crónica <sup>d</sup>	12(19%)	10(9.7%)	0,482
Falla Hepática <sup>d</sup>	5 (8%)	2(2%)	0,201
Hipertesión <sup>d</sup>	14 (22%)	22(21%)	0,172
<b>Leucocitosis (x 10<sup>9</sup>/ mm<sup>3</sup> ), media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admisión	12.6 ± 5.4	11.6 ± 9.7	0,176
En el día de la IN	13.6 ± 9.8	19.5 ± 3.2	0,018*
Número de Diagnosticos > 5 N(%)	24(15%)	72(70%)	0,003*
SDRA <sup>b</sup>	24(38%)	35(34%)	0,774
Presencia de Dispositivos Intra vasculares adicionales <sup>b</sup>	29(46%)	47(45%)	0,645
Colonización Previa con <i>A. baumannii</i> <sup>d</sup>	5(8%)	7(6.7%)	0,576
Desarrollo de otra IN previa por otro microorganismos diferente a <i>A.baumannii</i> <sup>d</sup>	12(19%)	21(20%)	0,289
Desarrollo de fungemia n(%) <sup>d</sup>	1(1.6%)	25(24%)	0,013*
<b>Foco de Infección n(%)</b>			
NAV <sup>d</sup>	5(8%)	19(17.9%)	0,032*
EPL <sup>d</sup>	0(0%)	6(5.8%)	0,161
NNOS <sup>d</sup>	5(8%)	9(9.8%)	0,010*
ISO <sup>d</sup>	2(3.6%)	18(16.9%)	0,013*
ITS <sup>d</sup>	6(9.6%)	8(7.8%)	0,746
ISTCAT <sup>d</sup>	1(2%)	8(7.8%)	0,107
ITU <sup>d</sup>	0(0%)	6 (5.0%)	0,,016*
TBLAND <sup>d</sup>	16(24.8%)	10(10%)	0,629
MULTIPLES FUENTES <sup>d</sup>	12(20%)	5(6%)	0,367
OTROS <sup>d</sup>	15(24%)	13(13%)	0,287
TERAPIA ANTIBIOTICA APROPIADA N(%) <sup>b</sup>	49(79%)	67(65%)	0,960
<b>NUMERO DE RESISTENCIAS</b>			
> 3 Marcadores N(%)	0(0%)	70(68%)	0,021*
Probabilidad de sobrevida	56(91%)	71(69%)	0,045*



RIQ rango intercuartílico, Unidad de Cuidados Intensivos UCI, APACHE Escala de Evaluación aguda fisiológica y crónica  
 EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, WBC glóbulos blancos, SDRA Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda,  
 INR Acinetobacter baumannii resistentes, INS Acinetobacter baumannii Susceptible  
 a comparaciones hechas usando la prueba t  
 b comparaciones hechas usando la prueba  $\chi^2$   
 c comparaciones hechas usando Mann-Whitney U  
 d comparaciones hechas mediante la prueba exacta de Fisher  
 de catéteres arteriales y venosos periférica, (arteria pulmonar y / o catéteres para hemofiltración veno-venosa)

NAV = Neumonía asociada a ventilación mecánica,

EPL= Infección del espacio Pleural.

NNOS= Neumonía Asociada al cuidado de la salud

ISO= Infección de sitio Operatorio

ITS = Infección del tracto sanguíneo

ISTCAT= Infección del tracto sanguíneo relacionada con cateter

ITU= Infección del tracto urinario

MULTIPLES FUENTES= Múltiples Fuentes o más de una infección

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 14 Antimicrobianos dados desde el ingreso a UCI hasta el diagnóstico de la IN.

VARIABLE	Duración de la exposición al antimicrobiano en días( Mediana(RIQ))		P
	<i>A.baumannii Sensible a cualquiera</i>	<i>A.baumannii Resistente a cualquiera</i>	
Cefalosporinas de Segunda y Tercera generación	5(0-8)	50 ± 4.2	0,923
Aminoglicósidos	7(0-10)	8(1-9)	0,620
Quinolonas	2(0-6)	4(0-6)	
Metronidazol	5(0-13)	6(0-7)	0,428
Clindamicina	9 (0-11)	15(13-60)	0,220
Glicopéptidos	12(6-15)	13(7-14)	0,726
Carbapenémicos	6(3-10)	5(4-9)	0,032*
Inhibidores de Beta-lactamasa	20(0-30)	8(7-12)	0,860,
Tigeciclina	0(0-2)	7(4-9)	0,720
Antifúngicos	10(0-12)	12(6-14)	0,931
Numero de antibioticos usados antes de la IN	4 (2-7)	5 (3-6)	0,341
Número de antibioticos/día antes de la IN	2.1(1.9-2.4)	3(2.7-3.7)	0,890

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 15 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 30 días.

Fuente	Odds ratio	Odds ratio Límite inf. (95%)	Odds ratio Límite sup. (95%)
APACHE( Variable continua 1-35)	1,432	1,256	1,634
NDIAGN	1,852	1,363	2,515
EDAD( Rango 18-90)	1,009	0,979	1,039
TRATAMIENTO ADECUADO			
si	0,703	0,072	6,868
no	1	-	-
genero_dummy(masculino)	0,395	0,120	1,303
Diagnostico de IN			
NAV vs los otros	0,030	0,002	0,499
NNOS vs los otros	11,447	1,237	105,940
ISO vs los otros	3,550	0,566	22,275
ITU vs los otros	16,508	1,098	248,219
dias_ previos al dx( Continua 1-30)	0,982	0,960	1,003
dias_uci( 1-30)	0,983	0,968	0,997
N Resistencias			
> 3 resistencias	1,219	0,923	1,611
< resistencias	1	-	-
Fungemia			
si	0,937	0,765	1,234
no	1	-	-
G.Blanco al ingreso			
> 12.000 cel/ml	0,876	0,823	1,124
< 12.000 cel /ml	1	-	-
G.Blanco en el dg de IN			
12.000 cel/ml	0,876	0,823	1,124
< 12.000 cel /ml	1	-	-
Albúmina			
> 2.5 mg/dl	1	.	.
< 2.5 mg/dl	0,997	0,978	1,037
SDRA			
Si	0,987	0,867	1,120
no	1	-	-
Dispositivos ,Adicionales			
Si	0,995	0,901	1,202
no	1	-	-

Estadística	GDL	Chi-cuadrado	Pr > Chi <sup>2</sup>
Estadístico G	15	125,208	< 0,0001
Score	15	88,266	< 0,0001
Wald	15	38,217	0,001

Real \ Modelo	0	1	Total	% correcto
0	96	6	102	94,12%
1	10	52	62	83,87%
Total	106	58	164	90,24%

NAV = Neumonía asociada a ventilación mecánica

NNOS= Neumonía Asociada al cuidado de la salud

ISO= Infección de sitio Operatorio

ITU= Infección del tracto urinario

Tabla 16 Comparación de la mortalidad entre los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* que presentan aislamientos iniciales sin hallazgos posteriores frente a los que presentan persistencia de cultivos positivos.

Hallazgo inicial	Momento	En riesgo	Pérdidas	Muertes	Probabilidad de sobrevivir	Intervalo de confianza 0.95	
						Límite inferior	Límite superior
Hallazgo inicial	Día 0	15	0	0	1	1	1
	Día 14	15	1	2	0,867	0,584	1,977
	Día 30	12	12	13	0,650	0,372	1,859
Hallazgo posterior	Momento	En riesgo	Pérdidas	Muertes	Probabilidad de sobrevivir	Intervalo de confianza 0.95	
						Límite inferior	Límite superior
Hallazgo posterior	Día 0	129	0	0	1	1	1
	Día 14	129	1	42	0,674	0,586	1,753
	Día 30	86	86	13	0,572	0,482	1,658

Tabla 17 Comparación del número de Días En UCI entre sensibles y resistentes según marcador.

Días en UCI	n		Media (DS+/-)		p(Prueba T)	Mediana(Q1;Q3)		p(Mann-Whitney)
	Resistentes	Sensible	Resistentes	Sensible		Resistentes	Sensible	
Multisensibles y Multiresistentes	103	62	22,90 (14,83)	23,73 (34,53)	0,913	18,00 (14,00;29,50)	14,50 (11,25;18,75)	0,026*
Amikacina	105	59	24,69 (15,49)	20,03 (22,85)	0,167	21,00 (14,00;31,00)	15,00 (11,50;18,50)	0,000*
Ampicilina/sulbactam	119	45	23,86 (15,55)	20,78 (24,87)	0,441	19,00 (14,00;31,00)	15,00 (12,00;18,00)	0,006*
Cefepime	119	35	23,55 (15,44)	23,09 (28,17)	0,925	19,00 (14,00;30,00)	15,00 (11,50;19,50)	0,032*
Cefoperazona/sulbactam	22	83	24,82 (15,54)	24,04 (21,33)	0,848	21,00 (12,25;34,50)	17,00 (13,50;29,00)	0,300
Ciprofloxacina	109	55	23,66 (15,82)	21,73 (23,12)	0,579	19,00 (14,00;30,00)	16,00 (12,00;21,00)	0,058
Imipenem	102	62	23,36 (15,45)	22,44 (22,87)	0,778	18,50 (14,00;30,75)	16,00 (13,00;21,00)	0,100
Meropenem	93	62	23,12 (15,22)	22,44 (22,87)	0,837	18,00 (14,00;30,00)	16,00 (13,00;21,00)	0,121
Piperacilina/tazobactam	61	20	23,70 (13,46)	20,30 (11,91)	0,290	18,00 (15,00;31,00)	17,00 (11,75;22,50)	0,171
Tigeciclina	9	39	23,11 (17,11)	22,41 (12,29)	0,910	12,00 (10,00;35,00)	18,00 (15,00;28,00)	0,783
<b>Todos</b>	165		23,01(18,54)			17,00(13,00;28,00)		

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 18 Comparación del número de Días Extra entre sensibles y resistentes según marcador.

Días Extra	n		Media (DS+/-)		p(Prueba T)	Mediana(Q1;Q3)		p(Man-Whitne)
	Resistentes	Sensible	Resistentes	Sensible		Resistentes	Sensible	
Multisensibles y Multiresistentes	103	62	10,38 (6,67)	9,05 (6,16)	0,356	9,00 (6,00;13,00)	8,00 (7,00;10,00)	0,213
Amikacina	106	59	11,05 (7,31)	8,69 (4,80)	0,014*	10,00 (6,25;14,00)	8,00 (6,00;10,00)	0,038*
Ampicilina/sulbactam	120	45	10,31 (6,89)	9,93 (5,82)	0,727	9,00 (5,75;14,00)	9,00 (7,00;11,00)	0,531
Cefepime	120	35	10,42 (7,04)	9,74 (5,72)	0,563	9,00 (6,00;13,25)	9,00 (7,00;10,50)	0,498
Cefoperazona/sulbactam	22	84	12,95 (10,46)	10,20 (6,03)	0,248	10,00 (6,00;16,50)	9,00 (6,75;14,00)	0,261
Ciprofloxacina	109	56	10,55 (7,25)	9,54 (5,12)	0,299	9,00 (6,00;14,00)	9,00 (7,00;12,00)	0,505
Imipenem	103	62	10,91 (6,67)	9,03 (6,38)	0,074	10,00 (7,00;14,00)	8,00 (5,00;10,00)	0,013*
Meropenem	94	62	11,00 (6,81)	9,11 (6,37)	0,080	10,00 (7,00;14,00)	8,00 (5,00;10,75)	0,021*
Piperacilina/tazobactam	62	20	11,37 (7,47)	10,95 (7,31)	0,825	10,00 (7,00;14,00)	9,00 (7,00;11,25)	0,370
Tigeciclina	9	39	9,11 (5,11)	11,33 (7,86)	0,308	8,00 (5,00;14,00)	10,00 (7,00;12,00)	0,760
<b>Todos</b>	165		10,21(6,60)			9,00(6,00;13,00)		

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 19 Costos unitarios,

		Promedio (DS+/-)	Mediana(Q1;Q3)	Mínimo	Máximo
Unidad	Paquetes quirúrgicos	\$867.097 (\$96.367)	\$900.000 (\$900.000;\$900.000)	\$ 600.000	\$ 960.000
	Re intervenciones	\$600.000(\$)	\$600.000 (\$600.000;\$600.000)	\$ 600.000	\$ 600.000
	Costo Profesionales	\$31.699(\$8)	\$31.700 (\$31.700;\$31.700)	\$ 31.600	\$ 31.700
	Días Extra	\$771.890 (\$152.733)	\$760.000 (\$760.000;\$760.000)	\$ 760.000	\$ 2.721.886
	Cultivos	\$40.281 (\$4.661)	\$39.800 (\$39.800;\$39.800)	\$ 31.700	\$ 79.800
	Exámenes de laboratorio	\$12.991 (\$387)	\$13.000 (\$13.000;\$13.000)	\$ 9.750	\$ 16.250
	Rayos X	\$39.393 (\$3.262)	\$39.800 (\$39.800;\$39.800)	\$ 13.000	\$ 39.800
	Antibióticos	\$72.688 (\$31.521)	\$80.226 (\$34.168;\$95.007)	\$ 24.379	\$ 154.498
	Costo Transporte	\$40.744 (\$49.637)	\$25.000 (\$15.100;\$42.750)	\$ 2.200	\$ 350.000
Total	Costo perdidas laborales	\$161.158 (\$175.556)	\$100.000 (\$63.750;\$177.500)	\$ 7.000	\$ 1.080.000
	Otros Medicamentos	\$260.235 (\$325.950)	\$161.000 (\$117.500;\$289.250)	\$ 26.000	\$ 2.300.000

Tabla 20 Consumo de recursos en unidades.

	Número de cultivos tomados durante hospitalización	Número de reintervenciones durante hospitalización	Número de profesionales tratantes	Número de procedimientos quirúrgicos durante hospitalización	Número de exámenes de laboratorio clínico	Número de exámenes radiológicos	Número de suministros y jeringas	Numero de Antibióticos
N	165	165	165	165	165	165	165	165
Promedio	2,475	1,024	5,682	0,727	15,703	3,787	69,598	6,661
Mediana	2	0	4	0	12	3	56	6,75
Desviación estandar	2,265	2,163	4,191	1,349	15,021	4,064	40,556	4,6
Sesgo	2,825	3,272	6,611	3,296	3,002	1,713	1,793	0,436
Error de sesgo	0,189	0,188	0,189	0,188	0,188	0,188	0,210	0,189
Kurtosis	13,903	13,638	63,686	15,543	13,942	3,291	3,648	-1,2
Error de Kurtosis	0,376	0,375	0,375	0,375	0,375	0,375	0,418	0,376
Mínimo	0	0	0	0	0	0	22	1
Máximo	18	15	48	10	112	20	230	15

Tabla 21 Costo total promedio,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Promedio	Mediana	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 5.253.403	\$ 3.870.005	\$ 4.631.067	\$ 240.678	\$ 29.651.330
		Otros Medicamentos	\$ 260.235	\$ 161.000	\$ 325.950	\$ 26.000	\$ 2.300.000
		Total Medicamentos	\$ 5.499.444	\$ 4.060.381	\$ 4.782.772	\$ 297.955	\$ 30.251.330
	Suministros y paquetes quirúrgicos	Jeringas	\$ 12.852	\$ 10.800	\$ 7.830	\$ 1.200	\$ 46.000
		Total Suministros	\$ 12.852	\$ 10.800	\$ 7.830	\$ 1.200	\$ 46.000
		Paquetes quirúrgicos	\$ 596.727	\$ 0	\$ 1.002.794	\$ 0	\$ 6.000.000
	Servicios profesiones	Re intervenciones	\$ 614.545	\$ 0	\$ 1.298.322	\$ 0	\$ 9.000.000
		Otras actividades profesionales	\$ 180.207	\$ 126.800	\$ 132.464	\$ 0	\$ 1.521.600
		Total Servicios profesiones	\$ 1.391.480	\$ 963.400	\$ 1.680.583	\$ 0	\$ 11.275.500
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.089.532	\$ 6.840.000	\$ 7.247.514	\$ 760.000	\$ 76.212.800
		Total Hotelería	\$ 8.089.532	\$ 6.840.000	\$ 7.247.514	\$ 760.000	\$ 76.212.800
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 99.935	\$ 79.600	\$ 91.951	\$ 0	\$ 716.400
		Exámenes de laboratorio	\$ 204.303	\$ 156.000	\$ 195.410	\$ 0	\$ 1.456.000
		Rayos X	\$ 147.652	\$ 104.000	\$ 159.692	\$ 0	\$ 796.000
Total Métodos diagnósticos		\$ 451.285	\$ 394.000	\$ 362.244	\$ 0	\$ 2.154.400	
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			\$ 15.444.593	\$ 12.693.849	\$ 11.472.009	\$ 2.279.478	\$ 95.256.980
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 40.744	\$ 25.000	\$ 49.637	\$ 2.200	\$ 350.000
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 40.744	\$ 25.000	\$ 49.637	\$ 2.200	\$ 350.000
	Recursos indirectos	Perdida de Productividad	\$ 161.158	\$ 100.000	\$ 175.556	\$ 7.000	\$ 1.080.000
		Total Recursos indirectos	\$ 161.158	\$ 100.000	\$ 175.556	\$ 7.000	\$ 1.080.000
<b>Total Otros recursos</b>			\$ 133.767	\$ 76.000	\$ 188.729	\$ 0	\$ 1.430.000
<b>Total</b>			\$ 15.578.360	\$ 12.723.849	\$ 11.548.718	\$ 2.281.678	\$ 95.671.980

Tabla 22 Participación porcentual del costo por subtipo, tipo y total para los recursos subtipos y tipos.

