



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Mortalidad de la bacteremia causada por  
*Staphylococcus aureus* resistente a  
meticilina en pacientes críticamente enfermos  
de la red distrital**

Juan Sebastián Castillo Londoño

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

**Mortalidad de la bacteremia causada por  
*Staphylococcus aureus* resistente a  
meticilina en pacientes críticamente enfermos  
de la red distrital**

**Juan Sebastián Castillo Londoño**

Tesis realizada para optar por el título de Magíster en Epidemiología Clínica

Asesores: Profesor Javier Hernando Eslava Schmalbach, MD.MSc.PhD.

Profesor Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD. DMTH.MSc.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá

2011

Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Bogotá, \_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011

Quiero dedicar este trabajo a mi familia y en especial mi mama por su apoyo incondicional, a mis profesores por sus clases, consejos, motivación e influencia y a Dios por las oportunidades recibidas.

## Agradecimientos

Nacional por su apoyo y formación en estos años de trabajo y por darme la oportunidad de generar propuestas de investigación como la que derivó en esta investigación. En especial a la Doctora Aura Lucia Leal por su apoyo y estimulación permanente y a los doctores Jorge Cortés, Carlos Álvarez y Ricardo Sánchez, Liliana Barrero, Andrés González, Giancarlo Buitrago, Daibeth Henríquez y Profesor Yehuda Carmelipor los comentarios y aportes durante el diseño y ejecución de la investigación.

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) y a la División de Investigaciones de la Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia (DIB), por las subvenciones que financiaron la investigación "Impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en la red Distrital" de la cual se deriva este trabajo. De igual forma agradezco el respaldo científico y logístico del capítulo central de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y del Área de Vigilancia de la Dirección de Salud Pública en la Secretaría Distrital de Salud sin los cuales no hubiera sido posible la investigación.

Finalmente agradezco a las instituciones que hicieron parte de la investigación y las personas que en distintas formas apoyaron el desarrollo de la misma en cada hospital los cuales relaciono a continuación: F. Zamora (Hospital Simón Bolívar E.S.E.); C. Linares (Hospital Universitario San Ignacio); J. Saravia, Y. Hernández (Fundación Hospital San Carlos); N. Olarte, A. Valderrama (Hospital El Tunal E.S.E.); A. Almánzar, C. Alquichire (Hospital de Occidente Kennedy); A. Arango, Z. Montañez (Fundación Cardio-Infantil); C. Pérez, B. Cuevas, N. Osorio (Hospital Universitario de La Samaritana); C. Saavedra (Hospital Universitario Clínica San Rafael); H. Mendoza, A. Martínez (Clínica Saludcoop Jorge Piñeros Corpas); J. Piñeros, J. Ávila, J. Delgado (Videlmédica); H. Mendoza, F. Cubides (Hospital Central de la Policía Nacional); I. Pernet, C. Cuéllar (Hospital Santa Clara, E.S.E.); S. Castañeda (Hospital Universitario Mayor); H. Oliveros (Hospital Militar Central); G. Prada, S. Vanegas (Hospital Universitario Fundación Santafé); C. Rojas (Centro Policlínico del Olaya).



## Resumen

**Introducción:** La resistencia bacteriana constituye uno de los principales problemas de la atención hospitalaria para el sistema de salud Distrital. La emergencia y diseminación de bacterias resistentes ha mostrado impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes y en el consumo de recursos económicos. Conocer el fenómeno y sus consecuencias es un paso fundamental para lograr la movilización de los actores implicados en su contención. En nuestro país existe poca información relacionada con la carga clínica y económica de pacientes con infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (MMR), la dificultad para su generación radica en la necesidad de información agregada procedente de estudios multicéntricos que sea obtenida por metodologías apropiadas. Uno de los marcadores de resistencia más importantes por su frecuencia y comportamiento en nuestras instituciones hospitalarias es el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), el cual se encuentra con frecuencia asociado con infecciones del torrente sanguíneo, de tejidos blandos, de material protésico o de origen respiratorio. Entre las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), la infección del torrente sanguíneo es una de las más frecuentes, ocurre de manera importante en pacientes críticamente enfermos por las características inmunológicas, de uso de dispositivos invasivos y de exposición a antibióticos de amplio espectro.

Existe un volumen importante de investigación sobre las implicaciones de SARM en términos de mortalidad durante la hospitalización. No obstante se ha llegado a postular que la resistencia a la oxacilina no es el factor pronóstico determinante, en cambio sí lo es la oportunidad y estrategias con las que el sistema de salud hace frente a la emergencia de esta resistencia. En nuestro medio, la información sobre mortalidad y factores pronósticos de estos pacientes es limitada en especial por la dificultad de agregar información suficiente de escenarios comparables.

La red hospitalaria de Bogotá con el apoyo técnico del Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), puso en marcha el sistema de vigilancia de la resistencia bacteriana a nivel Distrital (SIVIBAC). Esta fuente de información constituye

punto de partida de esfuerzos multicéntricos para caracterizar el impacto clínico de los principales MMR en los hospitales de la ciudad. El presente trabajo de grado pretende analizar el efecto de la resistencia a oxacilina del *Staphylococcus aureus* en pacientes con bacteriemia atendidos en unidades de cuidado intensivo de 16 hospitales de alta complejidad de la red Distrital, así como describir los factores pronósticos asociados con la mortalidad registrada.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus*, atendidos en 41 unidades de cuidado intensivo (médicas, quirúrgicas, coronarias, de quemados y de cuidado intermedio) de 16 hospitales de alta complejidad de la ciudad. Partiendo de la información de un sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana (SIVIBAC) se identificaron los aislamientos en sangre para el microorganismo de interés en muestras procedentes de la Unidad de cuidado intensivo. Se validó el origen, infección y ausencia de otros microorganismos en cada institución y se capturó de forma retrospectiva la información de los pacientes a partir de la historia clínica mediante un proceso de auditoría a cargo de personal médico entrenado. Para la captura se diseñaron formatos electrónicos, un manual de procedimientos y un proceso de validación con especialistas en enfermedades infecciosas. Por cada paciente con bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), se incluyó un paciente con bacteremia por *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (SASM) de la misma institución, para tratar de controlar factores institucionales no evaluados en el formato de captura y que pudieran tener efecto en el desenlace de los pacientes.

La información fue capturada de forma semiautomática usando Teleform®, el procesamiento estadístico se realizó en STATA 11®. Se describieron las principales variables, cuando estas eran cualitativas usando medidas de frecuencia absoluta y relativa, cuando estas eran cuantitativas empleando medidas de dispersión y tendencia central de acuerdo con la naturaleza de la distribución. Se describieron las tasas de mortalidad ajustadas del grupo expuesto (bacteremia SARM) y el grupo no expuesto (bacteremia SASM), se analizaron diferencias en la función de supervivencia de los grupos por cada variable de interés empleando comparaciones con la prueba del rango logarítmico, el tiempo de bacteremia se tomó entre el momento del diagnóstico de la infección por el microorganismo de interés y la muerte durante la hospitalización a 30 días de seguimiento. Se llevó a cabo un análisis bivariado con los predictores de interés



para evaluar su significancia y posterior inclusión en un modelo final usando riesgos proporcionales de Cox. Con el objetivo de evaluar los factores asociados con la mortalidad de los pacientes, se construyó de forma manual un modelo con los factores pronósticos significativos en el análisis bivariado y un modelo con estos predictores forzando la inclusión de la resistencia a la oxacilina como predictor de mortalidad. Se compararon ambos modelos mediante una prueba de verosimilitud para evaluar la importancia de la resistencia como factor pronóstico para la mortalidad una vez ajustadas otras variables. Se evaluó la importancia del emparejamiento por institución en la estimación del efecto del modelo final construyendo un modelo de riesgos proporcionales con fragilidad compartida. Se evaluó el supuesto de proporcionalidad, el ajuste del modelo, el efecto de observaciones influyentes de valores extremos y el efecto de Covariables dependientes de tiempo. Se evaluó el poder estadístico del número de pacientes en la cohorte.