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Porcentaje
Costos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	34%
		Otros Medicamentos	1.6%
		Total Medicamentos	35.6%
	Suministros	Jeringas	0.08%
		Total Suministros	0.08%
	Servicios profesionales y paquetes quirúrgicos.	Paquetes quirúrgicos	3.8%
		Re intervenciones	3.9%
		Otras actividades profesionales	1.1%
		Total Servicios profesionales	8.8%
	Hotelería	Días Extra	52%
		Total hotelería	52%
	Métodos diagnósticos	Cultivos	0.6%
		Exámenes de laboratorio	1.3%
		Rayos X	0.9%
Total Métodos diagnósticos		2,7%	
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			<b>99,1%</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitarios	Transporte	0.2%
		Total Recursos directos no sanitario	0.2%
	Recursos indirectos	Perdida de Productividad	0.7%
		Total Recursos indirectos	0.7%
Total Otros recursos		0,9%	
<b>Total</b>		<b>100,0%</b>	



Tabla 23 Comparación costos Totales promedio sensibles y resistentes,

	Resistentes n	Sensibles n	Resistentes Costo promedio (DS+/-)	Sensibles Costo promedio (DS+/-)	Diferencia	P(Prueba T)
<b>Ciprofloxacina</b>	\$ 109	\$ 56	\$17.239.163 (\$13.114.153)	\$12.345.725 (\$6.624.140)	\$ 4.893.438	0,002*
<b>Amikacina</b>	\$ 106	\$ 59	\$17.258.892 (\$12.992.941)	\$12.559.099 (\$7.554.647)	\$ 4.699.794	0,004*
<b>Ampicilina/ sulbactam</b>	\$ 120	\$ 45	\$16.831.496 (\$12.629.129)	\$12.236.664 (\$7.074.776)	\$ 4.594.832	0,004*
<b>Cefepime</b>	\$ 120	\$ 35	\$16.567.746 (\$12.711.468)	\$12.393.504 (\$7.304.546)	\$ 4.174.242	0,015*
<b>Meropenem</b>	\$ 94	\$ 62	\$17.507.659 (\$13.234.054)	\$13.303.443 (\$8.575.323)	\$ 4.204.216	0,017*
<b>Imipenem</b>	\$ 103	\$ 62	\$16.982.808 (\$12.839.789)	\$13.245.165 (\$8.604.931)	\$ 3.737.643	0,027*
<b>Cefoperazona/ sulbactam</b>	\$ 22	\$ 84	\$20.205.561 (\$16.003.170)	\$14.854.404 (\$8.745.313)	\$ 5.351.157	0,144
<b>Piperacilina/ tazobactam</b>	\$ 62	\$ 20	\$18.107.427 (\$12.229.848)	\$14.474.680 (\$9.129.328)	\$ 3.632.747	0,164
<b>Tigeciclina</b>	\$ 9	\$ 39	\$18.248.955 (\$11.879.651)	\$17.580.924 (\$12.907.785)	\$ 668.032	0,883
<b>Multiresistentes y Multisensibles</b>	\$ 103	\$ 62	\$16.085.670 (\$11.921.358)	\$12.280.845 (\$8.212.258)	\$ 3.804.825	0,067

Tabla 24 Comparación de Costos Medianos Totales entre resistentes y sensibles,

	<b>Resistentes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Mann-Whitney)</b>
	<b>Costo Mediano(Q1;Q3)</b>	<b>Costo Mediano(Q1;Q3)</b>		
<b>Ciprofloxacina</b>	\$13.487.468 (\$9.618.630;\$20.368.398)	\$11.068.523 (\$7.702.327;\$16.124.421)	\$ 2.418.945	0,004*
<b>Amikacina</b>	\$14.425.773 (\$9.627.186;\$20.442.733)	\$11.078.661 (\$7.817.359;\$14.432.362)	\$ 3.347.112	0,002*
<b>Ampicilina/ sulbactam</b>	\$14.252.918 (\$9.503.861;\$19.216.824)	\$10.787.194 (\$7.752.009;\$14.549.058)	\$ 3.465.724	0,003*
<b>Cefepime</b>	\$13.767.717 (\$9.114.580;\$18.845.775)	\$11.039.290 (\$8.530.903;\$14.090.542)	\$ 2.728.427	0,022*
<b>Meropenem</b>	\$14.465.594 (\$9.656.123;\$20.243.298)	\$11.261.717 (\$7.784.684;\$15.946.252)	\$ 3.203.876	0,003*
<b>Imipenem</b>	\$14.312.673 (\$9.444.779;\$19.749.044)	\$11.261.717 (\$7.602.964;\$15.946.252)	\$ 3.050.956	0,006*
<b>Cefoperazona/ sulbactam</b>	\$16.145.247 (\$9.744.041;\$22.282.454)	\$12.472.486 (\$9.207.786;\$18.745.902)	\$ 3.672.761	0,095
<b>Piperacilina/ tazobactam</b>	\$15.062.207 (\$9.468.417;\$19.422.328)	\$11.561.577 (\$7.702.327;\$18.202.997)	\$ 3.500.630	0,115
<b>Tigeciclina</b>	\$18.652.069 (\$10.939.649;\$20.467.511)	\$13.487.468 (\$10.975.585;\$18.890.615)	\$ 5.164.601	0,388
<b>Multisensibles y Multiresistentes</b>	\$13.391.476 (\$9.191.274;\$18.797.142)	\$11.058.975 (\$8.354.736;\$13.236.960)	\$ 2.332.500	0,033*

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 25 Comparación para cada sub grupo del costo de la terapia antibiótica.

Subgrupo	Costo promedios resistentes(DS+/-)	Costo promedio sensibles(DS+/-)	Diferencia	P(Prueba T)	Costo mediano resistentes(Q1-Q3)	Costo mediano sensible(Q1-Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
<b>Antibióticos</b>								
<b>Ciprofloxacina</b>	\$6.374.989 (\$5.136.787)	\$3.070.317 (\$2.188.881)	\$ 3.304.672	0,000*	\$4.884.676 (\$2.785.927;\$8.832.311)	\$2.519.261 (\$1.669.010;\$3.877.646)	\$ 2.365.415	0,000*
<b>Amikacina</b>	\$5.815.054 (\$4.780.759)	\$4.244.336 (\$4.201.634)	\$ 1.570.718	0,030*	\$4.505.289 (\$2.551.310;\$7.377.389)	\$3.150.210 (\$2.081.593;\$4.995.400)	\$ 1.355.079	0,009*
<b>Ampicilina/ sulbactam</b>	\$6.113.319 (\$4.977.876)	\$2.960.294 (\$2.350.925)	\$ 3.153.025	0,000*	\$4.726.735 (\$2.785.927;\$7.222.639)	\$2.406.779 (\$1.385.594;\$3.526.965)	\$ 2.319.956	0,000*
<b>Cefepime</b>	\$5.799.933 (\$5.013.938)	\$3.187.256 (\$2.172.772)	\$ 2.612.677	0,000*	\$4.525.232 (\$2.615.408;\$6.810.366)	\$2.519.261 (\$2.015.409;\$3.448.228)	\$ 2.005.971	0,000*
<b>Meropenem</b>	\$6.156.887 (\$5.177.642)	\$4.358.281 (\$3.570.621)	\$ 1.798.606	0,011*	\$4.754.183 (\$2.668.216;\$7.454.581)	\$3.331.360 (\$2.111.755;\$4.754.644)	\$ 1.422.822	0,006*
<b>Imipenem</b>	\$5.800.595 (\$5.098.657)	\$4.344.358 (\$3.584.060)	\$ 1.456.237	0,033*	\$4.590.979 (\$2.252.482;\$6.868.785)	\$3.331.360 (\$2.111.755;\$4.754.644)	\$ 1.259.618	0,032*
<b>Multisensibles y Multiresistentes</b>	\$5.512.559 (\$4.826.016)	\$3.568.894 (\$2.563.481)	\$ 1.943.665	0,006*	\$4.055.605 (\$2.252.482;\$6.543.398)	\$2.519.261 (\$2.111.755;\$3.715.910)	\$ 1.536.344	0,029*
<b>Cefoperazona/ sulbactam</b>	\$7.313.138 (\$6.260.912)	\$5.196.075 (\$4.506.965)	\$ 2.117.063	0,148	\$5.231.877 (\$3.895.095;\$10.307.992)	\$3.971.478 (\$2.246.877;\$6.308.794)	\$ 1.260.399	0,059
<b>Piperacilina/ tazobactam</b>	\$6.940.938 (\$5.934.724)	\$4.226.170 (\$3.113.766)	\$ 2.714.767	0,010*	\$5.406.448 (\$2.593.725;\$8.832.311)	\$2.929.757 (\$2.009.370;\$5.142.708)	\$ 2.476.691	0,029*
<b>Tigeciclina</b>	\$9.290.078(\$8.351 .736)	\$6.337.009(\$5.2 17.062)	\$ 2.953.069	0,335	\$6.475.789 (\$5.107.888;\$11.242.785)	\$4.646.111 (\$2.647.456;\$8.831.043)	\$ 1.829.678	0,114
<b>Media</b>	<b>\$ 6.511.749</b>	<b>\$ 4.149.299</b>	<b>\$ 2.362.450</b>		<b>\$ 4.915.681</b>	<b>\$ 3.132.484</b>	<b>\$ 1.783.197</b>	
<b>Mediana</b>	<b>\$ 6.135.103</b>	<b>\$ 4.235.253</b>	<b>\$ 2.364.870</b>		<b>\$ 4.740.459</b>	<b>\$ 3.039.984</b>	<b>\$ 1.683.011</b>	
<b>Maximo</b>	<b>\$ 9.290.078</b>	<b>\$ 6.337.009</b>	<b>\$ 3.304.672</b>		<b>\$ 6.475.789</b>	<b>\$ 4.646.111</b>	<b>\$ 2.476.691</b>	
<b>Minimo</b>	<b>\$ 5.512.559</b>	<b>\$ 2.960.294</b>	<b>\$ 1.456.237</b>		<b>\$ 4.055.605</b>	<b>\$ 2.406.779</b>	<b>\$ 1.259.618</b>	

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 26 Diferencia de los costos medio entre pacientes susceptibles y resistentes a los marcadores de resistencia; Nivel de significancia

	Medicamentos	Suministros	Servicios profesionales Y paquetes quirúrgicos	Hotelería	Métodos Diagnosticosa	Recursos Directos de la atención médica	Recursos directos no sanitario	Recursos indirectos	Total
Ciprofloxacino	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Amikacina	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Ampicilina/sulbactam.	1	0	0	0	1	1	0	0	1
Cefepime	1	0	1	0	0	1	0	1	1
Meropenem	1	0	0	0	0	1	1	1	1
Imipenem	1	0	0	0	0	0	1	1	1
Cefoperazona /sul.	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Piperacilina/tazobactam.	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Tigeciclina	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Multisensibles y Multiresistentes	1	0	1	1	1	1	1	1	1

0=  $p > 0,05$ ; 1=  $P < 0,05$

Tabla 27 Diferencia de los costos mediano entre pacientes susceptibles y resistentes a los marcadores de resistencia; Nivel de significancia

	Medicamentos	Suministros	Servicios profesionales Y paquetes quirúrgicos	Hotelería	Métodos Diagnosticosa	Recursos Directos de la atención médica	Recursos directos no sanitario	Recursos indirectos	Total
Ciprofloxacino	1	0	0	0	1	1	0	0	1
Amikacina	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Ampicilina/sulbactam.	1	0	1	0	1	1	0	0	1
Cefepime	1	0	1	0	0	1	0	1	1
Meropenem	1	0	0	1	0	1	1	1	1
Imipenem	1	0	0	1	0	1	1	1	1
Cefoperazona /sulbactam.	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Piperacilina/tazobactam.	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Tigeciclina	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Multisensibles y Multiresistentes	1	0	0	0	1	0	1	1	1

0=  $p > 0,05$ ; 1=  $P < 0,05$

Tabla 28 Comparacion sensibles y resistentes al Ciprofloxacino,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	109	56	
<b>Costo Total</b>	\$17.239.163±\$13.114.153	\$12.345.725±\$6.624.140	0,002*
<b>Edad</b>	50±19	50±20	0,971
<b>Apache</b>	14±6	11±5	0,000*
<b>Hombres</b>	63%	66%	0,363

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 29 Comparación sensible y resistente a la Amikacina,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	106	59	
<b>Costo Total</b>	\$17.258.892±\$12.992.941	\$12.559.099±\$7.554.647	0,004*
<b>Edad</b>	49±19	52±19	0,296
<b>Apache</b>	14±6	12±6	0,012*
<b>Hombres</b>	69%	56%	0,952

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 30 Resumen sensibles y resistentes a Ampicilina/Sulbactam,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	120	45	
<b>Costo Total</b>	\$16.831.496±\$12.629.129	\$12.236.664±\$7.074.776	0,004*
<b>Edad</b>	50±19	49±19	0,872
<b>Apache</b>	14±6	11±5	0,000*
<b>Hombres</b>	63%	67%	0,345

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 31 Resumen sensibles y resistentes a Cefepime,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	120	35	
<b>Costo Total</b>	\$16.567.746±\$12.711.468	\$12.393.504±\$7.304.546	0,015*
<b>Edad</b>	50±20	49±19	0,777
<b>Apache</b>	14±6	11±5	0,001*

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 32 Comparacion sensibles y resistentes al Meropenem,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	94	62	
<b>Costo Total</b>	\$17.507.659±\$13.234.054	\$13.303.443±\$8.575.323	0,017*
<b>Edad</b>	51±19	48±19	0,256
<b>Apache</b>	15±6	12±5	0,001*
<b>Hombres</b>	62%	69%	0,164

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 33 Comparación sensibles y resistentes al Imipenem,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	103	62	
<b>Costo Total</b>	\$16.982.808±\$12.839.789	\$13.245.165±\$8.604.931	0,027*
<b>Edad</b>	51±19	48±19	0,336
<b>Apache</b>	14±6	12±5	0,006*
<b>Hombres</b>	60%	71%	0,081

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 34 Resumen Multisensibles y Multiresistentes,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	103	62	
<b>Costo Total</b>	\$16.085.670±\$11.921.358	\$12.280.845±\$8.212.258	0,067
<b>Edad</b>	50±19	48±18	0,547
<b>Apache</b>	14±6	9±4	0,000*
<b>Hombres</b>	64%	68%	0,339

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 35 Comparación sensibles y resistentes a la Cefoperazona/Sulbactam,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	22	84	
<b>Costo Total</b>	\$20.205.561±\$16.003.170	\$14.854.404±\$8.745.313	0,144
<b>Edad</b>	64±15	49±19	0,000*
<b>Apache</b>	16±7	13±6	0,034*
<b>Hombres</b>	68%	57%	0,826

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 36 Resumen sensibles y resistentes a la Piperacilina/Tazobactam,

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	62	20	
<b>Costo Total</b>	\$18.107.427±\$12.229.848	\$14.474.680±\$9.129.328	0,164
<b>Edad</b>	49±18	51±22	0,722
<b>Apache</b>	13±6	12±5	0,390
<b>Hombres</b>	65%	70%	0,326

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 37 Comparación sensibles y resistentes a la Tigecilina

	Resistentes	Sensibles	p
<b>N</b>	9	39	
<b>Costo Total</b>	\$18.248.955±\$11.879.651	\$17.580.924±\$12.907.785	0,883
<b>Edad</b>	51±18	50±19	0,872
<b>Apache</b>	20±6	12±6	0,004*
<b>Hombres</b>	67%	72%	0,380

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 38 Diferencia en Costos Promedios pacientes con asilamientos posteriores de *A.baumannii*

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedio hallazgo posterior	Costo promedio hallazgo inicial	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 7.085.039	\$ 5.313.099	\$ 1.771.939	31%	0,23
		Otros medicamentos	\$ 453.785	\$ 233.333	\$ 220.452	3,8%	0,13
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$ 7.508.571</b>	<b>\$ 5.531.961</b>	<b>\$ 1.976.610</b>	<b>34,2%</b>	<b>0,22</b>
	Suministros	Jeringas	\$ 16.533	\$ 12.372	\$ 4.161	0,1%	0,15
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$ 16.533</b>	<b>\$ 12.372</b>	<b>\$ 4.161</b>	<b>0,1%</b>	<b>0,15</b>
	Servicios profesiones	Paquetes quirúrgicos	\$ 660.000	\$ 651.628	\$ 8.372	0,1%	0,97
		Re intervenciones	\$ 1.480.000	\$ 493.023	\$ 986.977	17,1%	0,18
		Otras actividades profesionales	\$ 209.220	\$ 169.555	\$ 39.665	0,7%	0,21
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$ 2.349.220</b>	<b>\$ 1.314.206</b>	<b>\$ 1.035.014</b>	<b>17,9%</b>	<b>0,24</b>
	Hotelería	Días Extra	\$ 10.589.333	\$ 7.996.378	\$ 2.592.955	44,8%	0,25
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$ 10.589.333</b>	<b>\$ 7.996.378</b>	<b>\$ 2.592.955</b>	<b>44,8%</b>	<b>0,25</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 164.886	\$ 97.740	\$ 67.146	1,2%	0,18
		Exámenes de laboratorio	\$ 291.000	\$ 204.705	\$ 86.295	1,5%	0,19
		Rayos X	\$ 201.653	\$ 148.749	\$ 52.904	0,9%	0,34
<b>Total Métodos diagnósticos</b>		<b>\$ 646.547</b>	<b>\$ 451.194</b>	<b>\$ 195.353</b>	<b>3,4%</b>	<b>0,17</b>	
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			<b>\$ 21.110.205</b>	<b>\$ 15.306.112</b>	<b>\$ 5.804.093</b>	<b>100,4%</b>	<b>0,20</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 39.107	\$ 43.579	(\$ 4.472)	-0,1%	0,63
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$ 39.107</b>	<b>\$ 43.579</b>	<b>(\$ 4.472)</b>	<b>-0,1%</b>	<b>0,63</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 135.933	\$ 173.618	(\$ 37.685)	-0,7%	0,37
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$ 135.933</b>	<b>\$ 173.618</b>	<b>(\$ 37.685)</b>	<b>-0,7%</b>	<b>0,37</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$ 120.667</b>	<b>\$ 142.160</b>	<b>(\$ 21.493)</b>	<b>-0,4%</b>	<b>0,52</b>
<b>Total</b>			<b>\$ 21.230.871</b>	<b>\$ 15.448.272</b>	<b>\$ 5.782.599</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,20</b>

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*



Tabla 39 Comparación del costo mediano entre pacientes con hallazgo inicial frente aquellos con hallazgo posterior.