**Resultados:** 372 pacientes con infecciones del torrente causadas por *Staphylococcus aureus* fueron incluidos en el análisis, un episodio por paciente. Se logró una muestra emparejada por institución con una distribución 1:1 de bacteremias por germen resistente o sensible a metilina. 175 pacientes fallecieron durante el seguimiento. La mortalidad global observada a 30 días de seguimiento fue mayor en los pacientes con bacteremia por germen resistente 53.2%, en comparación con los sensibles 40.9%. Aunque la gráfica de la función de supervivencia muestra una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con bacteremia causada por SARM, llama especialmente la atención la ausencia de significancia estadística de la resistencia a metilina en el análisis bivariado HR = 1.31 [IC95% 0.96-1.79] y multivariado HR = 0.90 [IC95% 0.62-1.30]. Una comparación de dos modelos de riesgos proporcionales de Cox, el primero forzando la inclusión de la variable resistencia a metilina y el segundo sin esta variable confirma la ausencia de significancia de la variable resistencia como factor de riesgo para la mortalidad en este grupo de pacientes cuando se ajusta por otras variables de interés. El modelo final incluye variables relacionadas con un incremento en el riesgo de mortalidad como los son la presencia de sepsis severa HR = 6.05 [IC95% 2.11-17.33], el requerimiento de soporte inotrópico HR = 2.63 [IC95% 1.51-4.58], una creatinina en sangre superior al límite normal al inicio de la bacteremia HR = 2.13 [IC95% 1.49-3.04] y la edad HR = 1.01 [IC95% 1.00-1.02]. Se observan como factores protectores que reducen la velocidad de fallo el ser hombre HR = 0.64 [IC95% 0.45-0.90], el inicio

temprano de la terapia antimicrobiana apropiada HR = 0.52 [IC95% 0.36-0.74], o la corrección de la misma durante el curso clínico de la infección HR = 0.51 [IC95% 0.36-0.72]. Para este modelo final se validaron los supuestos de independencia entre las observaciones, proporcionalidad y linealidad, así como el papel de covariables dependientes de tiempo, la bondad de ajuste del modelo y la influencia de observaciones con valores extremos o influyentes.

**Discusión:**El presente trabajo realiza una aproximación a la mortalidad por la bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en pacientes críticamente enfermos. La población estudiada muestra un riesgo incrementado de mortalidad global durante la hospitalización independiente de la resistencia del microorganismo. La mayor mortalidad registrada en los pacientes con bacteremia por SARM está relacionada en orden de importancia con la presencia de sepsis severa con afectación de dos o más sistemas, la necesidad de soporte inotrópico, la creatinina en sangre elevada al inicio de la infección, el cambio de antibiótico durante el cuadro clínico o la instauración de la terapia apropiada desde el inicio, el sexo y la edad.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, lo que genera propensión a sesgos de información y selección importantes. Estrategias desde la selección de instituciones referentes, la captura de la información exclusiva de la UCI por profesionales médicos entrenados, el diseño de herramientas y la validación con expertos en enfermedades infecciosas, están dirigidas a mejorar la calidad de la información. Referente a la selección de los sujetos de investigación existe una limitación importante que consiste en la introducción de un sesgo de selección relacionado con la severidad de la enfermedad. Existe también confusión residual limitada a los constructos disponibles en la literatura con los que se construyeron los instrumentos de captura.

Se escoge el modelo de riesgos proporcionales de Cox por el ajuste global del modelo logrado, la comparabilidad con publicaciones previas, la necesidad de un modelo de asociación más que de predicción y la posibilidad de generar estimadores directos de riesgo.

Las altas tasas de uso de dispositivos, antibióticos y largas estancias enfrentan a nuestros hospitales con un problema de salud pública. El diagnóstico temprano y las estrategias de tratamiento oportuno son medidas importantes que podrían contribuir a su contención. Los resultados del presente estudio constituyen una fuente local de información para el abordaje y seguimiento de los pacientes con bacteremias causadas

por *Staphylococcus aureus* en la unidad de cuidado intensivo. Se espera que las herramientas generadas durante el proceso puedan adaptarse en ejercicios prospectivos de seguimiento y caracterización del impacto clínico de pacientes con la condición de interés, los cuales puedan ofrecer respuestas cada vez más apropiadas y robustas.

**Palabras clave:** Bacteremia, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, Infección asociada al cuidado de la salud, Supervivencia, Mortalidad, Pronóstico.

## Abstract

### **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia mortality in critically ill patients in the a city healthcare network**

**Introduction:** Antimicrobial resistance is a main problem for our healthcare system. The emergence and spread of resistant bacteria has shown negative impact on morbidity and mortality and a positive one in economic resources expenditure. To understand the phenomenon and its consequences is a primary step towards its containment. In our country, there is a lack of information regarding the clinical and economic impact of infections caused by multiresistant microorganisms (MMR), the difficulty in producing it is the need to information coming from multicenter studies performed by appropriate methodologies. One of the most important MMR by frequency and behavior in our hospitals is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which is often associated with bloodstream infections, soft tissue or prosthetic material respiratory origin. Among the health care associated infections (HCAI), the bloodstream infection is one of the most common, occurs significantly in critically ill patients by their immunological condition, use of invasive devices and intensive exposure to antibiotics.

There is a significant amount of research related to MRSA implications in mortality and morbidity. It has been postulated that resistance to methicillin is not a determining prognosis factor; the real factor is the opportunity and strategies that healthcare system perform for its control. In Colombia, information on mortality and prognostic factors of these patients is particularly limited by the difficulty of adding enough data from comparable scenarios.

A hospital network in Bogota (GREBO) launched a surveillance system of antimicrobial resistance (SIVIBAC) as source of information to characterize multicenter clinical impact of MMR in the reference hospitals. This work analyzes the independent effect of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients from intensive care units of 16 tertiary care hospitals in Bogota (Colombia), and describes the prognostic factors associated with the outcome recorded.

**Methods:** A retrospective cohort study involving patients with bloodstream infection caused by *Staphylococcus aureus*, treated in 41 intensive care units (medical, surgical,

coronary, burn and intermediate care) of 16 tertiary care hospitals in the city. Based on the information of surveillance system (SIVIBAC) isolates were identified in samples coming from the intensive care unit. The origin, source of infection, and absence of other microorganisms was validated. Patient information was extracted from medical records through a process of audit by trained medical staff using an electronic format designed for the study. A validation process with infectious disease specialists was performed. For each patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia, we choose a patient with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia from the same institution, trying to control institutional factors not assessed and that could have an effect on the outcome of patients.

The information was captured semi-automatically using Teleform™, the statistical processing was performed using STATA 11™. We described the main variables, using measures of absolute and relative frequency with qualitative variables and central tendency measures for quantitative ones, according to the nature of the distribution. We described the adjusted mortality rates in the exposed group (MRSA bacteremia) and the unexposed group (MSSA bacteremia), we analyzed differences in the survival function of the groups for each variable of interest using comparisons with the log-rank test, the time of bacteremia was taken between the time of diagnosis of infection with the organism of interest and the occurrence of death during hospitalization to 30 days follow up. A bivariate analysis was conducted with the predictors of interest to assess their significance and subsequent inclusion in a final model using Cox proportional hazards. In order to assess factors associated with mortality in patients, we manually built a model with bivariate significant predictors and a model with these predictors forcing the inclusion of methicillin resistance. Both models were compared using a likelihood test to assess the importance of resistance as a prognostic factor for mortality after adjustment for other variables. We evaluated the importance of institutional matching constructing a proportional hazards model with shared frailty. We assessed the proportionality assumption, the overall fitness of the model, the effect of influential observations and outliers and the effect of time-dependent covariates. We evaluated the statistical power with the number of patients in the cohort.