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes hallazgo posterior(Q1,Q3)	Costo mediano sensibles resistencia inicial (Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$5.107.888(\$3.344.070;\$7.287.995)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 1.147.313	0,032*
		Otros Medicamentos	\$285.000(\$123.500;\$491.993)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 129.000	0,048*
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$5.230.888(\$3.761.646;\$7.469.995)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 1.041.283</b>	<b>0,028*</b>
	Suministros	Jeringas	\$12.000(\$10.200;\$21.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 2.400	0,021*
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$12.000(\$10.200;\$21.000)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 2.400</b>	<b>0,021*</b>
	Servicios profesiones	Paquetes quirúrgicos	\$(;\$900.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 0	0,343
		Re intervenciones	\$(;\$1.800.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 0	0,148
		Otras actividades profesionales	\$190.200(\$126.800;\$206.050)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 63.400	0,071
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$1.058.500(\$458.500;\$2.771.900)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 95.100</b>	<b>0,098</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$5.700.000;\$12.540.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 760.000	0,132
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$5.700.000;\$12.540.000)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 760.000</b>	<b>0,132</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$139.300(\$79.600;\$159.200)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 59.700	0,030*
		Exámenes de laboratorio	\$247.000(\$175.500;\$351.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 91.000	0,028*
		Rayos X	\$159.200(\$99.500;\$258.700)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 55.200	0,112
<b>Total Métodos diagnósticos</b>		<b>\$580.800(\$394.400;\$697.000)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 186.800</b>	<b>0,046*</b>	
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$15.199.621(\$11.453.790;\$20.181.122)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 2.096.016</b>	<b>0,087</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$27.000(\$17.900;\$53.400)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	\$ 2.000	0,369
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$27.000(\$17.900;\$53.400)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 2.000</b>	<b>0,369</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$98.000(\$80.000;\$150.000)	\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)	(\$ 12.000)	0,624
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$98.000(\$80.000;\$150.000)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>(\$ 12.000)</b>	<b>0,624</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$95.000(\$46.900;\$156.000)</b>	<b>\$3.960.575(\$2.037.214;\$6.308.794)</b>	<b>\$ 19.000</b>	<b>0,309</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Tabla 40 Efectos de las características de los pacientes sobre los costos

Variable	Mediana +/- DS COSTOS TOTALES		
	RESISTENTES	SENSIBLES	P
SITIO DE INFECCION	\$ 16.085.670+/- \$9.804.825	\$ 12.280.845+/- \$6.793.137	0,0001
N RESISTENCIAS	\$ 17.239.163+/- \$7.893.438	\$ 12.345.725+/- \$6.482.358	0,0001
APACHE II	\$ 17.507.659+/- \$7.204.216	\$ 13.303.443+/- \$6.493.537	0,05
N DE DIAGNOSTICOS	\$ 16.982.808+/- \$6.737.643	\$ 13.245.165+/- \$6.003.438	0,05
EDAD	\$ 17.258.892+/- \$7.699.794	\$ 12.559.099+/- \$6.593.222	0,0001
DIAS UCI	\$ 8.276.453+/-2.593.725	\$ 6.874.545+/-2.456.325	0,0001

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

Tabla 41 Efectos de las características de los pacientes sobre los costos

VARIABLES CORRELACIONADAS (CORRELACION ABSOLUTA > 40%)		
VARIABLE 1	VARIABLE 2	Pearson
SITIO DE INFECCION	N RESISTENCIAS	-91.5
N RESISTENCIAS	APACHE II	-34.3
APACHE II	EDAD	-42.9
N DE DIAGNOSTICOS	SITIO DE INFECCION	-45.8
EDAD	N RESISTENCIAS	-48.8
ESTANCIA EN UCI	APACHE II	-47.6

Tabla 42 Modelo de regresión lineal simple para costos

<b>R<sup>2</sup>(varianza)</b>	<b>0,268705953</b>	<b>R<sup>2</sup> Ajustado</b>	<b>0,25030862</b>
<b>F(Good of fitness del modelo)</b>	3,625398126	P F	7,41E-03
<b>Número</b>	164		

Variable	Coficiente	Limite Inferior 0,95	Limite Superior 0,95	p T
N Resistencias	\$ 560.894	\$ 255.054	\$ 866.735	0,0004*
dias_uci	\$ 957.800	\$ 814.983	\$ 1.920.140	0,0047*
dias_dx	\$ 3.948	-\$ 12.311	\$ 20.207	0,632
Foco_d7	\$ 728.233	-\$ 2.920.486	\$ 4.376.953	0,6938
Foco_d6	-\$ 877.511	-\$ 3.252.071	\$ 1.497.050	0,4663
Foco_d5	\$ 3.858.763	\$ 935.214	\$ 6.782.311	0,01*
Foco_d4	-\$ 2.142.310	-\$ 5.315.302	\$ 1.030.682	0,1841
Foco_d3	\$ 575.646	-\$ 2.039.571	\$ 3.190.862	0,6642
Foco_d2	-\$ 2.972.831	-\$ 5.193.545	-\$ 752.117	0,009*
Foco_d1	\$ 3.402.370	-\$ 337.074	\$ 7.141.814	0,0741
genero_dummy	\$ 572.364	-\$ 791.657	\$ 1.936.385	0,4083
TRATAMIENTO ADECUADO	\$ 126.046	-\$ 2.551.654	\$ 2.803.746	0,926
EDAD	-\$ 11.859	-\$ 48.050	\$ 24.333	0,5183
NDIAGN	\$ 186.833	-\$ 92.775	\$ 466.442	0,1886
APACHE	\$ 92.450	-\$ 36.952	\$ 221.852	0,16
C	-\$ 1.472.937	-\$ 6.870.738	\$ 3.924.864	0,5905

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

Foco	Foco_d1	Foco_d2	Foco_d3	Foco_d4	Foco_d5	Foco_d6	Foco_d7
ISE	0	0	0	0	0	0	0
ISO	1	0	0	0	0	0	0
ITS	1	1	0	0	0	0	0
ITSCAT	1	1	1	0	0	0	0
ITU	1	1	1	1	0	0	0
NAV	1	1	1	1	1	0	0
NNOS	1	1	1	1	1	1	0
TBLAN	1	1	1	1	1	1	1

## ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Selección de artículos para revisión sistemática de la literatura de la mortalidad del *Acinetobacter baumannii* en el mundo.

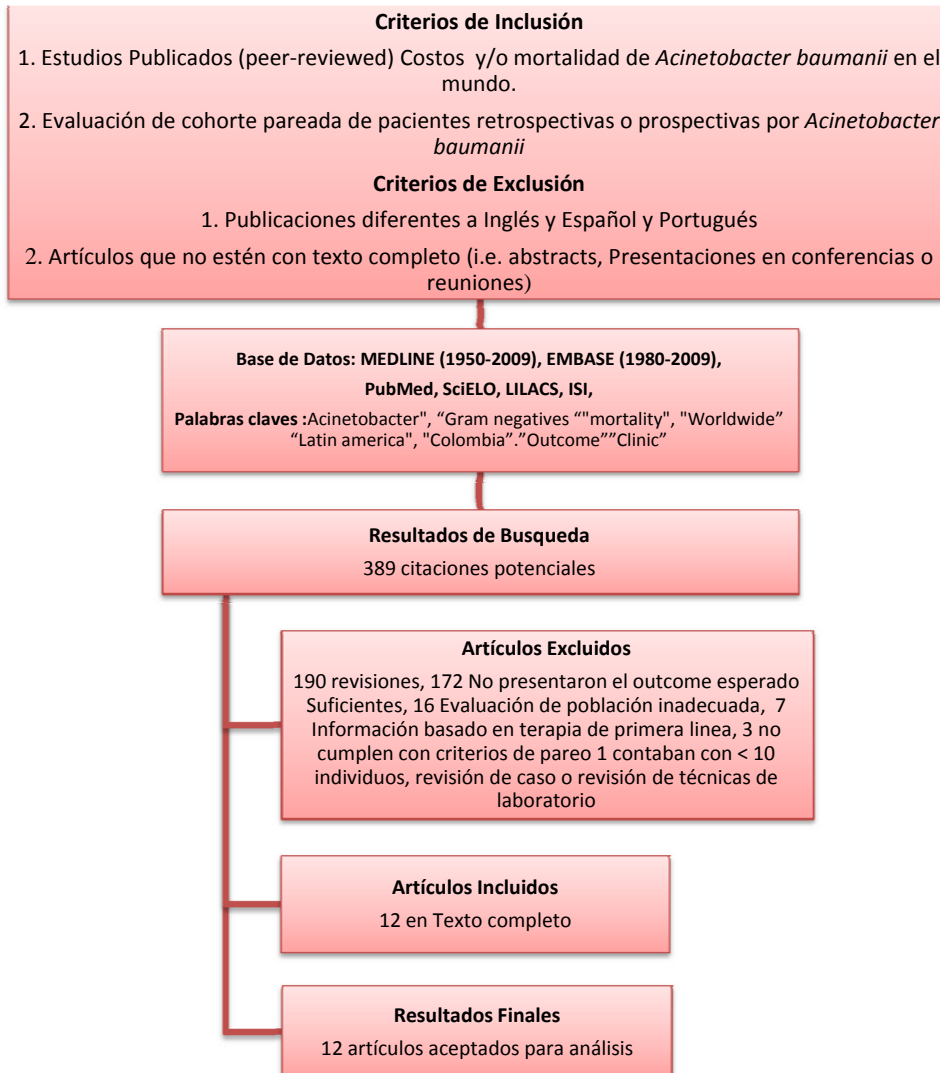
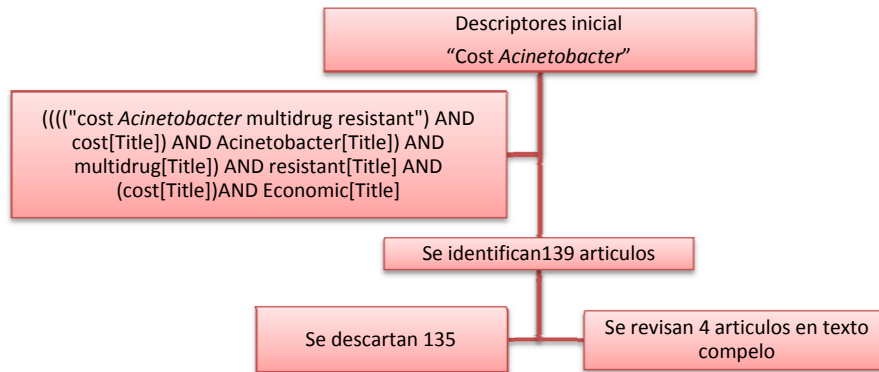


Ilustración 2 Selección de artículos para revisión sistemática de la literatura de los costos del *Acinetobacter baumannii* en el mundo.



Ilustracion 3 Frecuencia de infección intrahospitalaria con aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, en tres Unidades de Cuidado Intensivo en Bogotá. 2006 – 2010.

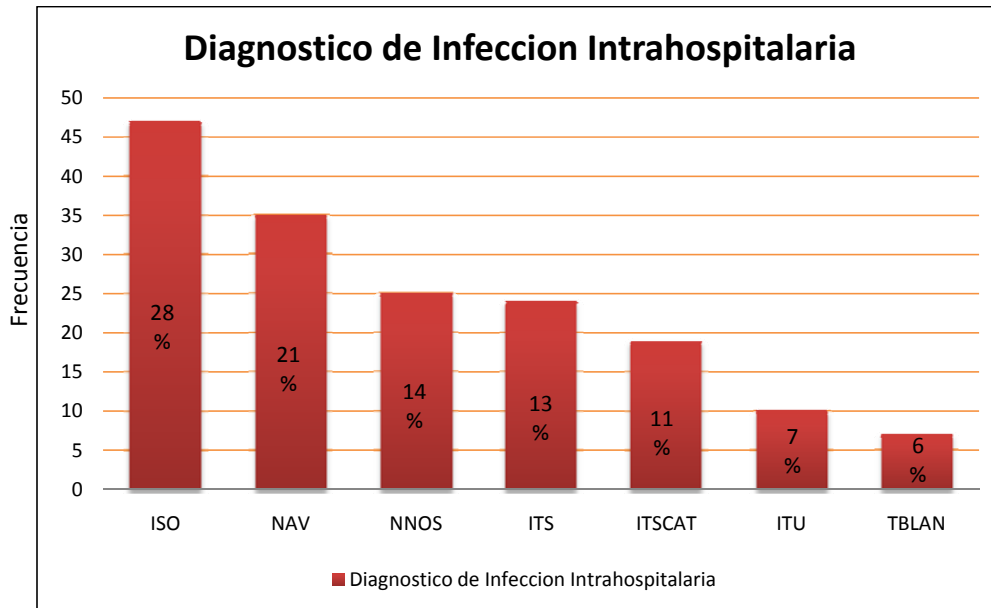


Ilustración 4 Relación DDD/100 camas-día y proporción del costo de antimicrobianos en pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en tres UCI. Bogotá. 2006 – 2010.

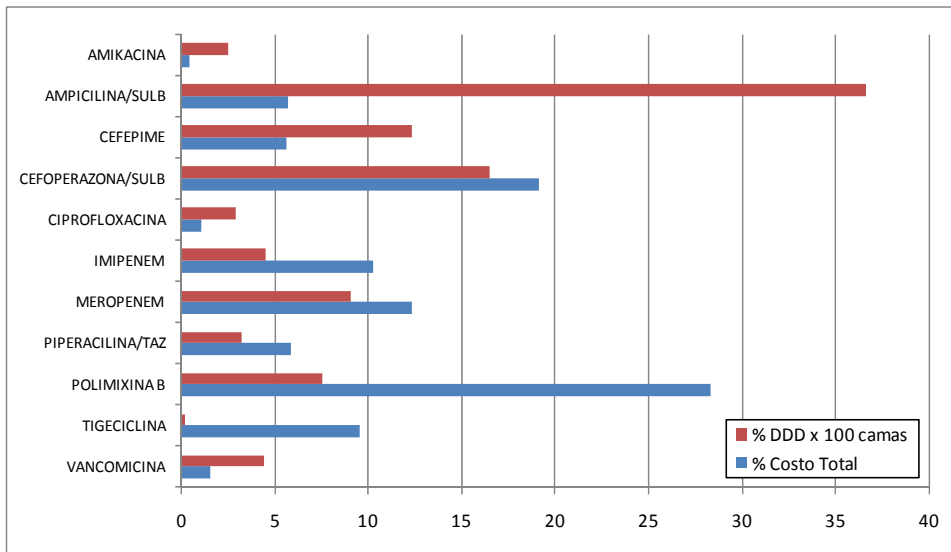


Ilustración 5 Comparación de mortalidad entre Multiresistentes y Multisensibles día 30

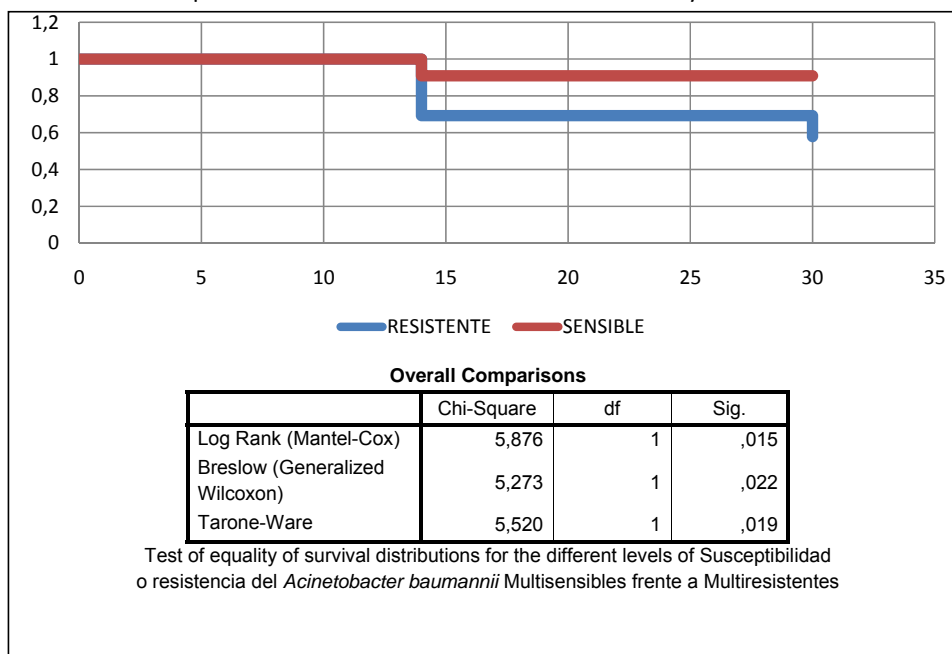
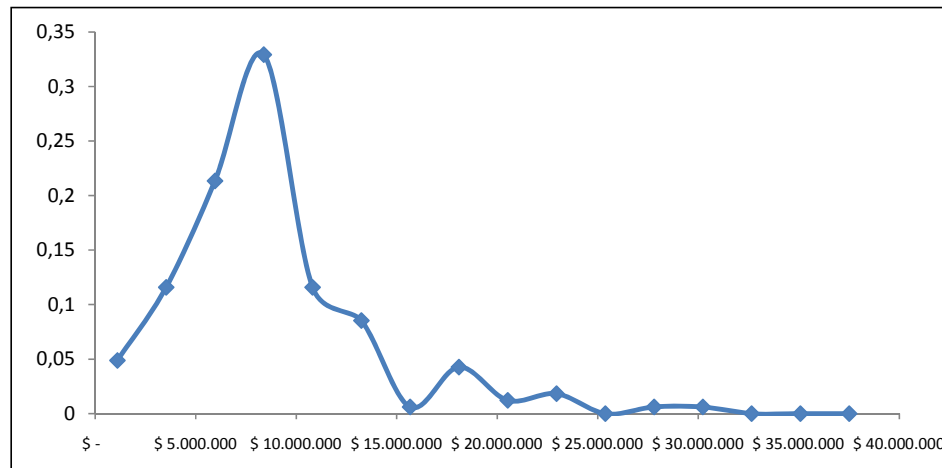


Ilustración 6 Distribución del costo total



## ANEXOS

ANEXO 1 Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con *Acinetobacter baumannii* Multiresistente y Multisensibles Mortalidad General.