**Results:** 372 patients with infections caused by *Staphylococcus aureus* were included in the analysis. Paired sample was achieved in each institution with a 1:1 distribution of bacteremia resistant or susceptible to methicillin. 175 patients died during follow-up. The overall 30 days mortality rate was higher in patients with resistant bacteremia 53.2%, compared with 40.9% in those susceptible. Although the graph of the survival function shows a higher mortality in the group of patients with bacteremia caused by MRSA, lack of statistical significance of methicillin resistance in the bivariate analysis HR = 1.31 [95% CI 0.96-1.79] and multivariate HR = 0.90 [95% CI 0.62-1.30] was seen. The comparison of two Cox proportional hazards models, forcing the inclusion of variable methicillin-resistance confirms the lack of significance of the variable resistance as a risk factor for mortality in this group of patients when adjusted for other variables of interest. The final model includes variables associated with an increased risk of mortality as the presence of severe sepsis HR = 6.5 [95% CI 2.11-17.33], the need for inotropic support HR = 2.63 [95% CI 1.51-4.58], a blood creatinine above normal range at the start of bacteremia HR = 2.13 [95% CI 1.49-3.04] and age HR = 1.01 [95% CI 1.00-1.02]. Some characteristics reduce the failure rate, be male HR = 0.64 [95% CI 0.45 to 0.90], the initiation of appropriate antimicrobial therapy, HR = 0.52 [95% CI 0.36 to 0.74] or the change to

appropriate antibiotic during the clinical course of infection HR = 0.51 [95% CI 0.36 to 0.72]. For the final model we validated assumptions of independence between observations, proportionality and linearity, and the role of time-dependent covariates, goodness of fit and the influence of observations and outliers.

**Discussion:** This paper presents an approach to bacteremia mortality caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically ill patients. The studied population shows an increased risk of overall mortality during hospitalization independent of the resistance of the microorganism. The highest mortality in patients with MRSA bacteremia is associated in order of importance with the presence of severe sepsis, the involvement of two or more systems, need for inotropic support, blood creatinine elevated at the onset of infection, the change antibiotic during the clinical course and the provision of appropriate therapy from the beginning, sex and age.

The main limitation of this study is its retrospective nature, which causes susceptibility to information and selection bias. Strategies of selection for participant institutions, capturing the information only for the ICU by trained medical professionals, tool design and validation with experts in infectious diseases, were performed to improve the quality of information. A selection bias related to research subject's selection according to disease severity could lead to some limitations. Residual confounding was limited to published literature.

We choose the Cox proportional risks model to fit a survival model with date according to published reports, it was related with the need of an association model rather than prediction one. High rates of devices use and long term antibiotics face our hospitals with the emergence of resistance. Early diagnosis and appropriate treatment strategies are important measures that could contribute to its containment. The results of this study provide a local source of information for addressing and monitoring of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. We hope that tools generated during the study can be adapted to prospective follow-up and characterization of the clinical impact of patients with the condition of interest, which can provide appropriate and robustness responses.

**Key words:** Bacteremia, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Infection, Survival, Mortality, Prognosis.



# Contenido

	<b>Pág.</b>
Resumen	VII
Introducción	1
1. Definición del problema	3
2. Marco referencial	9
3. Justificación	13
4. Objetivos	15
5. Métodos	17
6. Resultados	31
7. Discusión	57
8. Consideraciones éticas	64
9. Divulgación	65
Anexo 1. Formato reporte de caso	67
Anexo 2. Tabla definición de variables	68
Anexo 3. Definiciones sepsis y variables relacionadas	75
Anexo 4. Puntaje disfunción orgánica múltiple (DOM)	79
Anexo 5. Sistema de calificación SOFA	80
Anexo 6. Definición de infecciones en la UCI	81
Anexo 7. Puntaje clínico de infección pulmonar	91
Anexo 8. Sistema de calificación APACHE II	92

Anexo 9. Índice de comorbilidades de Charlson	95
Anexo 10. Funciones de supervivencia por covariables	96
Anexo 11. Pruebas de proporcionalidad	104
Anexo 12. Observaciones atípicas o influyentes	114
Bibliografía	120



## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Impacto de la resistencia a metilina en la mortalidad	6
Figura 2. Efecto de la resistencia a metilina del <i>Staphylococcus aureus</i> sobre la mortalidad hospitalaria en la literatura	11
Figura 3. Poblaciones de referencia, blanco y de estudio	18
Figura 4. Análisis poder estadístico comparación funciones de supervivencia	22
Figura 5. Función de fallos por el método de Kaplan-Meier	33
Figura 6. Mortalidad predicha por APACHE	37
Figura 7. Funciones de supervivencia y peligro según resistencia	39
Figura 8. Funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier	40
Figura 9. Funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier	41
Figura 10. Gráfico de residuos de Schoenfeld para sexo y cambio de antibiótico	48
Figura 11. Gráfico Log-Log para sexo y cambio de antibiótico	49
Figura 12. Comparación de funciones de supervivencia por Kaplan-Meier y Cox para la variable cambio de antibiótico	50
Figura 13. Forma funcional de la variable edad	52
Figura 14. Transformaciones para normalizar la variable edad*	52
Figura 15. Riesgo acumulado de los residuos Cox-Snell para el modelo	53
Figura 16. Estimaciones influyentes	54

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Instituciones participantes	19
Tabla 2. Tamaño de muestra para modelo riesgo proporcionales de Cox	23
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con bacteremia según resistencia a la metilina	34
Tabla 4. Mediana de supervivencia durante la hospitalización según variables de interés pronóstico	35
Tabla 5. Prueba de rango logarítmico variables de pronóstico	42
Tabla 6. Análisis bivariado y multivariados modelo de riesgo proporcionales de Cox	43
Tabla 7. Matriz de correlaciones variables de severidad de la bacteremia	44
Tabla 8. Test de proporcionalidad usando residuos de Shoenfeld	47
Tabla 9. Modelo de Cox con covariable dependiente del tiempo	50
Tabla 10. Modelo de Cox sin observaciones influyentes	55

# Introducción

La resistencia bacteriana constituye un problema de importancia global y regional especialmente para las instituciones hospitalarias (1). En un principio, se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia de las terapias disponibles. En las décadas de 1950 y 1960 el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos y las modificaciones de esas moléculas en las décadas de 1970 y 1980 crearon una falsa sensación de seguridad y la creencia de que siempre podríamos adelantarnos a los agentes patógenos. Actualmente ese no parece ser el panorama.

El ámbito hospitalario y en especial el de las unidades de cuidado intensivo constituyen un componente crítico del problema. La combinación de factores como la presencia de pacientes altamente susceptibles, el uso cada vez mayor de dispositivos médicos invasivos, la utilización intensiva y prolongada de antibióticos y la presencia de infecciones cruzadas que llevan a infecciones nosocomiales por gérmenes resistentes, promueven la emergencia y diseminación de este fenómeno(2).

Las nuevas clasificaciones hablan de microorganismos multirresistentes (MMR), de los cuales uno de los Gram positivos más importantes es el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), el cual constituye una preocupación diaria de los servicios hospitalarios(3). En la última década resalta la relevancia clínica de estos microorganismos por estar asociados con importantes consideraciones terapéuticas y desenlaces indeseables(4, 5).

La emergencia de sistemas de vigilancia en el ámbito internacional y su replicación en la última década en el ámbito nacional (6-9), han permitido conocer la participación de este MMR en infecciones del ámbito hospitalario(10) y comunitario(11), en nuestro país.

Dado el interés general en el impacto de la resistencia bacteriana, el interés general en investigación clínica de microorganismos como SARM ha crecido con el consecuente interés en los aspectos metodológicos de los estudios publicados, sus resultados y la forma de mejorar una aproximación causal válida al efecto de la resistencia en desenlaces tan importantes como la mortalidad hospitalaria, la estancia hospitalaria y los costos derivados de su atención(12-14).