VARIABLE	n= 62	n= 103	P
	<i>A.baumannii</i> MultiSensible	<i>A.baumannii</i> Multiresistente	
Edad <sup>a</sup>	49 ± 6.0	50 ± 4.0	0,650
<b>Genero</b>			
Genero Masculino <sup>b</sup>	47	65	0,854
Genero Femenino	15	38	0,347
Total días de Hospitalización( días) PRE UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	5(1.5-22.3)	4(1.2-18)	0,121
Total días de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	12 (8-44)	15(13-60)	0,340
<b>Longitud de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR)<sup>c</sup></b>			
Antes del diagnostico de infección nosocomial	4(3-14)	7(6-21)	0,234
Después del Diagnostico de Infección nosocomial	9(5-30)	8(7-39)	0,754
Días de Ventilación Mecánica mediana(IQR) <sup>c</sup>	25(13-46)	21(15-36)	0,345
<b>Categoría del Diagnostico</b>			
Cirugía Electiva(%) <sup>d</sup>	3 (5.8%)	5 (5.6%)	0,210
Cirugía Urgencias(%) <sup>b</sup>	30(48%)	49(47%)	0,921
Medico(%) <sup>b</sup>	27 (43%)	45(43.6)	0,134
Trauma no quirúrgico(%) <sup>a</sup>	2(3.2%)	4(3.8%)	0,976
<b>APACHE II media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admisión	15 ± 7.1	17 ± 6.8	0,004*
En el momento del diagnostico de IN en UCI	9 ± 4	14 ± 6	0,027*
Comorbilidades n(%)	9(14%)	11(10.6%)	0,755
Diabetes Mellitus <sup>d</sup>	6(9.6%)	7 (6.7%)	0,297
Neoplasias <sup>d</sup>	1(1.6%)	2 (1.9%)	0,362
Epoc <sup>d</sup>	16(25%)	27(26.2%)	0,1276
Falla renal Crónica <sup>d</sup>	12(19%)	10(9.7%)	0,482
Falla Hepática <sup>d</sup>	5( 8%)	2(2%)	0,201
Hipertensión <sup>d</sup>	14 (22%)	22(21%)	0,172
Número de Diagnosticos > 5 N(%)	24(15%)	72(70%)	0,003*
<b>Leucocitosis (x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admission	12.6 ± 5.4	11.6 ± 9.7	0,176
En el día de la IN	13.6 ± 9.8	19.5 ± 3.2	0,018*
Albúmina	3.2(± 1.2)	2.1± 1.6	0,003*
SDRA <sup>b</sup>	24(38%)	35(34%)	0,774
Presencia de Dispositivos Intra vasculares adicionales <sup>e</sup>	29(46%)	47(45%)	0,645
Colonización Previa con <i>A. baumannii</i> <sup>d</sup>	5(8%)	7(6.7%)	0,576
Desarrollo de otra IN previa por otro microorganismos diferente a <i>A.baumannii</i> <sup>d</sup>	12(19%)	21(20%)	0,289
Desarrollo de fungemia n(%) <sup>d</sup>	1(1.6%)	25(24%)	0,013*
<b>Foco de Infección n(%)</b>			
NAV <sup>d</sup>	5(8%)	19(17.9%)	0,032*
EPL <sup>d</sup>	0(0%)	6(5.8%)	0,161
NNOS <sup>d</sup>	5(8%)	9(9.8%)	0,010*
ISO <sup>d</sup>	2(3.6%)	18(16.9%)	0,013*
ITS <sup>d</sup>	6(9.6%)	8(7.8%)	0,746
ISTCAT <sup>d</sup>	1(2%)	8(7.8%)	0,107
ITU <sup>d</sup>	0(0%)	6 (5.0%)	0,016*
TBLAND <sup>d</sup>	16(24.8%)	10(10%)	0,629
MULTIPLES FUENTES <sup>d</sup>	12(20%)	5(6%)	0,367
OTROS <sup>d</sup>	15(24%)	13(13%)	0,287
TERAPIA ANTIBIOTICA APROPIADA N(%) <sup>b</sup>	49(79%)	67(65%)	0,960
<b>NUMERO DE MARCADORES CON RESISTENCIA</b>			
> 3 Marcadores N(%)	0(0%)	70(68%)	0,021*
Probabilidad de sobrevivida	56(91%)	71(64%)	0,034*

Los valores estadísticamente significativos p&lt; 0.05 se marcan con \*



**ANEXO 2 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General 30 días (Modelo 2)**

Variable	Razon De Tasas	Razón de tasas Límite inf. (95%)	Razón de tasas Límite sup. (95%)
APACHE II(Variable continua 1-35)	1,049	0,997	1,104
Número deDIAGNosticos			
> 5 diagnosticos	1,021	0,933	1,118
< 5 diagnosticos	1	-	-
EDAD (Rango 18-90)	1,001	0,987	1,016

**ANEXO 3 Análisis de regresión de Cox Mortalidad General 30 días (Modelo 3)**

Variable	Razon De Tasas	Razón de tasas Límite inf. (95%)	Razón de tasas Límite sup. (95%)
APACHE II(Variable continua 1-35)	1,149	0,765	2,204
EDAD (Rango 18-90)	1,501	0,711	1,22
genero_Sexo masculino	0,870	0,612	1,944
NAV vs los otros	0,764	0,349	4,704
EPLvs los otros	1,162	0,352	2,867
NNOSvs los otros	0,652	0,345	1,881
ISOvs los otros	1,363	0,530	4,567
ITSvs los otros	0,771	0,299	1,988
ISTCATvs los otros	0,813	0,298	2,792
ITUvs los otros	1,051	0,300	3,051

ANEXO 4 Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con *Acinetobacter baumannii* Multiresistente y Multisensibles Mortalidad día 14.

VARIABLE	n= 62	n= 103	P
	<i>A.baumannii</i> MultiSensible	<i>A.baumannii</i> Multiresistente	
Edad <sup>a</sup>	47 ± 3.0	48 ± 3.2	0,834
<b>Genero</b>			
Genero Masculino <sup>b</sup>	47	65	0,755
Genero Femenino	15	38	0,234
Total días de Hospitalización( días) PRE UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	5(1.5-22.3)	4(1.2-18)	0,121
Total días de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR) <sup>c</sup>	10 (8-44)	12(13-60)	0,240
<b>Longitud de Hospitalización( días) en UCI , Mediana (IQR)<sup>c</sup></b>			
Antes del diagnostico de infección nosocomial	4(3-14)	7(6.-21)	0,234
Después del Diagnostico de Infección nosocomial	7(5-30)	8(7-39)	0,634
Días de Ventilación Mecánica mediana(IQR) <sup>c</sup>	12(13-4)	13(15-36)	0,341
<b>Categoría del Diagnostico</b>			
Cirugia Electiva(%) <sup>d</sup>	3 (5.8%)	5 (5.6%)	0,210
Cirugia Urgencias(%) <sup>b</sup>	30(48%)	49(47%)	0,921
Medico(%) <sup>b</sup>	27 (43%)	45(43.6)	0,134
Trauma no quirurgico(%) <sup>a</sup>	2(3.2%)	4(3.8%)	0,976
<b>APACHE II media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admission	15 ± 7.1	17 ± 6.8	0,004*
En el momento del diagnostico de IN en UCI	9 ± 4	14 ± 6	0,027*
<b>Comorbilidades n(%)</b>			
Diabetes Mellitus <sup>d</sup>	6(9.6%)	7 (6.7%)	0,297
Neoplasias <sup>d</sup>	1(1.6%)	2 (1.9%)	0,362
Epoc <sup>d</sup>	16(25%)	27(26.2%)	0,1276
Falla renal Crónica <sup>d</sup>	12(19%)	10(9.7%)	0,482
Falla Hepática <sup>d</sup>	5 (8%)	2(2%)	0,201
Hipertesión <sup>d</sup>	14 (22%)	22(21%)	0,172
<b>Leucocitosis (x 10<sup>9</sup>/ mm<sup>3</sup> ), media +/- SD<sup>a</sup></b>			
En la admission	12.6 ± 5.4	11.6 ± 9.7	0,176
En el día de la IN	13.6 ± 9.8	19.5 ± 3.2	0,018*
<b>SDRA<sup>b</sup></b>			
24(38%)	35(34%)	0,774	
Presencia de Dispositivos Intra vasculares adicionales <sup>e</sup>	29(46%)	47(45%)	0,645
Colonización Previa con <i>A. baumannii</i> <sup>d</sup>	5(8%)	7(6.7%)	0,576
Desarrollo de otra IN previa por otro microorganismos diferente a <i>A.baumannii</i> <sup>d</sup>	12(19%)	21(20%)	0,289
Desarrollo de fungemia n(%) <sup>d</sup>	1(1.6%)	25(24%)	0,013*
<b>Foco de Infección n(%)</b>			
NAV <sup>d</sup>	5(8%)	19(17.9%)	0,032*
EPL <sup>d</sup>	0(0%)	6(5.8%)	0,161
NNOS <sup>d</sup>	5(8%)	9(9.8%)	0,010*
ISO <sup>d</sup>	2(3.6%)	18(16.9%)	0,013*
ITS <sup>d</sup>	6(9.6%)	8(7.8%)	0,746
ISTCAT <sup>d</sup>	1(2%)	8(7.8%)	0,107
ITU <sup>d</sup>	0(0%)	6 (5.0%)	0,016*
TBLAND <sup>d</sup>	16(24.8%)	10(10%)	0,629
MULTIPLES FUENTES <sup>d</sup>	12(20%)	5(6%)	0,367
OTROS <sup>d</sup>	15(24%)	13(13%)	0,287
TERAPIA ANTIBIOTICA APROPIADA N(%) <sup>b</sup>	49(79%)	67(65%)	0,960
<b>NUMERO DE RESISTENCIAS</b>			
> 3 Marcadores N(%)	0(0%)	70(68%)	0,021*
Probabilidad de sobrevida	56(91%)	54(58%)	0,045*

Los valores estadísticamente significativos p&lt; 0.05 se marcan con \*

## ANEXO 5 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días. Modelo 1

Fuente	Odds ratio	Odds ratio Límite inf. (95%)	Odds ratio Límite sup. (95%)
APACHE( Variable continua 1-35)	0,971	0,879	1,731
NDIAGN	0,852	0,469	2,515
EDAD( Rango 18-90)	0,849	0,679	1,140
TRATAMIENTO ADECUADO			
Si	0,806	0,145	4,765
no	1	-	-
genero_dummy(masculino)	0,476	0,234	1,600
NAV vs las otras	0,123	0,020	2,156
NNOS vs Las otras	2,450	0,897	21,275
ISO vs Las otras	0,687	0,032	4,736
ITU vs las otras	7,301	0,0765	235,2
dias_ previos al dx( Continua 1-14)	0,982	0,860	1,003
dias_uci ( Continua 1-14)	0,783	0,468	1,990
N Resistencias ( > 3 marcadores vs < 3 marcadores)	1,219	0,923	1,611
Fungemia( Si vs No)	0,521	0,265	2,334
G.Blanco en el momento del dg( > 12.000 cel/ml vs <12.000 cel/ml)	0,676	0,429	2,212
Albumina( <2.5 mg/dl vs > 2.5 mg/dl)	0,678	0,345	2,981
SDRA( Si vs No)	0,787	0,553	3,220
Dispositivos .Adicionales( Si vs No)	0,695	0,401	2,320
Fungemia( Si vs No)	0,832	0,665	1,434
G.Blanco al ingreso( > 12.000 cel/ml vs < 12.000 cel/ml)	0,721	0,423	2,324

## ANEXO 6 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días. Modelo 2

Fuente	Odds ratio	Odds ratio Límite inf. (95%)	Odds ratio Límite sup. (95%)
APACHE( Variable continua 1-35)	0,840	0,679	2,699
NDIAGN	0,752	0,249	2,420
EDAD( Rango 18-90)	0,349	0,271	1,240

## ANEXO 7 Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a los 14 días. Modelo 3

Fuente	Odds ratio	Odds ratio Límite inf. (95%)	Odds ratio Límite sup. (95%)
APACHE( Variable continua 1-35)	0,971	0,879	1,731
NDIAGN	0,560	0,211	2,415
EDAD( Rango 18-90)	0,450	0,570	1,240
genero_dummy(masculino)	0,765	0,456	2,701
NAV vs las otras	0,235	0,145	1,098
NNOS vs Las otras	1,342	0,760	13,22
ISO vs Las otras	0,345	0,144	2,635
ITU vs las otras	5,401	0,024	45,23

ANEXO 8 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Ciprofloxacino.