La infección del torrente sanguíneo es una de las principales infecciones asociadas al cuidado de la salud en pacientes críticamente enfermos y es causa frecuente de hospitalizaciones prolongadas y desenlaces desfavorables(14). En nuestro medio, una proporción importante de estas infecciones se atribuyen a *Staphylococcus aureus* independiente de su perfil de resistencia a la meticilina y gran parte de estas están relacionadas con el uso de algún tipo de dispositivo invasivo (15).

Una variedad de métodos y definiciones se observan en los estudios que intentan aproximar el impacto de la resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario y en las unidades de cuidados intensivos. Desafíos importantes como un tamaño de muestra apropiado, la captura de información de calidad para pacientes representativos del ámbito hospitalario y el uso de definiciones comparables son algunos de los retos que los estudios deben enfrentar. Pocos estudios han descrito la supervivencia y los factores pronósticos relacionados con la mortalidad hospitalaria de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por SARM en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (16, 17).

Conocer el impacto de la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus* en desenlaces clínicos como la mortalidad debe permitir una mejor orientación de los procesos de atención, políticas de control de infecciones y uso prudente de antimicrobianos.

# 1. Definición del problema

## ***Staphylococcus aureus***

Entre los microorganismos que causan infecciones intrahospitalarias, los cocos Gram positivos han llegado a ser predominantes durante las últimas décadas. Esta tendencia se relaciona con la capacidad de estos microorganismos de acumular determinantes de resistencia(18), *Staphylococcus aureus* es el patógeno Gram positivo aislado con mayor frecuencia de infecciones nosocomiales como infecciones del sitio quirúrgico y neumonías. Frecuentemente se le encuentra relacionado con infecciones asociadas a catéter, piel, tejidos blandos y endocarditis. El porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) se ha incrementado desde su aparición en la década de los años 60 y la diseminación de SAMR se ha informado ampliamente alrededor del mundo(19, 20).

En la epidemiología local, *Staphylococcus aureus* es el Gram positivo más frecuente y el segundo microorganismo en orden de frecuencia después de *Escherichiacoli*, su porcentaje de resistencia a oxacilina se ha mantenido cercano al 40% en los últimos años en aislamientos hospitalarios no procedentes de la Unidad de cuidados intensivos (UCI). En los servicios de cuidado intensivo se presenta el mayor nivel de resistencia observado en el hospital (60%), sin embargo el fenómeno parece estar disminuyendo posiblemente derivado de los esfuerzos realizados en control de infecciones y derivado de cambios en la circulación clonal del germen(21, 22). En la red Distrital el 10% y el 7,2% de las infecciones en el ámbito hospitalario son causadas por *Staphylococcus aureus* en adultos y niños respectivamente(23).

## **Resistencia a la oxacilina**

La resistencia a la Oxacilina del *Staphylococcus aureus* se detecta mediante la realización de la prueba de sensibilidad a la meticilina. Esta prueba está disponible en todos los métodos automatizados de detección que se encuentran operando en los

hospitales que hacen parte del sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana (SIVIBAC). La resistencia a la metilina se define como la presencia de una concentración inhibitoria mínima mayoro igual a 4 µg/mLencualquiera de los sistemas automatizados Vitek o Microscan disponibles en la ciudad(24).

Se sugiere convencionalmente confirmar la resistencia a la oxacilina por una prueba de difusión en agar Mueller-Hinton con NaCl al 4% y 6 µg/mL de oxacilina. No obstante esta prueba no se realiza de forma rutinaria en todas las instituciones. En general se acepta la detección de resistencia a la metilina por el método de microdilución como indicativo de resistencia a la oxacilina y esto deriva en el abordaje terapéutico consecuente.

Una revisión de literatura reciente resume las tasas de resistencia de *Staphylococcus aureus* partir de la literatura colombiana publicada y literatura gris entre 35% y 70%, dependiendo de la calidad de los reportes y el número de aislamientos estudiados (25). Esto muestra la relevancia de este marcador para los hospitales colombianos, en los cuales una de cada tres infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, está relacionada con una cepa resistente a metilina.

Desde el punto de vista molecular la resistencia a la metilina del *Staphylococcus aureus* se encuentra codificada en el gen *mecA* el cual produce la proteína ligadora de penicilina PBP-2A, la cual al estar alterada puede producir afinidad reducida por los betalactámicos. El gen *mec* hace parte del casete cromosomal (SCC*mec*), el cual contiene diferentes mecanismos genéticos de resistencia, los cuales se relacionan con las diferencias clonales entre SARM. Estas diferencias han permitido establecer grupos de SARM de origen hospitalario (USA 100 y 200) o de origen comunitario (USA 300 y 400). En general se observa una mayor resistencia a otros antimicrobianos en las cepas de origen hospitalario en contraste con una contraparte comunitaria más susceptible a otras alternativas antimicrobianas(26).

Los factores de virulencia le confieren al SARM una mayor patogenicidad, entre los más relevantes se encuentran la formación de biopelículas, la presencia de microcápsulasantifagocíticas y la presencia de superficies de adhesión (27). La presencia de exoenzimas y toxinas hacen parte de las herramientas de virulencia de este

microorganismo(26), entre estas se destaca la producción de la leucocidina de Pantón-Valantine asociada entre otras situaciones con cuadros severos de neumonía y sepsis.

La antigua separación entre MRSA hospitalarios y comunitarios parece estar cambiando en nuestro medio (22), lo anterior se debe a la emergencia de perfiles comunitarios puros con un impacto importante en el ámbito hospitalario (11) y al participación creciente de estos nuevos perfiles en las infecciones de origen hospitalario, una vez han trascendido las puertas del hospital (21, 28).

Para su abordaje terapéutico el *Staphylococcus aureus* no debería considerarse un único microorganismo, igual razonamiento aplica para sus variedades resistentes a la meticilina que recientemente se dividen en aquellas de origen hospitalario y las de origen comunitario. Entre las principales opciones terapéuticas en nuestro medio está la Vancomicina, la cual se considera la terapia estándar para SARM. Existe una gran preocupación por la emergencia de resistencia a la vancomicina y por la resistencia demostrada a la oxacilina de cepas con concentraciones inhibitorias mínimas de vancomicina por encima de 1 µg/mL(29).Otras opciones terapéuticas disponibles en el país son la tigeciclina, linezolid, daptomicina, quinupristina/dalfopristina y ceftobiprole, algunas de ellas apenas mostrando su utilidad en el medio. El inicio de la terapia apropiada (a tiempo, microbiológicamente adecuada y en posología apropiada)parece constituir un factor importante en el desenlace clínico de la infección por microorganismos multirresistentes (30).