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 6.374.989	\$ 3.070.317	\$ 3.304.672	68%	0,001*
		Otros Medicamentos	\$ 267.059	\$ 245.769	\$ 21.290	0,4%	0,70
		Total Medicamentos	\$ 6.634.697	\$ 3.289.753	\$ 3.344.944	68,4%	0,003*
	Suministros	Jeringas	\$ 13.367	\$ 11.850	\$ 1.517	0,001%	0,23
		Total Suministros	\$ 13.367	\$ 11.850	\$ 1.517	0,001%	0,23
	Servicios profesiones Y Paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 611.560	\$ 567.857	\$ 43.702	0,9%	0,80
		Re intervenciones	\$ 649.541	\$ 546.429	\$ 103.113	2,1%	0,63
		Otras actividades profesionales	\$ 181.762	\$ 177.180	\$ 4.582	0,1%	0,87
		Total Servicios profesiones	\$ 1.442.863	\$ 1.291.466	\$ 151.397	3,1%	0,57
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.522.319	\$ 7.247.143	\$ 1.275.176	26,1%	0,019*
		Total Hotelería	\$ 8.522.319	\$ 7.247.143	\$ 1.275.176	26,1%	0,019*
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 105.530	\$ 88.847	\$ 16.683	0,3%	0,27
		Exámenes de laboratorio	\$ 221.037	\$ 171.732	\$ 49.305	1,0%	0,08
		Rayos X	\$ 160.145	\$ 123.336	\$ 36.809	0,8%	0,15
		Total Métodos diagnósticos	\$ 486.712	\$ 382.329	\$ 104.383	2,1%	0,06
		Total Recursos directos de la atención médica	\$ 17.099.959	\$ 12.222.541	\$ 4.877.418	99,7%	0,002*
	Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 39.903	\$ 42.336	(\$ 2.433)	0,0005%
Total Recursos directos no sanitario			\$ 39.903	\$ 42.336	(\$ 2.433)	0,0005%	0,78
Recursos indirectos		Perdida de productividad	\$ 179.403	\$ 129.358	\$ 50.045	0,29%	0,12
		Total Recursos indirectos	\$ 179.403	\$ 129.358	\$ 50.045	0,200%	0,12
		Total Otros recursos	\$ 139.205	\$ 123.184	\$ 16.020	0,29%	0,55
	<b>Total</b>	\$ 17.239.163	\$ 12.345.725	\$ 4.893.438	100,0%	0,002*	

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 9 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Ciprofloxacino

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.884.676(\$2.785.927;\$8.832.311)	\$2.519.261(\$1.669.010;\$3.877.646)	\$ 2.365.415	0,000*
		Otros Medicamentos	\$156.000(\$99.100;\$317.500)	\$185.000(\$125.000;\$236.250)	(\$ 29.000)	0,588
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$5.230.888(\$3.088.113;\$8.832.311)</b>	<b>\$2.730.761(\$1.903.260;\$4.151.677)</b>	<b>\$ 2.500.127</b>	<b>0,000*</b>
	Suministros	Jeringas	\$11.000(\$8.000;\$16.600)	\$10.300(\$7.700;\$13.800)	\$ 700	0,120
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$11.000(\$8.000;\$16.600)</b>	<b>\$10.300(\$7.700;\$13.800)</b>	<b>\$ 700</b>	<b>0,120</b>
	Servicios profesiones y Paquetes Quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$900.000)	\$ 0	0,192
		Re intervenciones	\$(\$;\$1.200.000)	\$(\$;\$150.000)	\$ 0	0,111
		Otras actividades profesionales	\$158.500(\$126.800;\$221.900)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 31.700	0,080
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$995.100(\$190.200;\$1.990.200)</b>	<b>\$190.200(\$126.800;\$1.990.200)</b>	<b>\$ 804.900</b>	<b>0,113</b>
	Hotelería	Días Extra	\$6.840.000(\$4.560.000;\$10.640.000)	\$6.840.000(\$5.320.000;\$9.120.000)	\$ 0	0,503
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$6.840.000(\$4.560.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.840.000(\$5.320.000;\$9.120.000)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,503</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$39.800(\$39.800;\$119.400)	\$ 39.800	0,016*
		Exámenes de laboratorio	\$182.000(\$78.000;\$273.000)	\$156.000(\$39.000;\$263.250)	\$ 26.000	0,056
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$79.600(\$29.850;\$159.200)	\$ 39.800	0,028*
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$420.800(\$197.400;\$645.000)</b>	<b>\$355.000(\$115.350;\$541.250)</b>	<b>\$ 65.800</b>	<b>0,030*</b>
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$13.473.468(\$9.507.630;\$19.773.511)</b>	<b>\$10.995.975(\$7.679.809;\$15.952.476)</b>	<b>\$ 2.477.493</b>	<b>0,003*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$25.000(\$14.250;\$44.500)	\$25.000(\$18.750;\$39.750)	\$ 0	0,639
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$25.000(\$14.250;\$44.500)</b>	<b>\$25.000(\$18.750;\$39.750)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,639</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$110.000(\$69.900;\$200.000)	\$90.000(\$62.500;\$161.667)	\$ 20.000	0,229
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$110.000(\$69.900;\$200.000)</b>	<b>\$90.000(\$62.500;\$161.667)</b>	<b>\$ 20.000</b>	<b>0,229</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$76.000(\$25.000;\$140.000)</b>	<b>\$79.000(\$29.500;\$159.000)</b>	<b>(\$ 3.000)</b>
<b>Total</b>			<b>\$13.487.468(\$9.618.630;\$20.368.398)</b>	<b>\$11.068.523(\$7.702.327;\$16.124.421)</b>	<b>\$ 2.418.945</b>	<b>0,004*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 10 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Amikacina

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 5.815.054	\$ 4.244.336	\$ 1.570.718	33%	0,03*
		Otros Medicamentos	\$ 257.242	\$ 265.579	(\$ 8.337)	-0,2%	0,88
		Total Medicamentos	\$ 6.057.735	\$ 4.496.411	\$ 1.561.324	33,2%	0,04*
	Suministros	Jeringas	\$ 13.340	\$ 11.976	\$ 1.363	0,0%	0,23
		Total Suministros	\$ 13.340	\$ 11.976	\$ 1.363	0,0%	0,23
	Servicios profesiones y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 815.660	\$ 203.390	\$ 612.271	13,0%	0,002*
		Re intervenciones	\$ 616.981	\$ 610.169	\$ 6.812	0,1%	0,97
		Otras actividades profesionales	\$ 169.561	\$ 199.334	(\$ 29.773)	-0,6%	0,26
		Total Servicios profesiones	\$ 1.602.203	\$ 1.012.893	\$ 589.310	12,5%	0,02*
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.914.083	\$ 6.608.136	\$ 2.305.947	49,1%	0,02*
		Total Hotelería	\$ 8.914.083	\$ 6.608.136	\$ 2.305.947	49,1%	0,02*
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 113.257	\$ 76.227	\$ 37.030	0,8%	0,01*
		Exámenes de laboratorio	\$ 232.009	\$ 154.525	\$ 77.484	1,6%	0,002*
		Rayos X	\$ 166.381	\$ 114.003	\$ 52.378	1,1%	0,02*
		Total Métodos diagnósticos	\$ 510.579	\$ 344.756	\$ 165.823	3,5%	0,03*
	Total Recursos directos de la atención medica		\$ 17.097.940	\$ 12.474.172	\$ 4.623.768	98,4%	0,04*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 49.325	\$ 25.763	\$ 23.563	0,5%	0,03*
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 49.325	\$ 25.763	\$ 23.563	0,5%	0,02*
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 199.674	\$ 96.963	\$ 102.711	2,2%	0,002*
		Total Recursos indirectos	\$ 199.674	\$ 96.963	\$ 102.711	2,2%	0,003*
		Total Otros recursos		\$ 160.952	\$ 84.927	\$ 76.026	1,6%
<b>Total</b>			\$ 17.258.892	\$ 12.559.099	\$ 4.699.794	100,0%	0,004*

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 11 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Amikacina

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.505.289(\$2.551.310;\$7.377.389)	\$3.150.210(\$2.081.593;\$4.995.400)	\$ 1.355.079	0,009*
		Otros Medicamentos	\$134.500(\$98.000;\$289.250)	\$220.000(\$128.750;\$274.750)	(\$ 85.500)	0,976
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.763.633(\$2.789.042;\$7.523.689)</b>	<b>\$3.442.058(\$2.209.474;\$5.433.400)</b>	<b>\$ 1.321.576</b>	<b>0,011*</b>
	Suministros	Jeringas	\$11.200(\$8.000;\$16.350)	\$10.400(\$8.000;\$14.200)	\$ 800	0,343
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$11.200(\$8.000;\$16.350)</b>	<b>\$10.400(\$8.000;\$14.200)</b>	<b>\$ 800</b>	<b>0,343</b>
	Servicios profesiones y Paquetes Quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,000*
		Re intervenciones	\$(\$;\$600.000)	\$(\$;\$600.000)	\$ 0	0,338
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$158.500(\$126.800;\$206.050)	(\$ 31.700)	0,905
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$1.042.650(\$166.425;\$2.290.200)</b>	<b>\$221.900(\$126.800;\$1.574.200)</b>	<b>\$ 820.750</b>	<b>0,007*</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$4.750.000;\$10.640.000)	\$6.080.000(\$4.560.000;\$7.600.000)	\$ 1.520.000	0,037*
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$4.750.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.080.000(\$4.560.000;\$7.600.000)</b>	<b>\$ 1.520.000</b>	<b>0,037*</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$39.800(\$39.800;\$79.600)	\$ 39.800	0,003*
		Exámenes de laboratorio	\$195.000(\$91.000;\$312.000)	\$130.000(\$52.000;\$260.000)	\$ 65.000	0,005*
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$ 39.800	0,041*
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$441.500(\$200.850;\$709.200)</b>	<b>\$341.200(\$125.100;\$512.200)</b>	<b>\$ 100.300</b>	<b>0,003*</b>
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			<b>\$14.338.197(\$9.533.186;\$20.209.176)</b>	<b>\$11.056.661(\$7.751.359;\$14.307.865)</b>	<b>\$ 3.281.536</b>	<b>0,002*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$30.000(\$15.500;\$56.000)	\$24.000(\$14.000;\$30.000)	\$ 6.000	0,006*
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$30.000(\$15.500;\$56.000)</b>	<b>\$24.000(\$14.000;\$30.000)</b>	<b>\$ 6.000</b>	<b>0,006*</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$124.000(\$79.500;\$235.500)	\$80.000(\$60.000;\$105.000)	\$ 44.000	0,001*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$124.000(\$79.500;\$235.500)</b>	<b>\$80.000(\$60.000;\$105.000)</b>	<b>\$ 44.000</b>	<b>0,001*</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$88.500(\$28.500;\$192.550)</b>	<b>\$72.000(\$24.500;\$111.000)</b>	<b>\$ 16.500</b>
<b>Total</b>			<b>\$14.425.773(\$9.627.186;\$20.442.733)</b>	<b>\$11.078.661(\$7.817.359;\$14.432.362)</b>	<b>\$ 3.347.112</b>	<b>0,002*</b>

Los valores estadísticamente significativos p<0.05 se marcan con \*

ANEXO 12 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Ampicilina/sulbactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	P
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 6.113.319	\$ 2.960.294	\$ 3.153.025	69%	0,024*
		Otros Medicamentos	\$ 255.028	\$ 275.857	(\$ 20.830)	-0,5%	0,71
		Total Medicamentos	\$ 6.361.971	\$ 3.199.370	\$ 3.162.601	68,8%	0,021*
	Suministros	Jeringas	\$ 13.425	\$ 11.324	\$ 2.101	0,0%	0,079
		Total Suministros	\$ 13.425	\$ 11.324	\$ 2.101	0,0%	0,068
	Servicios profesiones y paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 680.500	\$ 373.333	\$ 307.167	6,7%	0,06
		Re intervenciones	\$ 660.000	\$ 493.333	\$ 166.667	3,6%	0,64
		Otras actividades profesionales	\$ 180.951	\$ 178.224	\$ 2.726	0,1%	0,91
		Total Servicios profesiones	\$ 1.521.451	\$ 1.044.891	\$ 476.560	10,4%	0,12
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.292.107	\$ 7.549.333	\$ 742.773	16,2%	0,42
		Total Hotelería	\$ 8.292.107	\$ 7.549.333	\$ 742.773	16,2%	0,46
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 110.118	\$ 72.164	\$ 37.955	0,8%	0,03*
		Exámenes de laboratorio	\$ 226.992	\$ 143.800	\$ 83.192	1,8%	0,04*
		Rayos X	\$ 168.860	\$ 91.098	\$ 77.762	1,7%	0,003*
Total Métodos diagnósticos		\$ 505.970	\$ 305.458	\$ 200.512	4,4%	0,007*	
Total Recursos directos de la atención medica			\$ 16.694.924	\$ 12.110.377	\$ 4.584.547	99,8%	0,022*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 40.172	\$ 42.231	(\$ 2.059)	0,0%	0,90
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 40.172	\$ 42.231	(\$ 2.059)	0,0%	0,86
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 177.100	\$ 126.084	\$ 51.016	1,1%	0,15
		Total Recursos indirectos	\$ 177.100	\$ 126.084	\$ 51.016	1,1%	0,14
	Total Otros recursos			\$ 136.572	\$ 126.287	\$ 10.285	0,2%
<b>Total</b>			\$16.831.496	\$12.236.664	\$4.594.832	100%	0,003*

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*



ANEXO 13 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Ampicilina/sulbactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.726.735(\$2.785.927;\$7.222.639)	\$2.406.779(\$1.385.594;\$3.526.965)	\$ 2.319.956	0,000*
		Otros Medicamentos	\$156.000(\$98.000;\$310.000)	\$189.000(\$125.000;\$242.500)	(\$ 33.000)	0,740
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.819.235(\$3.085.449;\$7.433.639)</b>	<b>\$2.636.779(\$1.632.594;\$3.756.965)</b>	<b>\$ 2.182.456</b>	<b>0,000*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.900(\$7.950;\$15.850)	\$10.400(\$8.000;\$13.600)	\$ 500	0,212
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.900(\$7.950;\$15.850)</b>	<b>\$10.400(\$8.000;\$13.600)</b>	<b>\$ 500</b>	<b>0,212</b>
	Servicios profesiones y Paquetes Quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,006*
		Re intervenciones	\$(\$;\$750.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,038*
		Otras actividades profesionales	\$142.650(\$126.800;\$221.900)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 15.850	0,071
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$1.026.800(\$190.200;\$2.065.200)</b>	<b>\$190.200(\$126.800;\$1.521.600)</b>	<b>\$ 836.600</b>	<b>0,003*</b>
	Hotelería	Días Extra	\$6.840.000(\$4.370.000;\$10.640.000)	\$6.840.000(\$5.320.000;\$8.360.000)	\$ 0	0,530
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$6.840.000(\$4.370.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.840.000(\$5.320.000;\$8.360.000)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,530</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$39.800(\$39.800;\$79.600)	\$ 39.800	0,001*
		Exámenes de laboratorio	\$188.500(\$91.000;\$289.250)	\$130.000(\$39.000;\$260.000)	\$ 58.500	0,002*
		Rayos X	\$131.200(\$39.800;\$208.950)	\$39.800(\$;\$119.400)	\$ 91.400	0,001*
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$433.800(\$214.200;\$713.650)</b>	<b>\$249.400(\$92.600;\$511.000)</b>	<b>\$ 184.400</b>	<b>0,000*</b>
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$14.093.594(\$9.419.861;\$19.065.199)</b>	<b>\$10.762.194(\$7.728.009;\$14.393.058)</b>	<b>\$ 3.331.400</b>	<b>0,003*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$25.000(\$14.000;\$43.000)	\$25.000(\$20.000;\$42.000)	\$ 0	0,779
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$25.000(\$14.000;\$43.000)</b>	<b>\$25.000(\$20.000;\$42.000)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,779</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$100.000(\$60.000;\$200.000)	\$94.000(\$76.250;\$148.750)	\$ 6.000	0,294
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$100.000(\$60.000;\$200.000)</b>	<b>\$94.000(\$76.250;\$148.750)</b>	<b>\$ 6.000</b>	<b>0,294</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$72.000(\$25.000;\$138.800)</b>	<b>\$100.000(\$30.000;\$175.000)</b>	<b>(\$ 28.000)</b>	<b>0,875</b>
<b>Total</b>			<b>\$14.252.918(\$9.503.861;\$19.216.824)</b>	<b>\$10.787.194(\$7.752.009;\$14.549.058)</b>	<b>\$ 3.465.724</b>	<b>0,003*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 14 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Cefepime,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 5.799.933	\$ 3.187.256	\$ 2.612.677	63%	0,002*
		Otros Medicamentos	\$ 260.188	\$ 270.719	(\$ 10.531)	-0,3%	0,88
		Total Medicamentos	\$ 6.044.943	\$ 3.450.240	\$ 2.594.704	62,2%	0,003*
	Suministros	Jeringas	\$ 12.707	\$ 12.394	\$ 312	0,0%	0,80
		Total Suministros	\$ 12.707	\$ 12.394	\$ 312	0,0%	0,80
	Servicios profesiones y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 725.500	\$ 222.857	\$ 502.643	12,0%	0,004*
		Re intervenciones	\$ 620.000	\$ 651.429	(\$ 31.429)	-0,8%	0,91
		Otras actividades profesionales	\$ 175.932	\$ 197.446	(\$ 21.514)	-0,5%	0,61
		Total Servicios profesiones	\$ 1.521.432	\$ 1.071.731	\$ 449.700	10,8%	0,14
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.374.440	\$ 7.404.571	\$ 969.869	23,2%	0,36
		Total Hotelería	\$ 8.374.440	\$ 7.404.571	\$ 969.869	23,2%	0,36
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 104.950	\$ 80.737	\$ 24.212	0,6%	0,12
		Exámenes de laboratorio	\$ 211.583	\$ 163.429	\$ 48.155	1,2%	0,11
		Rayos X	\$ 152.608	\$ 111.440	\$ 41.168	1,0%	0,11
		Total Métodos diagnósticos	\$ 468.267	\$ 355.606	\$ 112.661	2,7%	0,05
Total Recursos directos de la atención medica			\$16.421.788	\$ 12.294.543	\$ 4.127.246	98,9%	0,02*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 42.850	\$ 37.514	\$ 5.336	0,1%	0,60
		Total R directos	\$ 42.850	\$ 37.514	\$ 5.336	0,1%	0,60
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 183.845	\$ 102.413	\$ 81.432	2,0%	0,01*
		Total R indirectos	\$ 183.845	\$ 102.413	\$ 81.432	2,0%	0,01*
	Total Otros recursos			\$ 145.958	\$ 98.962	\$ 46.996	1,1%
<b>Total</b>			\$16.567.746	\$ 12.393.504	\$ 4.174.242	100%	0,02*

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 15 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Cefepime,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.525.232(\$2.615.408;\$6.810.366)	\$2.519.261(\$2.015.409;\$3.448.228)	\$ 2.005.971	0,000*
		Otros Medicamentos	\$156.000(\$99.700;\$289.000)	\$194.500(\$126.000;\$262.000)	(\$ 38.500)	0,830
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.775.987(\$2.811.094;\$6.927.016)</b>	<b>\$2.817.261(\$2.171.983;\$3.808.303)</b>	<b>\$ 1.958.726</b>	<b>0,000*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.400(\$7.800;\$15.600)	\$11.200(\$8.000;\$14.000)	(\$ 800)	0,689
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.400(\$7.800;\$15.600)</b>	<b>\$11.200(\$8.000;\$14.000)</b>	<b>(\$ 800)</b>	<b>0,689</b>
	Servicios profesiones y Paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,002*
		Re intervenciones	\$(\$;\$600.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,188
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$198.125)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 0	0,322
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$1.010.950(\$158.500;\$2.321.900)</b>	<b>\$190.200(\$126.800;\$1.574.200)</b>	<b>\$ 820.750</b>	<b>0,024*</b>
	Hotelería	Días Extra	\$6.840.000(\$4.560.000;\$10.070.000)	\$6.840.000(\$5.320.000;\$7.980.000)	\$ 0	0,497
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$6.840.000(\$4.560.000;\$10.070.000)</b>	<b>\$6.840.000(\$5.320.000;\$7.980.000)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,497</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$139.300)	\$79.600(\$39.800;\$99.500)	\$ 0	0,066
		Exámenes de laboratorio	\$156.000(\$78.000;\$276.250)	\$130.000(\$39.000;\$260.000)	\$ 26.000	0,092
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$ 39.800	0,124
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$426.900(\$166.950;\$616.400)</b>	<b>\$276.200(\$112.100;\$517.900)</b>	<b>\$ 150.700</b>	<b>0,059</b>
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$13.748.217(\$9.031.896;\$18.697.025)</b>	<b>\$10.935.290(\$8.354.070;\$13.950.042)</b>	<b>\$ 2.812.927</b>	<b>0,022*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$25.000(\$14.000;\$45.000)	\$25.000(\$20.000;\$30.000)	\$ 0	0,348
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$25.000(\$14.000;\$45.000)</b>	<b>\$25.000(\$20.000;\$30.000)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,348</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$120.000(\$67.425;\$234.000)	\$90.000(\$65.000;\$100.000)	\$ 30.000	0,035*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$120.000(\$67.425;\$234.000)</b>	<b>\$90.000(\$65.000;\$100.000)</b>	<b>\$ 30.000</b>	<b>0,035*</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$76.000(\$26.500;\$174.250)</b>	<b>\$75.000(\$24.500;\$122.500)</b>	<b>\$ 1.000</b>
<b>Total</b>			<b>\$13.767.717(\$9.114.580;\$18.845.775)</b>	<b>\$11.039.290(\$8.530.903;\$14.090.542)</b>	<b>\$ 2.728.427</b>	<b>0,022*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

## ANEXO 16 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Meropenem,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 6.156.887	\$ 4.358.281	\$ 1.798.606	43%	0,01*
		Otros Medicamentos	\$ 247.669	\$ 289.421	(\$ 41.752)	-1,0%	0,47
		Total Medicamentos	\$ 6.383.478	\$ 4.647.703	\$ 1.735.775	41,3%	0,02*
	Suministros	Jeringas	\$ 12.911	\$ 12.677	\$ 233	0,0%	0,85
		Total Suministros	\$ 12.911	\$ 12.677	\$ 233	0,0%	0,85
	Servicios profesiones y paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 661.277	\$ 425.806	\$ 235.470	5,6%	0,12
		Re intervenciones	\$ 695.745	\$ 580.645	\$ 115.100	2,7%	0,60
		Otras actividades profesionales	\$ 173.001	\$ 194.284	(\$ 21.283)	-0,5%	0,40
		Total Servicios profesiones	\$ 1.530.022	\$ 1.200.735	\$ 329.287	7,8%	0,23
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.944.391	\$ 6.925.806	\$ 2.018.585	48,0%	0,06
		Total Hotelería	\$ 8.944.391	\$ 6.925.806	\$ 2.018.585	48,0%	0,06
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 107.329	\$ 91.797	\$ 15.532	0,4%	0,30
		Exámenes de laboratorio	\$ 213.404	\$ 185.355	\$ 28.049	0,7%	0,36
		Rayos X	\$ 150.817	\$ 143.103	\$ 7.714	0,2%	0,77
Total Métodos diagnósticos		\$ 470.409	\$ 420.255	\$ 50.154	1,2%	0,40	
Total Recursos directos de la atención medica			\$ 17.341.211	\$ 13.207.177	\$ 4.134.034	98,3%	0,02*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 52.329	\$ 25.977	\$ 26.351	0,6%	0,005*
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 52.329	\$ 25.977	\$ 26.351	0,6%	0,004*
	Recursos indirectos	Productividad perdida	\$ 209.312	\$ 108.948	\$ 100.365	2,4%	0,002*
		Total Recursos indirectos	\$ 209.312	\$ 108.948	\$ 100.365	2,4%	0,001*
	Total Otros recursos			\$ 166.448	\$ 96.266	\$ 70.182	1,7%
<b>Total</b>			\$ 17.507.659	\$ 13.303.443	\$ 4.204.216	100 %	0,02*

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 17 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Meropenem,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes(Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.754.183(\$2.668.216;\$7.454.581)	\$3.331.360(\$2.111.755;\$4.754.644)	\$ 1.422.822	0,006*
		Otros Medicamentos	\$153.000(\$98.225;\$305.000)	\$185.000(\$125.000;\$270.250)	(\$ 32.000)	0,824
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.831.308(\$2.899.278;\$7.627.581)</b>	<b>\$3.504.919(\$2.229.581;\$5.427.904)</b>	<b>\$ 1.326.389</b>	<b>0,008*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.500(\$7.250;\$15.200)	\$11.100(\$8.100;\$14.200)	(\$ 600)	0,759
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.500(\$7.250;\$15.200)</b>	<b>\$11.100(\$8.100;\$14.200)</b>	<b>(\$ 600)</b>	<b>0,759</b>
	Servicios profesiones y Paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$900.000)	\$ 0	0,162
		Re intervenciones	\$(\$;\$1.200.000)	\$(\$;\$600.000)	\$ 0	0,133
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$221.900)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 0	0,609
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$979.250(\$134.725;\$2.310.300)</b>	<b>\$317.000(\$126.800;\$1.650.575)</b>	<b>\$ 662.250</b>	<b>0,110</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)	\$6.080.000(\$3.800.000;\$8.170.000)	\$ 1.520.000	0,021*
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.080.000(\$3.800.000;\$8.170.000)</b>	<b>\$ 1.520.000</b>	<b>0,021*</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$ 0	0,098
		Exámenes de laboratorio	\$156.000(\$78.000;\$273.000)	\$156.000(\$52.000;\$260.000)	\$ 0	0,322
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$79.600(\$39.800;\$189.050)	\$ 39.800	0,348
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$394.000(\$170.000;\$662.700)</b>	<b>\$393.600(\$121.850;\$587.550)</b>	<b>\$ 400</b>	<b>0,202</b>
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			<b>\$14.342.633(\$9.562.373;\$19.752.132)</b>	<b>\$11.183.217(\$7.739.684;\$15.779.739)</b>	<b>\$ 3.159.416</b>	<b>0,003*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$30.000(\$15.800;\$56.000)	\$24.000(\$14.000;\$28.000)	\$ 6.000	0,003*
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$30.000(\$15.800;\$56.000)</b>	<b>\$24.000(\$14.000;\$28.000)</b>	<b>\$ 6.000</b>	<b>0,003*</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$147.500(\$99.500;\$241.250)	\$80.000(\$50.000;\$100.000)	\$ 67.500	0,000*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$147.500(\$99.500;\$241.250)</b>	<b>\$80.000(\$50.000;\$100.000)</b>	<b>\$ 67.500</b>	<b>0,000*</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$96.500(\$30.000;\$217.000)</b>	<b>\$69.500(\$25.500;\$113.000)</b>	<b>\$ 27.000</b>
<b>Total</b>			<b>\$14.465.594(\$9.656.123;\$20.243.298)</b>	<b>\$11.261.717(\$7.784.684;\$15.946.252)</b>	<b>\$ 3.203.876</b>	<b>0,003*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

## ANEXO 18 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Imipenem,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 5.800.595	\$ 4.344.358	\$ 1.456.237	39%	0,03*
		Otros Medicamentos	\$ 239.942	\$ 291.002	(\$ 51.060)	-1,4%	0,37
		Total Medicamentos	\$ 6.019.572	\$ 4.635.360	\$ 1.384.211	37,0%	0,05
	Suministros	Jeringas	\$ 13.184	\$ 12.300	\$ 884	0,0%	0,45
		Total Suministros	\$ 13.184	\$ 12.300	\$ 884	0,0%	0,45
	Servicios profesiones y paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 687.961	\$ 445.161	\$ 242.800	6,5%	0,10
		Re intervenciones	\$ 634.951	\$ 580.645	\$ 54.306	1,5%	0,80
		Otras actividades profesionales	\$ 172.965	\$ 192.239	(\$ 19.274)	-0,5%	0,45
		Total Servicios profesiones	\$ 1.495.878	\$ 1.218.045	\$ 277.833	7,4%	0,29
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.826.920	\$ 6.864.516	\$ 1.962.404	52,5%	0,06
		Total Hotelería	\$ 8.826.920	\$ 6.864.516	\$ 1.962.404	52,5%	0,06
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 103.712	\$ 93.723	\$ 9.989	0,3%	0,49
		Exámenes de laboratorio	\$ 216.340	\$ 184.306	\$ 32.033	0,9%	0,28
		Rayos X	\$ 151.936	\$ 140.535	\$ 11.400	0,3%	0,66
		Total Métodos diagnósticos	\$ 470.981	\$ 418.565	\$ 52.416	1,4%	0,36
Total Recursos directos de la atención medica			\$ 16.826.535	\$ 13.148.786	\$ 3.677.749	98,4%	0,03*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 49.829	\$ 26.090	\$ 23.739	0,6%	0,00*
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 49.829	\$ 26.090	\$ 23.739	0,6%	0,00*
	Recursos indirectos	Perdida de productividad	\$ 198.451	\$ 108.948	\$ 89.503	2,4%	0,01*
		Total Recursos indirectos	\$ 198.451	\$ 108.948	\$ 89.503	2,4%	0,01*
	Total Otros recursos			\$ 156.273	\$ 96.379	\$ 59.894	1,6%
<b>Total</b>			\$ 16.982.808	\$ 13.245.165	\$ 3.737.643	100%	0,03*

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 19 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Imipenem,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.590.979(\$2.252.482;\$6.868.785)	\$3.331.360(\$2.111.755;\$4.754.644)	\$ 1.259.618	0,032*
		Otros Medicamentos	\$153.000(\$98.225;\$286.750)	\$185.000(\$125.000;\$293.000)	(\$ 32.000)	0,872
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.758.156(\$2.363.482;\$7.051.885)</b>	<b>\$3.504.919(\$2.229.581;\$5.427.904)</b>	<b>\$ 1.253.236</b>	<b>0,043*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.600(\$7.600;\$16.100)	\$10.900(\$8.000;\$13.550)	(\$ 300)	0,546
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.600(\$7.600;\$16.100)</b>	<b>\$10.900(\$8.000;\$13.550)</b>	<b>(\$ 300)</b>	<b>0,546</b>
	Servicios profesiones y Paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$900.000)	\$ 0	0,144
		Re intervenciones	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$600.000)	\$ 0	0,235
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$206.050)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 0	0,579
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$995.100(\$142.650;\$2.203.600)</b>	<b>\$317.000(\$126.800;\$1.650.575)</b>	<b>\$ 678.100</b>	<b>0,136</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)	\$6.080.000(\$3.800.000;\$7.600.000)	\$ 1.520.000	0,012*
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.080.000(\$3.800.000;\$7.600.000)</b>	<b>\$ 1.520.000</b>	<b>0,012*</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$149.250)	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$ 0	0,160
		Exámenes de laboratorio	\$156.000(\$78.000;\$273.000)	\$156.000(\$52.000;\$260.000)	\$ 0	0,196
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$ 39.800	0,262
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$394.800(\$170.600;\$645.400)</b>	<b>\$393.600(\$121.850;\$568.850)</b>	<b>\$ 1.200</b>	<b>0,155</b>
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$14.141.665(\$9.363.594;\$19.439.794)</b>	<b>\$11.183.217(\$7.538.464;\$15.779.739)</b>	<b>\$ 2.958.448</b>	<b>0,006*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$30.000(\$15.550;\$54.000)	\$24.000(\$14.000;\$29.500)	\$ 6.000	0,004*
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$30.000(\$15.550;\$54.000)</b>	<b>\$24.000(\$14.000;\$29.500)</b>	<b>\$ 6.000</b>	<b>0,004*</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$132.833(\$88.500;\$235.500)	\$80.000(\$50.000;\$100.000)	\$ 52.833	0,000*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$132.833(\$88.500;\$235.500)</b>	<b>\$80.000(\$50.000;\$100.000)</b>	<b>\$ 52.833</b>	<b>0,000*</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$90.000(\$25.000;\$192.100)</b>	<b>\$69.500(\$27.250;\$113.000)</b>	<b>\$ 20.500</b>	<b>0,069</b>
<b>Total</b>			<b>\$14.312.673(\$9.444.779;\$19.749.044)</b>	<b>\$11.261.717(\$7.602.964;\$15.946.252)</b>	<b>\$ 3.050.956</b>	<b>0,006*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 20 Comparación de los componentes del costo medio entre Multisensibles y Multiresistentes

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	P
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 5.512.559	\$ 3.568.894	\$ 1.943.665	51%	0,01*
		Otros Medicamentos	\$ 257.173	\$ 278.884	(\$ 21.710)	-0,6%	0,83
		Total Medicamentos	\$ 5.753.546	\$ 3.847.777	\$ 1.905.769	50,1%	0,01*
	Suministros	Jeringas	\$ 12.773	\$ 13.364	(\$ 590)	0,0%	0,61
		Total Suministros	\$ 12.773	\$ 13.364	(\$ 590)	0,0%	0,61
	Servicios profesiones y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 657.063	\$ 204.545	\$ 452.517	11,9%	0,002*
		Re intervenciones	\$ 600.000	\$ 709.091	(\$ 109.091)	-2,9%	*0,77
		Otras actividades profesionales	\$ 173.571	\$ 223.341	(\$ 49.770)	-1,3%	*0,044
		Total Servicios profesiones	\$ 1.430.634	\$ 1.136.977	\$ 293.657	7,7%	0,045*
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.276.453	\$ 6.874.545	\$ 1.401.908	36,8%	0,024*
		Total Hotelería	\$ 8.276.453	\$ 6.874.545	\$ 1.401.908	36,8%	0,024*
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 104.487	\$ 70.555	\$ 33.933	0,9%	0,02*
		Exámenes de laboratorio	\$ 213.552	\$ 144.182	\$ 69.371	1,8%	0,02*
		Rayos X	\$ 154.782	\$ 101.309	\$ 53.473	1,4%	0,08
Total Métodos diagnósticos		\$ 472.091	\$ 316.045	\$ 156.045	4,1%	0,01*	
Total Recursos directos de la atención médica			\$15.945.498	\$ 12.188.709	\$ 3.756.789	98,7%	0,007*
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 43.239	\$ 24.864	\$ 18.376	0,5%	0,00*
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 43.239	\$ 24.864	\$ 18.376	0,5%	0,00*
	Recursos indirectos	Perdida de productividad	\$ 170.624	\$ 105.714	\$ 64.909	1,7%	0,010*
		Total Recursos indirectos	\$ 170.624	\$ 105.714	\$ 64.909	1,7%	0,010*
	Total Otros recursos			\$ 140.172	\$ 92.136	\$ 48.036	1,3%
<b>Total</b>			\$16.085.670	\$ 12.280.845	\$ 3.804.825	100%	0,007*