### **El impacto clínico de la resistencia**

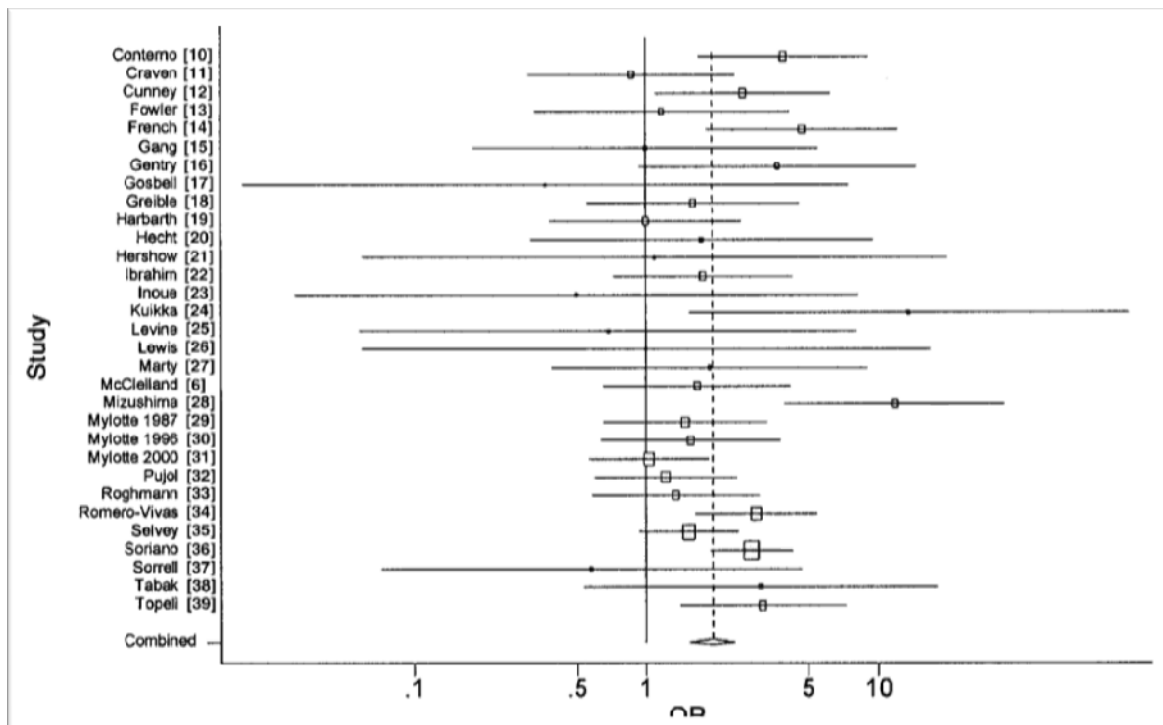
Entre los desenlaces más frecuente que se utilizan para estudiar el impacto de la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus* se encuentran la mortalidad hospitalaria, la estancia hospitalaria y el costo directo de atención (31).

El impacto clínico medido en mortalidad de la resistencia a la meticilina del *Staphylococcus aureus* ha sido centro de debate y estudio a nivel mundial (14). Un estudio de referencia resume los hallazgos de la información publicada a 1999, en su mayoría proveniente de estudios observacionales con tamaños de muestra reducidos (32). Usando un metaanálisis de efectos aleatorios el estudio realizado por Cosgrove y

colaboradores muestra un incremento significativo de la mortalidad hospitalaria por cepas resistentes a meticilina en pacientes con bacteremia UCI y no UCI (OR 1.93 [IC95%1.54–2.42];  $P < 0.001$ ) (figura 1). El impacto resumido en este estudio se mantenía independiente del tipo de infección, origen de la misma o si las diferencias eran ajustadas por características del paciente, severidad y comorbilidades. No obstante existen limitaciones de calidad en la revisión y meta-síntesis que condicionan la validez de estos resultados.

La heterogeneidad importante de los estudios no permitían llegar a una conclusión y los autores postularon la importancia de esta resistencia como marcador de desenlaces clínicos desfavorables. Los tamaños de muestra reducidos y la variabilidad de la comparación realizada marcan la pauta para que estudios posteriores hagan uso de diseños metodológicos más apropiados y en escenarios específicos donde se pudieran establecer comparaciones con poblaciones homogéneas.

**Figura 1. Impacto de la resistencia a meticilina en la mortalidad**



Tomado de (32).



*Staphylococcus aureus* uno de los MMR de mayor interés para la comunidad científica mundial, lo cual ha llevado a la generación de estudios en varios campos. Algunos estudios resaltan las implicaciones clínicas de este marcador en la Unidad de cuidado intensivo como agente causal de infecciones del torrente sanguíneo (33). Otros resaltan su importancia económica para los sistemas de salud por sus implicaciones en el consumo de recursos (12, 13) y otros el impacto en la estancia hospitalaria (34).



## 2. Marco referencial

### 2.1 Limitaciones en estudios de impacto de la resistencia

Existen múltiples factores que favorecen un peor desenlace de una infección por un microorganismo resistente(31):

- ✓ Virulencia: mayor virulencia de los gérmenes resistentes, esto actualmente no ha sido demostrado de forma contundente para SARM, aunque las cepas de origen comunitario muestran un perfil más agresivo que el de los aislamientos nosocomiales.
- ✓ Factores asociados al tratamiento: disminución en la efectividad del tratamiento, aumento en la toxicidad del medicamento, dosis inadecuadas, retardo en el tratamiento adecuado y un incremento derivado de la infección en la necesidad de cirugías y otros procedimientos.
- ✓ Factores asociados al huésped: mayor susceptibilidad, alteraciones de la inmunidad, comorbilidades, edad, sexo.

Estos factores generan un aumento en la estancia hospitalaria y costos asociados en salud y tienen un efecto en los desenlaces clínicos medidos en mortalidad (durante la estancia hospitalaria, atribuible a infección o por cualquier causa) y morbilidad (requerimiento de cirugía u otra intervención, estancia en UCI, sepsis, etc.).

La dificultad de los estudios disponible radica en la medición y ajuste por los factores enunciados que pueden generar confusión a la hora de atribuir un desenlace a la infección por gérmenes resistentes. De otro lado una buena parte de los estudios presenta el análisis de mortalidad en términos de modelos de regresión logística, obviando la importancia de conducir análisis de supervivencia, ya sea por la no disponibilidad de información de calidad o por la baja utilización de los análisis de tiempo al evento en escenarios como las infecciones hospitalarias (37).

## 2.2 El papel de la confusión

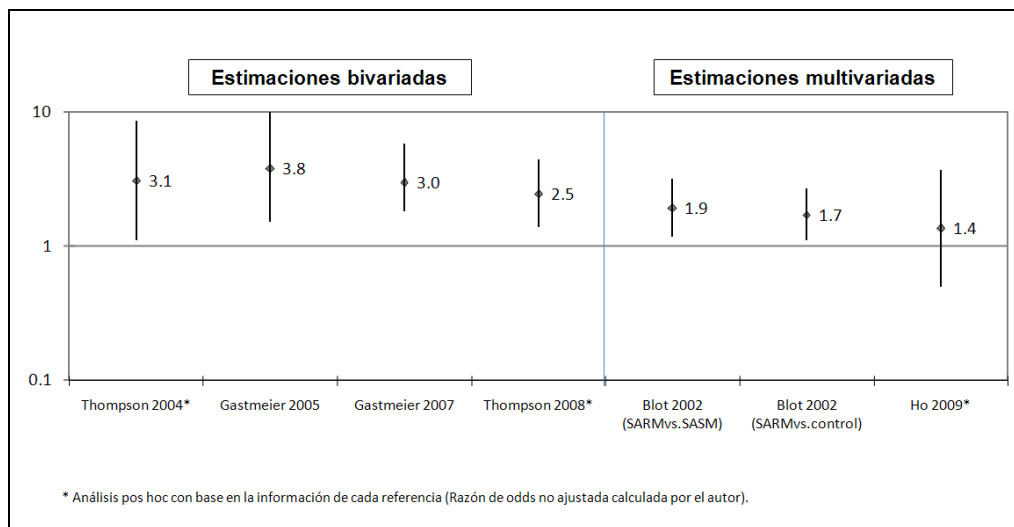
La confusión es un fenómeno ampliamente reconocido en los estudios epidemiológicos, en conjunto con los sesgos de selección e información constituyen las principales amenazas a la validez de un estudio que pretenda evaluar relaciones causales, el término confusión hace referencia a la situación en la cual una relación causal entre una exposición dada y un resultado se observa o no debido a la influencia de una tercera variable (o grupo de variables), usualmente denominadas factores de confusión, la presencia de estos confusores es un rasgo inherente a los diseños observacionales y su manejo depende entre otros aspectos del conocimiento previo que se tenga sobre como estas variables pueden actuar como factores de confusión(35).