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*



ANEXO 21 Comparación de los componentes del costo mediano entre Multisensibles y Multiresistentes,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes(Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$4.055.605(\$2.252.482;\$6.543.398)	\$2.519.261(\$2.111.755;\$3.715.910)	\$ 1.536.344	0,029*
		Otros Medicamentos	\$161.000(\$110.000;\$296.000)	\$168.500(\$125.000;\$230.000)	(\$ 7.500)	0,452
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$4.260.891(\$2.363.482;\$6.789.900)</b>	<b>\$2.897.761(\$2.229.581;\$3.915.160)</b>	<b>\$ 1.363.130</b>	<b>0,028*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.400(\$7.800;\$15.400)	\$12.400(\$10.250;\$14.200)	(\$ 2.000)	0,961
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.400(\$7.800;\$15.400)</b>	<b>\$12.400(\$10.250;\$14.200)</b>	<b>(\$ 2.000)</b>	<b>0,961</b>
	Servicios profesiones y Paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$)	\$ 0	0,017*
		Re intervenciones	\$(\$;\$600.000)	\$(\$;\$450.000)	\$ 0	0,347
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$158.500(\$126.800;\$190.200)	(\$ 31.700)	0,606
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$995.100(\$126.800;\$1.990.200)</b>	<b>\$190.200(\$126.800;\$1.600.500)</b>	<b>\$ 804.900</b>	<b>0,093</b>
	Hotelería	Días Extra	\$6.840.000(\$4.560.000;\$9.880.000)	\$6.080.000(\$5.320.000;\$7.600.000)	\$ 760.000	0,211
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$6.840.000(\$4.560.000;\$9.880.000)</b>	<b>\$6.080.000(\$5.320.000;\$7.600.000)</b>	<b>\$ 760.000</b>	<b>0,211</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$39.800(\$39.800;\$79.600)	\$ 39.800	0,042*
		Exámenes de laboratorio	\$182.000(\$78.000;\$279.500)	\$130.000(\$42.250;\$253.500)	\$ 52.000	0,056
		Rayos X	\$119.400(\$39.800;\$199.000)	\$59.700(\$9.950;\$149.250)	\$ 59.700	0,052
<b>Total Métodos diagnósticos</b>		<b>\$419.200(\$170.200;\$637.700)</b>	<b>\$348.100(\$99.100;\$478.900)</b>	<b>\$ 71.100</b>	<b>0,025*</b>	
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$13.245.537(\$9.048.436;\$18.652.225)</b>	<b>\$10.995.975(\$8.260.236;\$13.124.460)</b>	<b>\$ 2.249.561</b>	<b>0,034*</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$25.000(\$15.000;\$45.000)	\$24.000(\$18.500;\$29.500)	\$ 1.000	0,097
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$25.000(\$15.000;\$45.000)</b>	<b>\$24.000(\$18.500;\$29.500)</b>	<b>\$ 1.000</b>	<b>0,097</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$105.000(\$69.925;\$200.000)	\$85.000(\$52.500;\$100.000)	\$ 20.000	0,038*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$105.000(\$69.925;\$200.000)</b>	<b>\$85.000(\$52.500;\$100.000)</b>	<b>\$ 20.000</b>	<b>0,038*</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$78.000(\$29.000;\$166.500)</b>	<b>\$63.000(\$24.000;\$117.000)</b>	<b>\$ 15.000</b>	<b>0,141</b>
<b>Total</b>			<b>\$13.391.476(\$9.191.274;\$18.797.142)</b>	<b>\$11.058.975(\$8.354.736;\$13.236.960)</b>	<b>\$ 2.332.500</b>	<b>0,033*</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 22 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a la Cefoperazona/Sulbactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	P
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 7.313.138	\$ 5.196.075	\$ 2.117.063	40%	0,15
		Otros Medicamentos	\$ 463.273	\$ 240.471	\$ 222.802	4,2%	0,09
		Total Medicamentos	\$ 7.776.411	\$ 5.419.370	\$ 2.357.041	44%	0,13
	Suministros	Jeringas	\$ 16.836	\$ 12.288	\$ 4.548	0,1%	0,09
		Total Suministros	\$ 16.836	\$ 12.288	\$ 4.548	0,1%	0,09
	Servicios profesiones y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 736.364	\$ 482.857	\$ 253.506	4,7%	0,30
		Re intervenciones	\$ 927.273	\$ 514.286	\$ 412.987	7,7%	0,39
		Otras actividades profesionales	\$ 195.964	\$ 175.855	\$ 20.109	0,4%	0,49
		Total Servicios profesiones	\$ 1.859.600	\$ 1.172.998	\$ 686.602	12,8%	0,23
	Hotelería	Días Extra	\$ 9.845.455	\$ 7.753.810	\$ 2.091.645	39,1%	0,25
		Total Hotelería	\$ 9.845.455	\$ 7.753.810	\$ 2.091.645	39,1%	0,25
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 162.818	\$ 81.046	\$ 81.772	1,5%	0,02*
		Exámenes de laboratorio	\$ 221.000	\$ 152.452	\$ 68.548	1,3%	0,06
		Rayos X	\$ 230.864	\$ 98.831	\$ 132.033	2,5%	0,007*
		Total Métodos diagnósticos	\$ 614.682	\$ 331.364	\$ 283.318	5,3%	0,004*
Total Recursos directos de la atención medica			\$ 20.112.984	\$ 14.689.829	\$ 5.423.154	101,3%	0,14
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 47.032	\$ 44.217	\$ 2.815	0,1%	0,86
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 47.032	\$ 44.217	\$ 2.815	0,1%	0,86
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 143.143	\$ 212.469	(\$ 69.326)	-1,3%	0,14
		Total Recursos indirectos	\$ 143.143	\$ 212.469	(\$ 69.326)	-1,3%	0,14
	Total Otros recursos			\$ 92.577	\$ 164.575	(\$ 71.998)	-1,3%
<b>Total</b>			<b>\$20.205.561</b>	<b>\$14.854.404</b>	<b>\$ 5.351.157</b>	<b>100%</b>	<b>0,14</b>

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 23 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Cefoperazona/Sulbactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes(Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$5.231.877(\$3.895.095;\$10.307.992)	\$3.971.478(\$2.246.877;\$6.308.794)	\$ 1.260.399	0,059
		Otros Medicamentos	\$272.500(\$134.000;\$426.000)	\$161.500(\$120.000;\$246.000)	\$ 111.000	0,015*
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$5.348.377(\$4.228.001;\$10.895.492)</b>	<b>\$4.124.993(\$2.352.627;\$6.403.543)</b>	<b>\$ 1.223.384</b>	<b>0,054</b>
	Suministros	Jeringas	\$13.500(\$8.100;\$23.600)	\$10.200(\$8.000;\$15.050)	\$ 3.300	0,065
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$13.500(\$8.100;\$23.600)</b>	<b>\$10.200(\$8.000;\$15.050)</b>	<b>\$ 3.300</b>	<b>0,065</b>
	Servicios profesiones y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(\$;\$900.000)	\$(\$;\$900.000)	\$ 0	0,135
		Re intervenciones	\$(\$;\$600.000)	\$(\$;\$600.000)	\$ 0	0,220
		Otras actividades profesionales	\$190.200(\$126.800;\$253.600)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 63.400	0,066
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$1.129.250(\$317.000;\$1.982.275)</b>	<b>\$726.800(\$126.800;\$1.958.500)</b>	<b>\$ 402.450</b>	<b>0,023*</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$4.560.000;\$12.540.000)	\$6.840.000(\$5.130.000;\$10.640.000)	\$ 760.000	0,261
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$4.560.000;\$12.540.000)</b>	<b>\$6.840.000(\$5.130.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$ 760.000</b>	<b>0,261</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$119.400(\$79.600;\$189.050)	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$ 39.800	0,001*
		Exámenes de laboratorio	\$175.500(\$110.500;\$302.250)	\$123.500(\$48.750;\$260.000)	\$ 52.000	0,014*
		Rayos X	\$159.200(\$119.400;\$308.450)	\$59.700(\$;\$159.200)	\$ 99.500	0,000*
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$560.100(\$355.800;\$769.700)</b>	<b>\$308.300(\$118.400;\$480.500)</b>	<b>\$ 251.800</b>	<b>0,000*</b>
<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$16.027.277(\$9.709.791;\$22.243.604)</b>	<b>\$12.369.986(\$9.130.783;\$18.542.409)</b>	<b>\$ 3.657.291</b>	<b>0,091</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$28.200(\$17.000;\$44.200)	\$25.000(\$16.500;\$45.000)	\$ 3.200	0,486
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$28.200(\$17.000;\$44.200)</b>	<b>\$25.000(\$16.500;\$45.000)</b>	<b>\$ 3.200</b>	<b>0,486</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$125.000(\$88.000;\$175.000)	\$120.000(\$78.750;\$241.250)	\$ 5.000	0,574
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$125.000(\$88.000;\$175.000)</b>	<b>\$120.000(\$78.750;\$241.250)</b>	<b>\$ 5.000</b>	<b>0,574</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$62.500(\$25.000;\$114.800)</b>	<b>\$76.500(\$25.000;\$175.750)</b>	<b>(\$ 14.000)</b>
<b>Total</b>			<b>\$16.145.247(\$9.744.041;\$22.282.454)</b>	<b>\$12.472.486(\$9.207.786;\$18.745.902)</b>	<b>\$ 3.672.761</b>	<b>0,095</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 24 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a Piperacilina/Tazobactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	p
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 6.940.938	\$ 4.226.170	\$ 2.714.767	75%	0,01*
		Otros Medicamentos	\$ 283.337	\$ 357.110	(\$ 73.773)	-2,0%	0,58
		Total Medicamentos	\$ 7.192.285	\$ 4.583.280	\$ 2.609.005	71,8%	0,02*
	Suministros	Jeringas	\$ 12.352	\$ 12.340	\$ 12	0,0%	0,99
		Total Suministros	\$ 12.352	\$ 12.340	\$ 12	0,0%	0,99
	Servicios profesionales y paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 750.968	\$ 390.000	\$ 360.968	9,9%	0,17
		Re intervenciones	\$ 725.806	\$ 600.000	\$ 125.806	3,5%	0,77
		Otras actividades profesionales	\$ 167.697	\$ 161.670	\$ 6.027	0,2%	0,74
		Total Servicios profesionales	\$ 1.644.471	\$ 1.151.670	\$ 492.801	13,6%	0,31
	Hotelería	Días Extra	\$ 8.641.935	\$ 8.322.000	\$ 319.935	8,8%	0,83
		Total Hotelería	\$ 8.641.935	\$ 8.322.000	\$ 319.935	8,8%	0,83
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 116.656	\$ 79.600	\$ 37.056	1,0%	0,09
		Exámenes de laboratorio	\$ 170.484	\$ 115.050	\$ 55.434	1,5%	0,05
		Rayos X	\$ 123.384	\$ 81.590	\$ 41.794	1,2%	0,15
Total Métodos diagnósticos		\$ 408.642	\$ 276.240	\$ 132.402	3,6%	0,04*	
Total Recursos directos de la atención medica			\$ 17.899.685	\$ 14.345.530	\$ 3.554.155	97,8%	
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 57.851	\$ 48.150	\$ 9.701	0,3%	0,59
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 57.851	\$ 48.150	\$ 9.701	0,3%	0,59
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 246.082	\$ 147.273	\$ 98.810	2,7%	0,08
		Total Recursos indirectos	\$ 246.082	\$ 147.273	\$ 98.810	2,7%	0,08
	Total Otros recursos			\$ 207.742	\$ 129.150	\$ 78.592	2,2%
<b>Total</b>			\$ 18.107.427	\$ 14.474.680	\$ 3.632.747	100%	0,16

Los valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$  se marcan con \*

ANEXO 25 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a Piperacilina/Tazobactam,

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes(Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$5.406.448(\$2.593.725;\$8.832.311)	\$2.929.757(\$2.009.370;\$5.142.708)	\$ 2.476.691	0,029*
		Otros Medicamentos	\$154.000(\$97.500;\$299.000)	\$161.500(\$122.400;\$247.750)	(\$ 7.500)	0,639
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$5.567.864(\$2.886.225;\$8.956.811)</b>	<b>\$3.329.257(\$2.111.620;\$5.988.175)</b>	<b>\$ 2.238.607</b>	<b>0,045*</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.400(\$6.850;\$14.900)	\$10.200(\$7.950;\$16.950)	\$ 200	0,670
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.400(\$6.850;\$14.900)</b>	<b>\$10.200(\$7.950;\$16.950)</b>	<b>\$ 200</b>	<b>0,670</b>
	Servicios profesiones y Paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(;\$1.140.000)	\$(;\$)	\$ 0	0,043*
		Re intervenciones	\$(;\$1.050.000)	\$(;\$)	\$ 0	0,088
		Otras actividades profesionales	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$126.800(\$126.800;\$190.200)	\$ 0	0,439
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$940.200(\$126.800;\$2.613.975)</b>	<b>\$158.500(\$126.800;\$1.713.975)</b>	<b>\$ 781.700</b>	<b>0,093</b>
	Hotelería	Días Extra	\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)	\$6.840.000(\$5.320.000;\$8.550.000)	\$ 760.000	0,370
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$7.600.000(\$5.320.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$6.840.000(\$5.320.000;\$8.550.000)</b>	<b>\$ 760.000</b>	<b>0,370</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$79.600(\$39.800;\$159.200)	\$59.700(\$39.800;\$89.550)	\$ 19.900	0,092
		Exámenes de laboratorio	\$149.500(\$65.000;\$260.000)	\$52.000(\$35.750;\$204.750)	\$ 97.500	0,025*
		Rayos X	\$79.600(\$;\$159.200)	\$59.700(\$29.850;\$89.550)	\$ 19.900	0,219
		<b>Total Métodos diagnósticos</b>	<b>\$374.900(\$134.850;\$589.950)</b>	<b>\$190.900(\$105.600;\$468.950)</b>	<b>\$ 184.000</b>	<b>0,064</b>
	<b>Total Recursos directos de la atención medica</b>			<b>\$14.831.107(\$9.379.425;\$19.058.453)</b>	<b>\$11.540.577(\$7.664.827;\$18.082.747)</b>	<b>\$ 3.290.531</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$32.000(\$16.000;\$80.000)	\$24.000(\$19.500;\$43.250)	\$ 8.000	0,231
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$32.000(\$16.000;\$80.000)</b>	<b>\$24.000(\$19.500;\$43.250)</b>	<b>\$ 8.000</b>	<b>0,231</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$156.667(\$80.750;\$302.125)	\$80.000(\$77.500;\$153.000)	\$ 76.667	0,122
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$156.667(\$80.750;\$302.125)</b>	<b>\$80.000(\$77.500;\$153.000)</b>	<b>\$ 76.667</b>	<b>0,122</b>
	<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$99.000(\$39.000;\$269.500)</b>	<b>\$87.500(\$26.250;\$160.750)</b>	<b>\$ 11.500</b>
<b>Total</b>			<b>\$15.062.207(\$9.468.417;\$19.422.328)</b>	<b>\$11.561.577(\$7.702.327;\$18.202.997)</b>	<b>\$ 3.500.630</b>	<b>0,115</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 26 Comparación de los componentes del costo medio entre sensibles y resistentes a la Tigecilina.

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo promedios resistentes	Costo promedio sensibles	Diferencia	%	P
Recursos directos de la atención medica	Medicamentos	Antibióticos	\$ 9.290.078	\$ 6.337.009	\$ 2.953.069	442%	0,33
		Otros Medicamentos	\$ 245.444	\$ 349.897	(\$ 104.453)	-15,6%	0,30
		Total Medicamentos	\$ 9.535.522	\$ 6.686.906	\$ 2.848.616	426,4%	0,36
	Suministros	Jeringas	\$ 16.711	\$ 12.882	\$ 3.829	0,6%	0,38
		Total Suministros	\$ 16.711	\$ 12.882	\$ 3.829	0,6%	0,38
	Servicios profesiones y Paquetes quirurgicos	Paquetes quirúrgicos	\$ 333.333	\$ 346.154	(\$ 12.821)	-1,9%	0,97
		Re intervenciones	\$ 600.000	\$ 1.230.769	(\$ 630.769)	-94,4%	0,17
		Otras actividades profesionales	\$ 211.289	\$ 192.638	\$ 18.650	2,8%	0,51
		Total Servicios profesiones	\$ 1.144.622	\$ 1.769.562	(\$ 624.939)	-93,5%	0,26
	Hotelería	Días Extra	\$ 6.924.444	\$ 8.613.333	(\$ 1.688.889)	-252,8%	0,31
		Total Hotelería	\$ 6.924.444	\$ 8.613.333	(\$ 1.688.889)	-252,8%	0,31
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$ 97.289	\$ 103.072	(\$ 5.783)	-0,9%	0,83
		Exámenes de laboratorio	\$ 192.111	\$ 167.103	\$ 25.009	3,7%	0,74
		Rayos X	\$ 212.267	\$ 106.128	\$ 106.138	15,9%	0,24
Total Métodos diagnósticos		\$ 501.667	\$ 376.303	\$ 125.364	18,8%	0,46	
Total Recursos directos de la atención medica			\$18.122.967	\$ 17.458.985	\$ 663.981	99,4%	0,88
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$ 23.889	\$ 38.810	(\$ 14.921)	-2,2%	0,04*
		Total Recursos directos no sanitario	\$ 23.889	\$ 38.810	(\$ 14.921)	-2,2%	0,04*
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$ 229.725	\$ 140.957	\$ 88.768	13,3%	0,59
		Total Recursos indirectos	\$ 229.725	\$ 140.957	\$ 88.768	13,3%	0,59
	Total Otros recursos			\$ 125.989	\$ 121.938	\$ 4.050	0,6%
<b>Total</b>			\$ 18.248.955	\$ 17.580.924	\$ 668.032	100,0%	0,88

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 27 Comparación de los componentes del costo mediano entre sensibles y resistentes a la Tigecilina