Las estrategias para manejar los posibles confusores se pueden agrupar en procedimientos realizados en el diseño o *pre hoc* (asignación aleatoria, restricción y emparejamiento) y realizados en el análisis o *post hoc* (estratificación, ajuste y modelamiento). Cada una de estas estrategias tiene implicaciones y requerimientos importantes, especialmente relacionados con el conocimiento de la estructura causal de la situación en cuestión así como de algunos requerimientos técnicos entre ellos el tamaño de muestra necesario en especial para los procedimientos posteriores de análisis y estratificación, en los cuales se ha demostrado un mejor rendimiento a cierto número de sujetos con el desenlace de interés por cada covariable que se requiera manejar.

Los métodos de análisis multivariado, incluidos los métodos usados en el análisis de tiempos al evento, constituyen herramientas útiles para el análisis estratificado de información provenientes de estudios epidemiológicos, sin embargo pocas veces se considera su mal funcionamiento cuando no se garantiza un número mínimo de eventos por cada variable a analizar (EPV). En modelos de riesgo proporcionales, que es el método multivariado de mayor uso en análisis de supervivencia, el número óptimo de eventos por variable es de 10 (36).

Producto de la revisión del marco referencial de esta investigación, una revisión de literatura recientemente publicada muestra como los estudios que emplearon ajustes multivariados, incluyendo variables como la terapia inapropiada entre otras, evidenciaron ausencia de significancia en el efecto de la resistencia a meticilina sobre la mortalidad hospitalaria de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo en la UCI (figura 2).

**Figura 2. Efecto de la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus* sobre la mortalidad hospitalaria en la literatura**



Tomado de (37).

### 2.3 Existencia de un grupo control apropiado

Una limitación frecuente de los estudios en resistencia es la ausencia de un adecuado grupo de comparación (control o grupo no expuesto) o la falta de un emparejamiento apropiado. Se acepta hoy en día que el mejor control para evaluar el papel de la resistencia es la escogencia de una infección similar por un microorganismo sensible(38), sin embargo la exigencia que este principio supone a los tamaños de muestra descarta la posibilidad de una investigación en una única institución o un grupo pequeño de hospitales.

## 2.4 Factores asociados con la mortalidad por SARM

Son menos frecuentes los reportes que manejan análisis de tiempo al evento, sea este el alta del hospital o la muerte durante la hospitalización (31, 39, 40) y menos aun si este evento es en pacientes con bacteremia en la UCI (16, 17). No obstante precedentes de cualquier tipo de análisis multivariados existen factores que han sido relacionados en estudios previos con la mortalidad hospitalaria causada por SARM como patógeno de bacteremia. La presencia de comorbilidades, la severidad de la enfermedad de base, el compromiso cardiovascular previo y la presencia de falla multiorgánica son predictores reportados con amplia consistencia en la literatura (16, 41-44). Otros como la edad (17, 45), el nivel de creatinina al inicio de la bacteremia (40) y la presencia de sepsis severa (46) han sido reportados en estudios aislados. El género permanece controversial como factor de riesgo (10, 47).

Especial atención requiere la terapia inicial apropiada en términos de oportunidad, adecuación microbiológica y de administración apropiada. En los últimos años múltiples estudios han demostrado la importancia de esta variable como factor asociado con la mortalidad por bacteremia en microorganismos resistentes en el ámbito hospitalario (30). Este resultado ha sido consistente en los estudios realizados en pacientes críticamente enfermos (48, 49). La definición de la terapia apropiada constituye un acto clínico difícil de estandarizar, debido a que obedece a particularidades del cuadro clínico, las comorbilidades del paciente, la resistencia documentada en el cultivo o anticipada (empírica) y las alternativas de tratamiento disponibles en el medio. No obstante cuando se incluye dentro de las covariables ajustadas en los análisis, la terapia inicial apropiada resta relevancia al impacto de la resistencia bacteriana.

### 3. Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud, se ha estimado que el costo de la resistencia bacteriana puede alcanzar los treinta billones de dólares anuales (5). 14.000 personas mueren cada año por infecciones adquiridas en hospitales por microorganismos resistentes y 60% de todas las infecciones nosocomiales son producidas por patógenos resistentes.

La determinación del impacto clínico y económico de la resistencia permanece como un tema por aclarar y una necesidad latente para la planeación de los servicios de salud en especial en lo referente a las estrategias para su contención.

No existe información sobre mortalidad y factores pronósticos de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en nuestro medio. A nivel nacional se han organizado iniciativas para el estudio de la resistencia (GREBO - Universidad Nacional de Colombia, Universidad del Bosque, CIDEIM - Cali, GRIPE - Universidad de Antioquia), no obstante estas iniciativas se encuentran orientadas a la vigilancia epidemiológica de los perfiles de resistencia y tienen pocos esfuerzos de investigación clínica para caracterizar el problema.

Existen limitaciones en los estudios disponibles que intentan aclarar el papel de la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus* sobre la mortalidad hospitalaria de los pacientes con bacteremia, estas se pueden resumir en:

- ✓ Necesidad de medir los factores clínicos y epidemiológicos demostrados en estudios previos, ajustando por ellos en análisis multivariados apropiados.
- ✓ Ausencia de estudios con tamaños de muestra adecuados que permita el control de las variables de interés.
- ✓ Selección de modelos a usar que no consideran la naturaleza de la variable desenlace y no procuran usarla en su forma natural (p.e. tiempo al evento).

- ✓ Reconocimiento de las limitaciones propias de las estrategias de análisis y las dificultades de la retrospectividad en la captura de la información.

Conocer el efecto de la resistencia a la metilina del *Staphylococcus aureus* causante de infecciones del torrente sanguíneo sobre la mortalidad y los factores pronósticos, en especial aquellos modificables, debe permitir una aproximación apropiada para la contención del problema en los hospitales de la red Distrital. La respuesta a estos interrogantes debe considerar las necesidades metodológicas planteadas para ofrecer una respuesta más robusta y válida.



## 4. Objetivos

### Objetivo general

Analizar la asociación con la mortalidad de la resistencia a oxacilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* atendidos en unidades de cuidado intensivo de 16 hospitales de alta complejidad de la red Distrital en el periodo de atención comprendido entre los años 2006 y 2008.

### Objetivos específicos

- ✓ Identificar los pacientes con hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* atendidos en las unidades de cuidado intensivo de 16 hospitales de referencia de la red Distrital a partir del sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana SIVIBAC.
- ✓ Identificar las cohortes de pacientes con bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y su contraparte sensible en cada institución.
- ✓ Caracterizar desde el punto de vista clínico los pacientes seleccionados en cada cohorte y consolidar la información clínica y microbiológica procedente de diferentes fuentes en una base de datos centralizada.
- ✓ Describir las características clínicas y epidemiológicas relevantes de la población de estudio y compararlas de acuerdo con la resistencia a meticilina.
- ✓ Comparar la mortalidad de los pacientes de acuerdo con el estado de exposición a un microorganismo resistente o sensible.
- ✓ Evaluar el papel de la resistencia a meticilina en la mortalidad de los pacientes con infección del torrente sanguíneo causada por *Staphylococcus aureus* atendidos en las UCI de las instituciones participantes.

- ✓ Establecer los factores pronósticos de mortalidad hospitalaria de la bacteremia causada por *Staphylococcus aureus* en los pacientes críticamente enfermos de la población a estudio.

## Hipótesis

La resistencia a metilina del *Staphylococcus aureus* causante de infección del torrente sanguíneo en pacientes críticamente enfermos es un factor pronóstico de mortalidad hospitalaria en un grupo de pacientes atendidos en 16 hospitales de referencia de la red Distrital.

## 5. Metodos

### Tipo de estudio y diseño general

Estudio de cohortes múltiples retrospectivo multicéntrico que incluyó pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus*, atendidos en 41 unidades de cuidado intensivo (médicas, quirúrgicas, coronarias, quemados y cuidado intermedio) de 16 hospitales de alta complejidad de la ciudadde Bogotá, entre enero de 2006 y diciembre de 2008(Ver tabla 1).

Usando la información del Sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana (SIVIBAC) se identificaron todos los pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* como único germen en los cuales se hubiera ordenado el cultivo durante la estancia en UCI, de acuerdo con los estándares del sistema de reporte en Whonet 5.2® [OMS versión registrada].

El *grupo expuesto* estuvo conformado por pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos con bacteremia causada por germen resistente a metilina como único agente, confirmado por el laboratorio de microbiología. El grupo *no expuesto* estuvo conformado por pacientes atendidos en UCI con bacteremiapor *Staphylococcus aureus* sensible a metilina atendidos en la misma institución de origen de la bacteremia resistente durante el periodo de estudio. La selección de los no expuestos procedió mediante un listado de números aleatorios para la respectiva institución.

### 5.1 Población

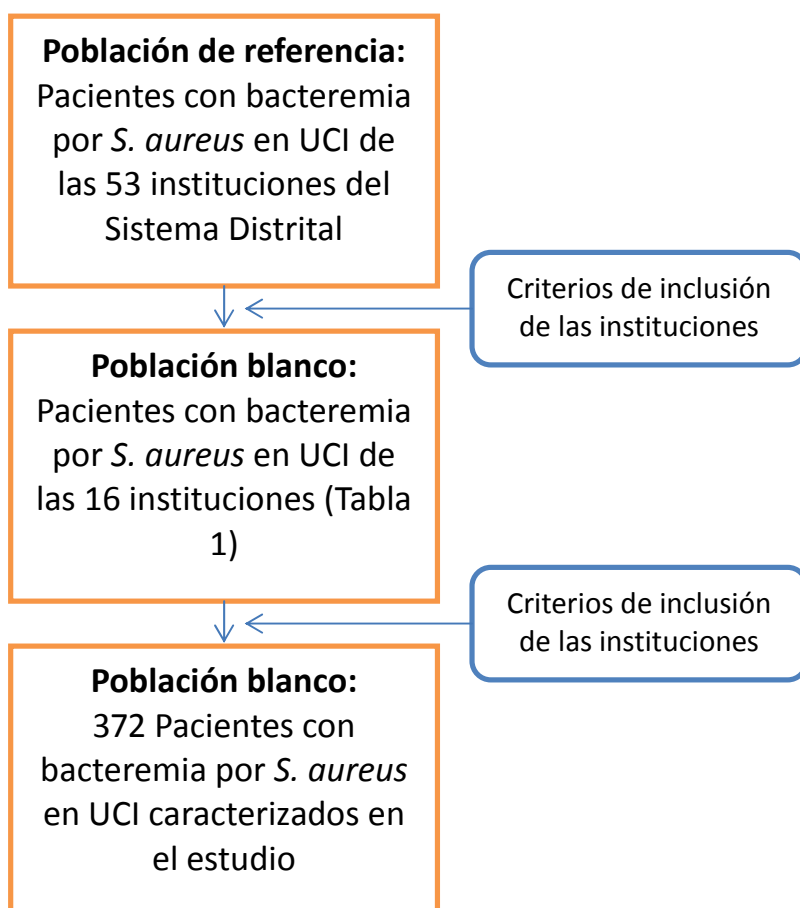
La Secretaría Distrital de Salud desde el año 2004 diseñó y puso en marcha el funcionamiento del sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana SIVIBAC.

Este sistema dispone de la información correspondiente a todos los aislamientos realizados en los sistemas automatizados y manuales de procesamiento de muestras microbiológicas, en instituciones de segundo y tercer nivel de complejidad de la ciudad (9).

## 5.2 Selección y tamaño de muestra

El proceso de selección de la población comprende la selección de un grupo de hospitales de referencia y de una población a estudio de casos incidentes en 2006, 2007 y 2008.

**Figura 3. Poblaciones de referencia, blanco y de estudio**



La selección de los hospitales de referencia se realizó para garantizar eficiencia en el proceso de levantamiento de la información. Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

- ✓ Institución prestadora de salud pública o privada que hiciera parte del sistema Distrital de vigilancia de la resistencia bacteriana.
- ✓ Ser una institución de tercer nivel de complejidad (máximo nivel de referencia) y contar con al menos una unidad de cuidados intensivos (de cuidado médico, quirúrgico, coronario, quemados o mixta).
- ✓ Tener información microbiológica completa correspondiente al periodo de estudio (enero 2006 a diciembre de 2007) en las bases de datos del sistema de vigilancia.
- ✓ Aceptar participar en el estudio, previa aprobación de los comités de ética e investigación institucionales del protocolo del estudio.

Las instituciones invitadas a participar el siguiente protocolo en orden alfabético son:

**Tabla 1. Instituciones participantes**

<b>Hospital</b>
Centro Policlínico del Olaya
Clínica Saludcoop Jorge Piñeros Corpas
Fundación Cardio Infantil
Fundación Hospital San Carlos
Hospital Central de la Policía Nacional
Hospital de Occidente Kennedy
Hospital El Tunal E.S.E
Hospital Militar Central
Hospital Santa Clara E.S.E
Hospital Simón Bolívar III Nivel E.S.E
Hospital Universitario Clínica San Rafa
Hospital Universitario de la Samaritana
Hospital Universitario Fundación Santafé
Hospital Universitario Mayor
Hospital Universitario San Ignacio
Videlmédica

De un total de 18 hospitales invitados a participar, finalmente 16 fueron incluidos en el estudio. Un hospital no fue seleccionado por ser instituciones de atención de pacientes pediátricos y otro decidió no participar. Durante el periodo de interés fueron aisladas en sangre en adultos hospitalizados en servicio de cuidado intensivo 845 *Staphylococcus aureus*, a este grupo se aplicó el siguiente proceso de selección.

### 5.3 Selección de los pacientes

Las unidades de análisis y observación del estudio son pacientes con bacteriemia por único germen, en la que se identifique *Staphylococcus aureus* relacionado con la estancia en UCI (paciente que requiere cuidado intensivo en el manejo, paciente que desarrolla la bacteremia durante su estancia en UCI o hasta 48 horas después de su egreso).

Para la selección de los pacientes que integraran los grupos según exposición se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- ✓ Paciente mayor de 15 años con infección del torrente sanguíneo atendido en alguna de las instituciones participantes, que haya requerido cuidado intensivo para su manejo o paciente que desarrolla la bacteremia durante la estancia en UCI o hasta 48 horas después de su egreso de la UCI.
- ✓ Pacientes hospitalizados a quienes se les haya aislado *Staphylococcus aureus* al menos en un hemocultivo durante un periodo de hospitalización.
- ✓ Bacteriemia clínicamente significativa, definida como el aislamiento de dos hemocultivos con el mismo microorganismo en un periodo de 48 horas o el aislamiento del germen en cuestión en una ocasión asociado a la presencia de signos o síntomas de infección que no puedan ser explicados por la presencia de otro microorganismo(50). Se consideran signos de infección la temperatura mayor a 38,3° C o la presencia de escalofríos.
- ✓ El aislamiento de *Staphylococcus aureus* debía disponer del reporte de su perfil de susceptibilidad a la metilina de acuerdo con las pruebas realizadas por el sistema

automatizado (Vitek o Microscan), definiendo resistencia como una concentración inhibitoria mínima superior o igual a 4 µg/mL.

Criterios de exclusión:

- ✓ Bacteriemias polimicrobianas: al menos un germen distinto al aislamiento de importancia en el mismo hemocultivo o en hemocultivos de las primeras 48 horas, incluidos los microorganismos contaminantes.
  - Presencia de un patógeno reconocido que no es considerado contaminante de la piel (difterioides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Staphylococcus coagulasa negativo o micrococos) cultivado de uno o más hemocultivos hasta 48 horas después de la fecha de aislamiento.
  - Presencia de un contaminante común de la piel (difterioides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Staphylococcus coagulasa negativo o micrococos) cultivados en las 48 primeras horas del hemocultivo de aislamiento.
- ✓ Pacientes en los cuales no se pudiera tener acceso a la información clínica por daño, pérdida o calidad del registro de información clínica.
- ✓ Aislamiento correspondiente a un paciente ya incluido en la cohorte con el mismo microorganismo (segundo aislamiento del mismo germen).