Tipo	Sub Tipo	Recurso	Costo mediano resistentes (Q1;Q3)	Costo mediano sensibles(Q1;Q3)	Diferencia	p(Mann-Whitney)
Recursos directos de la atención médica	Medicamentos	Antibióticos	\$6.475.789(\$5.107.888;\$11.242.785)	\$4.646.111(\$2.647.456;\$8.831.043)	\$ 1.829.678	0,114
		Otros Medicamentos	\$166.000(\$134.000;\$289.000)	\$230.000(\$123.100;\$340.000)	(\$ 64.000)	0,516
		<b>Total Medicamentos</b>	<b>\$6.609.789(\$5.230.888;\$11.376.785)</b>	<b>\$4.769.111(\$3.007.207;\$9.006.043)</b>	<b>\$ 1.840.678</b>	<b>0,130</b>
	Suministros	Jeringas	\$10.400(\$9.000;\$24.000)	\$10.400(\$7.600;\$14.400)	\$ 0	0,184
		<b>Total Suministros</b>	<b>\$10.400(\$9.000;\$24.000)</b>	<b>\$10.400(\$7.600;\$14.400)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,184</b>
	Servicios profesionales y paquetes quirúrgicos	Paquetes quirúrgicos	\$(;\$)	\$(;\$900.000)	\$ 0	0,806
		Re intervenciones	\$(;\$1.200.000)	\$(;\$1.800.000)	\$ 0	0,765
		Otras actividades profesionales	\$190.200(\$158.500;\$253.600)	\$190.200(\$126.800;\$237.750)	\$ 0	0,225
		<b>Total Servicios profesiones</b>	<b>\$317.000(\$190.200;\$1.958.500)</b>	<b>\$1.026.800(\$126.800;\$2.519.450)</b>	<b>(\$ 709.800)</b>	<b>0,453</b>
	Hotelería	Días Extra	\$6.080.000(\$3.800.000;\$10.640.000)	\$7.600.000(\$5.320.000;\$9.120.000)	(\$ 1.520.000)	0,760
		<b>Total Hotelería</b>	<b>\$6.080.000(\$3.800.000;\$10.640.000)</b>	<b>\$7.600.000(\$5.320.000;\$9.120.000)</b>	<b>(\$ 1.520.000)</b>	<b>0,760</b>
	Métodos diagnósticos	Cultivos	\$119.400(\$79.600;\$119.400)	\$79.600(\$39.800;\$119.400)	\$ 39.800	0,245
		Exámenes de laboratorio	\$130.000(\$78.000;\$195.000)	\$130.000(\$52.000;\$266.500)	\$ 0	0,490
		Rayos X	\$159.200(\$39.800;\$318.400)	\$79.600(\$;\$159.200)	\$ 79.600	0,085
<b>Total Métodos diagnósticos</b>		<b>\$394.800(\$237.200;\$541.800)</b>	<b>\$355.000(\$118.200;\$584.500)</b>	<b>\$ 39.800</b>	<b>0,288</b>	
<b>Total Recursos directos de la atención médica</b>			<b>\$18.627.069(\$10.844.749;\$19.773.511)</b>	<b>\$13.473.468(\$10.819.085;\$18.714.115)</b>	<b>\$ 5.153.601</b>	<b>0,378</b>
Otros recursos	Recursos directos no sanitario	Transporte	\$25.000(\$12.000;\$30.000)	\$25.000(\$20.000;\$35.500)	\$ 0	0,699
		<b>Total Recursos directos no sanitario</b>	<b>\$25.000(\$12.000;\$30.000)</b>	<b>\$25.000(\$20.000;\$35.500)</b>	<b>\$ 0</b>	<b>0,699</b>
	Recursos indirectos	Capacidad laboral	\$109.950(\$62.425;\$277.250)	\$98.000(\$77.500;\$135.000)	\$ 11.950	0,000*
		<b>Total Recursos indirectos</b>	<b>\$109.950(\$62.425;\$277.250)</b>	<b>\$98.000(\$77.500;\$135.000)</b>	<b>\$ 11.950</b>	<b>0,000*</b>
<b>Total Otros recursos</b>			<b>\$40.000(\$25.000;\$94.900)</b>	<b>\$95.000(\$29.000;\$127.800)</b>	<b>(\$ 55.000)</b>	<b>0,849</b>
<b>Total</b>			<b>\$18.652.069(\$10.939.649;\$20.467.511)</b>	<b>\$13.487.468(\$10.975.585;\$18.890.615)</b>	<b>\$ 5.164.601</b>	<b>0,388</b>

Los valores estadísticamente significativos p< 0.05 se marcan con \*

ANEXO 28 Regresión lineal simple (Modelo 1, 2 y 3)

<b>Modelo 1</b>				
<b>R<sup>2</sup></b>	0,16144181	<b>R<sup>2</sup> Ajustado</b>	0,14571884	<b>P</b>
<b>F</b>	10,2678979	<b>P F</b>	3,2063E-06	*
<b>N</b>	164			
<b>Variable</b>	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
<b>Constante</b>	1653927,67	1195314,9	0,16843459	
<b>N Resistencias</b>	601000,946	145540,029	5,9082E-05	*
<b>EDAD</b>	-16900,2336	17659,0541	0,34003321	
<b>APACHE</b>	131095,83	60072,5303	0,0305837	
<b>SITIO DE INFECCION</b>	10267,234	52230,95	0,06543455	
<b>Modelo 2</b>				
<b>R<sup>2</sup></b>	0,16138293	<b>R<sup>2</sup> Ajustado</b>	0,14565886	<b>P</b>
<b>F</b>	10,2634328	<b>P F</b>	3,2238E-06	*
<b>N</b>	164			
<b>Variable</b>	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
<b>Constante</b>	1778700,98	1173538,09	0,1316255	
<b>N Resistencias</b>	639985,692	140899,464	1,1083E-05	*
<b>EDAD</b>	-15155,3274	17584,02	0,39007608	
<b>NDIAGN</b>	288979,561	132581,288	0,0307836	
<b>SITIO DE INFECCION</b>	10267,234	52230,95	0,06543455	
<b>Modelo 3</b>				
<b>R<sup>2</sup></b>	0,11557842	<b>R<sup>2</sup> Ajustado</b>	0,09332882	<b>P</b>
<b>F</b>	5,19462932	<b>P F</b>	0,0005855	*
<b>N</b>	164			
<b>Variable</b>	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
<b>Constante</b>	4053432,51	1369736,68	0,00356474	*
<b>N Sensibilidades</b>	-309639,003	145449,552	0,03483749	
<b>EDAD</b>	-15661,1363	18208,8855	0,39106364	
<b>NDIAGN</b>	248183,225	145519,06	0,09009093	
<b>APACHE</b>	127648,028	66085,6881	0,05522736	
<b>SITIO DE INFECCION</b>	10267,234	52230,95	0,06543455	



## ANEXO 29 Regresión lineal simple (N.Resitentecias, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,16347931</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,14243476</b>	P
F	7,76825075	P F	9,6143E-06	*
N	164			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	1591196,98	1209926,04	0,19039967	
CIPROFLOXACINA_d	2740279,63	735102,321	0,00026978	*
EDAD	-14271,8714	17714,1726	0,42165646	
NDIAGN	225135,973	141724,21	0,11418675	
APACHE	114338,075	63457,1699	0,07350548	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 30 Regresión lineal simple (Amikacina, Edad, Apache, Sitio de Infección )

R <sup>2</sup>	<b>0,10352205</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,08096915</b>	P
F	4,59018724	P F	0,00155633	*
N	164			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	2017341,83	1290125,84	0,11991945	
AMIKACINA_d	1139357,48	745987,403	0,1287078	
EDAD	-13621,3701	18444,1107	0,46130731	
NDIAGN	277499,996	146607,889	0,06023608	
APACHE	142482,061	65813,4169	0,03191248	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 31 Regresión lineal simple (Ampicilina/Sulbactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,14045523</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,11883146</b>	P
F	6,49540973	P F	7,236E-05	*
N	164			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	1634580,53	1238674,91	0,18889518	
AMP_SULB_d	2438855,74	801246,561	0,00274219	*
EDAD	-15048,7059	17952,3585	0,40316843	
NDIAGN	198051,968	144889,78	0,17361865	
APACHE	126162,418	64112,3731	0,05086025	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 32 Regresión lineal simple (Cefepime, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,119719</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,0960873</b>	P
F	5,06603323	P F	0,00074261	*
N	154			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	1769835,66	1329123,03	0,18494017	
CEFEPIME_d	1946960,34	881098,594	0,02858298	
EDAD	-19480,4708	18579,2739	0,29602748	
NDIAGN	252904,522	151116,879	0,09621932	
APACHE	130120,84	66349,1752	0,05164172	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 33 Regresión lineal simple (Meropenem, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,0846448</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,06023533</b>	P
F	2,08062194	P F	0,08611837	
N	155			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	5043620,85	3914165,66	0,1994603	
MEROPENEM_d	-2104548,01	3757190,31	0,57618826	
EDAD	-11544,0585	28677,1263	0,68782829	
NDIAGN	115999,825	203227,638	0,56896489	
APACHE	222765,898	99844,3615	0,02709832	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 34 Regresión lineal simple (Imipenem, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,10091961</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,07830124</b>	P
F	4,46184198	P F	0,00191575	*
N	164			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	2330693,81	1243572,64	0,06277387	
IMIPENEM_d	1003969,57	735020,217	0,173934	
EDAD	-17954,2897	18369,3969	0,32988332	
NDIAGN	262656,506	146539,608	0,075008	
APACHE	148237,428	65398,8997	0,02478496	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 35 Regresión lineal simple (Cefoperazona/Sulbactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,1599988</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,12639876</b>	P
F	4,76186237	P F	0,00147311	*
N	105			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	2755734,99	1652472,35	0,09739266	
CEFOPERAZONA_d	1328772,99	1240247,36	0,28565448	
EDAD	-32781,046	24708,0395	0,18653483	
NDIAGN	372428,512	210222,008	0,078414	
APACHE	192156,31	83042,7408	0,02197576	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 36 Regresión lineal simple (Piperacilina/Tazobactam, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,27600024</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,23789499</b>	P
F	7,24310275	P F	5,3741E-05	*
N	81			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	-2634341,55	2134914,77	0,21908366	
PIPTAZO_d	2045417,32	1257346,27	0,10580351	
EDAD	19778,8719	28928,6815	0,49517167	
NDIAGN	456567,648	252972,832	0,07303326	
APACHE	327438,38	103316,874	0,00183954	*
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 37 Regresión lineal simple (Tigeciclina, Edad, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,2388679</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,16806492</b>	P
F	3,37369817	P F	0,01734811	
N	48			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	-1121262,57	2872139,83	0,69677871	
TIGECILINA_d	-214723,017	2260870,97	0,92445769	
EDAD	31930,4101	44321,6853	0,47234202	
NDIAGN	299458,028	344830,531	0,386498	
APACHE	353739,55	151314,438	0,02066871	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

## ANEXO 38 Regresión lineal simple (N. Resistencias, N diagnosticos, Apache, Sitio de Infección)

R <sup>2</sup>	<b>0,16805981</b>	R <sup>2</sup> Ajustado	<b>0,15246094</b>	P
F	10,7738396	P F	1,7332E-06	*
N	164			
Variable	Coeficiente	Error estándar	P. prueba T	
Constante	471054,582	955862,102	0,62284259	
N Resistencias	579472,081	145524,933	0,00010454	*
NDIAGN	208943,98	140999,019	0,14038872	
APACHE	90702,5176	63615,1439	0,15592383	
SITIO DE INFECCION	10267,234	52230,95	0,06543455	

**ANEXO 39 PUNTAJE DE APACHE II PARA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD**

**A. Puntaje fisiológico:**

Variables fisiológicas	Límites altos anómalos				Normal	Límites bajos anómalos			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura, rectal (°C)	≥41º	39-40,9º	---	38,5-38,9º	36-38,4º	34-34,5º	32-33,9º	30-31,9º	≤29,9º
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129	---	70-109	---	50-69	---	≤49
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	≥180	140-179	110-139	---	70-109	---	55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (resp/minuto)	≥50	33-49	---	25-34	12-24	10-11	6-9	---	≤5
Oxigenación: AaDO <sub>2</sub> o PaO <sub>2</sub> (mmHg)									
a. FiO <sub>2</sub> ≥0,5, registrar AaDO <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349	---	<200	---	---	---	---
b. FiO <sub>2</sub> <0,5, registrar sólo PaO <sub>2</sub>	---	---	---	---	PO <sub>2</sub> >70	PO <sub>2</sub> 61-70	---	PO <sub>2</sub> 55-60	PO <sub>2</sub> <55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69	---	7,5-7,59	7,33-7,49	---	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodio sérico (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	---	120-129	111-119	≤110
Potasio sérico (mmol/l)	≥7	6-6,9	---	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	---	<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) (puntuación doble para I Renal Aguda)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	---	0,6-1,4	---	<0,6	---	---
Hematocrito (%)	≥60	---	50-50,9	46-49,9	30-45,9	---	20-20,9	---	<20
Recuento de leucocitos (total/mm <sup>3</sup> )	≥40	---	20-39,9	15-19,9	3-14,9	---	1-2,9	---	<1
Puntuación Neurológico = 15 – Puntuación de Coma de Glasgow **: _____ puntos.									
HCO <sub>3</sub> sérico (venoso, mmol/l) (no es de elección, usar si no hay GSA)	≥52	41-51,9	---	32-40,9	22-31,9	---	18-21,9	15-17,9	<15

**Puntaje fisiológico total: \_\_\_\_\_ puntos**

**\*\* Puntaje de Coma de Glasgow:**

APERTURA OCULAR	RESPUESTA MOTORA	VERBAL (no-intubado)	VERBAL (intubado)
1 – No responde	1 – No responde	1 – No responde	1 – No responde en general
2 – Respuesta al dolor	2 – Al dolor con extensión	2 – Incomprensible	3 – Capacidad para comunicarse cuestionable
3 – Respuesta a la voz	3 – Al dolor con flexión	3 – Lenguaje inapropiado	5 – Parece capaz de comunicarse
4 – Espontánea	4 – Al dolor con retirada	4 – Desorientado	
	5 – Al dolor localizando	5 – Orientado	
	6 – Responde al llamado		

**B. Puntos de Edad:**

Asignar puntos de edad del siguiente modo:

Edad (años)	Puntos
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

**C. Puntos de salud crónica:**

Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido, asignar puntos del siguiente modo:

a: Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: 5 puntos, o

b: Para pacientes postoperatorios electivos: 2 puntos.

**Definiciones:**

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

*Hígado:* Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia GI alta y previa, atribuida a la hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.

*Cardiovascular:* Clase función IV de la New York Heart Association.

*Respiratoria:* Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.

*Renal:* Dependencia de diálisis crónica.

*Inmunocomprometido:* El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones, por ejemplo, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis elevadas; o padece una enfermedad que está lo bastante avanzada como para suprimir la resistencia a las, por ejemplo, leucemia, linfoma, SIDA.

**Puntaje Salud Crónica:** \_\_\_\_\_ .

**APACHE II TOTAL = A (fisiológicas) + B (Edad) + C (Salud Crónica) = \_\_\_\_\_**

ANEXO 40 instrumento de recolección de información

- 1: Hospital \_\_\_\_\_  
 2 Historia paciente: \_\_\_\_\_  
 3 Ciudad: \_\_\_\_\_  
 4 Recolector Info: \_\_\_\_\_  
 5 Edad, 6 Genero: \_\_\_\_\_  
 7 fecha ingreso paciente al H: \_\_\_\_\_ 8 fecha salida del H: \_\_\_\_\_  
 9 fecha cultivo base ACINETOBACTER: \_\_\_\_\_ 10 puntaje APACHE: \_\_  
 11 foco infección: \_\_\_\_\_

12 Antibiótico dosis	Fecha inicio	Fecha terminación

13, reporte ACINETOBACTER:

SUCEPTIBLE	RESISTENTE	INTERMEDIA
AMIKACINA AMPICILINA SULBACTAM CEFEPIME CEFOPERAZONA SULB CIPROFLOXACINA IMIPENEM MEROPENEM PIPERACILINA TAZOBACTAM TIGECICLINA	AMIKACINA AMPICILINA SULBACTAM CEFEPIME CEFOPERAZONA SULB CIPROFLOXACINA IMIPENEM MEROPENEM PIPERACILINA TAZOBACTAM TIGECICLINA	AMIKACINA AMPICILINA SULBACTAM CEFEPIME CEFOPERAZONA SULB CIPROFLOXACINA IMIPENEM MEROPENEM PIPERACILINA TAZOBACTAM TIGECICLINA

14 número de diagnósticos clínicos que tiene en el momento del cultivo base positivo: \_\_\_\_\_

15 desenlace al ser dado de alta: vivo muerto desconocido  
 16 desenlace a los 14 días del inicio: vivo muerto desconocido  
 17 desenlace a los 30 días del inicio: vivo muerto desconocido

18 ÚLTIMA FECHA VIVO: \_\_\_\_\_

19 fecha estancia en UCI: desde \_\_\_\_\_ hasta \_\_\_\_\_

20 detecciones posteriores de ACINETOBACTER: SI NO

SUCEPTIBLE	RESISTENTE	INTERMEDIA

21 cultivo + en sangre ACINETOBACTER después de 24 horas y antes de 5 días: SI NO

22 cultivo + en sangre ACINETOBACTER después de 5 días de aislamiento: SI NO

23 # Días costo	# Cultivos	# Reintervenciones	# profesionales tratantes	# Procedimientos Quirúrgicos
# exámenes de lab	# exámenes radiológicos	# Suministros		

Otros medicamentos

Sitio IIH	# Días / costo	Anti micr obios DDD/ costo	Culti vos #/co sto	Reinterv enciones #/costo	# de profesiona les tratantes por paciente/c osto	Procedim ientos Qx por paciente/c osto	Exám enes de lab por pacie nte/c osto	Exámen es radiológ icos por paciente /costo	Su min istr os/ cos tos	Otros medi cament os/ costos	Total/ costos
NAV											
EPL											
NNOS											
ISO											
ITS											
ISTCAT											
T BLAND											
Otros											
Multiples											
Total											

ISO= Infección de sitio operatorio  
 NAV= neumonía asociada a ventilación mecánica  
 EPL= Infección del espacio pleural  
 BP= Bacteremia primaria  
 TEJ BLAND= Infección de piel y tejidos blandos  
 ITU = Infección tracto urinario; CUP = catéter urinario permanente (> 24horas);  
 ITS = Infección torrente sanguíneo; ISTCAT = catéter venoso central;  
 NNOS= Neumonía Nosocomial

Calculo costo/día, Costo total de la perdida de productividad familiar y del paciente.

Actividades	Costo/día	Numero de días	Costo total
Acompañamiento del paciente*			
Visitas			
Transporte			
Tiempo del paciente**			
Gastos de Bolsillo***			

\*Se estimaran sobre la base de la actividad laboral del acompañante, el ingreso mensual del hogar

\*\*Se valorara el tiempo de trabajo; se usará el salario bruto.

\*\*\*Tarjetas de transmilenio o tarifas de bus, costo del uso del vehículo propio por kilómetro