## 5.4 Tamaño de la muestra

Se realizaron cálculos de tamaño de muestra dependiendo de cada uno de los análisis planeados:

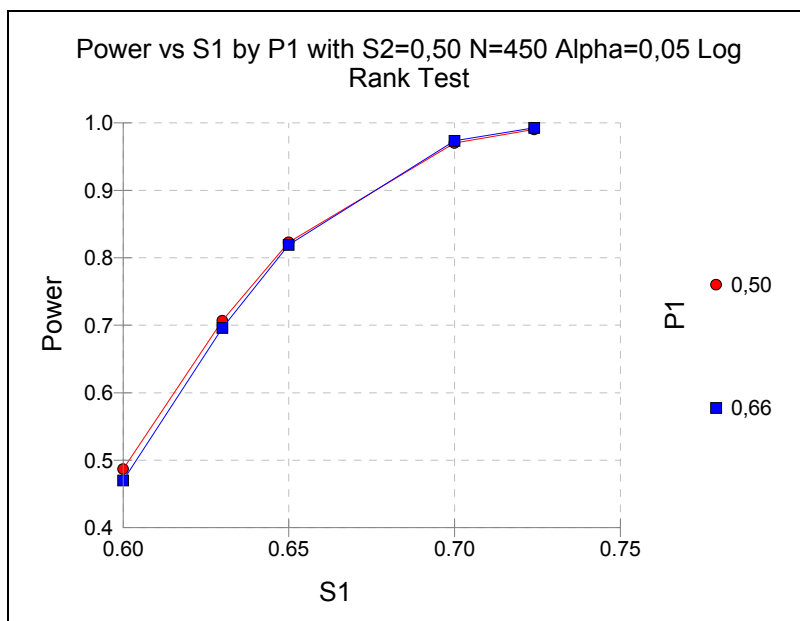
- ✓ Comparación de funciones de supervivencia por el método del rango logarítmico.
- ✓ Modelamiento de riesgos proporcionales de Cox

Empleando información de la literatura(40, 51), tenemos que el tamaño de muestra que permite cubrir los análisis propuestos con un mejor poder estadístico para una comparación entre funciones de supervivencia con una prueba de rango logarítmico(52).

Hipótesis nula ( $H_0$ ):  $S_1 = S_2$ , donde  $S_1$  es la función de supervivencia de la Población 1 y  $S_2$  es la función de supervivencia de la Población 2. La Hipótesis alterna ( $H_a$ ): será  $S_1 \neq S_2$  en una comparación a dos colas.

Power	N	N1	N2	S1	S2	Ratio	Alpha
0,8232	450	225	225	0,6500	0,5000	1,6090	0,0500
0,8191	450	153	297	0,6500	0,5000	1,6090	0,0500

**Figura 4. Análisis poder estadístico comparación funciones de supervivencia**



Un tamaño de muestra de 450 sujetos (con una relación entre los grupos 1:1), permite una comparación con prueba de rango logarítmico a dos colas, logrando un poder del 80, con un nivel de significancia de 0,05, llegando a detectar diferencias en la proporción de supervivencia de 15%, equivalentes a un HR de 1,609, con unas pérdidas al seguimiento no superiores al 20%. De igual forma se determinó la eficiencia de la relación (2:1), dos no expuestos por un expuesto (siendo la exposición la resistencia del germen causante de bacteriemia). Esto debido a las tasas de resistencia inferiores a 30% en algunos de los marcadores como causante de infección. Este ajuste no modifica sustancialmente el poder estadístico para la comparación. No obstante el emparejamiento de los microorganismos por su perfil de resistencia en las instituciones participantes solo pudo ser realizado 1:1.



Para la determinación del tamaño de muestra de un modelo de riesgo proporcionales de Cox se tuvieron en cuenta dos criterios, el primero de ellos los requerimientos necesarios de evento por covariable (>10 eventos por covariable incluida en el modelo de análisis a usar) según lo propuesto por Peduzzi y colaboradores (16) y de otro lado se realizó un cálculo de tamaño de muestra asumiendo una Hazard ratio para oxacilina equivalente a 1.5 y una frecuencia de evento de 50% global en estudio. Se consideró un valor alfa de 0.05, con un poder del 80% a dos colas.

**Tabla 2. Tamaño de muestra para modelo riesgo proporcionales de Cox**

<b>Poder</b>	<b>N</b>	<b>Eventos</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>DE</b>	<b>Alfa</b>
0.8	913	457	1.3	0.5	0.05
0.8	382	191	1.5	0.5	0.05
0.8	131	66	2.0	0.5	0.05

Un tamaño de muestra de 382 sujetos permitiría observar con adecuado poder estadístico una diferencia en la función de supervivencia expresada en un Hazard Ratio de 1.5.

Al inicio del estudio se propuso capturar una población de estudio de 450 pacientes, distribuidos 1:1 según el grado de exposición, esperando una frecuencia global de eventos del 50%. Se realizaron los análisis de eficiencia de la muestra final lograda para el estudio, los cuales se presentan en la sección de resultados.

El tamaño de muestra para la comparación de funciones de supervivencia fue calculado en el programa PASS [NCSS, Utah, USA versión registrada y facilitada por el Instituto Nacional de Cancerología], el tamaño de muestra para el modelo de riesgos proporcionales de Cox fue calculado en STATA 11 [Versión registrada grupo de investigación en enfermedades infecciosas de la Universidad Nacional de Colombia].

## 5.5 Recolección de información

Para cada paciente detectado en el registro del sistema de vigilancia SIVIBAC se realizará la evaluación de los criterios y posterior captura de información con un instrumento diseñado para este fin (**Anexo 1**). Esta captura la realizó un grupo de revisores médicos entrenados en el manejo de la historia clínica con instrumentos de captura y un manual de procedimientos diseñados para este fin.

El instrumento de captura fue construido con un grupo de variables extractadas de los estudios publicados en la literatura y de un panel de trabajo de expertos en enfermedades infecciosas y metodología de la investigación. La validación del instrumento se realizó en una prueba piloto para determinar su factibilidad, exhaustividad y utilidad. Se diseñó un manual para su aplicación.

Cada formato de reporte de caso, fue revisado por al menos un experto en enfermedades infecciosas en conjunto con el revisor médico, previo a la incorporación de la información en una bases de datos. El proceso de revisión en el que participaron 5 médicos especialistas estaba orientado primariamente a revisar la aplicación apropiada de las definiciones clínicas de infección, los aspectos microbiológicos, el tratamiento y curso clínico de la bacteremia.

## 5.6 Variables del estudio

En el **anexo 2**, se definen las variables incluidas en el formato de captura. Se procuró la recolección de cada variable en su mejor nivel de medición para garantizar la disponibilidad de información. Todas las variables incluidas en los formatos responden a variables reconocidas en otros estudios relacionados. Debido a la emergencia e importancia de un factor de riesgo como creatinina al inicio de la bacteremia (40), esta variable fue agregada al proceso de captura durante el proceso.

La lista de variables procede de una búsqueda detallada de estudios disponibles en la literatura. Las variables escogidas en atención a su consistencia y relación con la pregunta de interés pueden agruparse en las siguientes categorías:

- ✓ Identificación de los pacientes
- ✓ Información demográfica
- ✓ Antecedentes generales
- ✓ Antecedentes relacionados con la Bacteriemia
- ✓ Severidad de la enfermedad
- ✓ Comorbilidades
- ✓ Definición de la bacteriemia
- ✓ Eventos durante la hospitalización
- ✓ Mortalidad (Desenlace)
- ✓ Estancia hospitalaria
- ✓ Información microbiológica

Las definiciones de infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), Sepsis, Shock séptico y sepsis severa se consideraron las definiciones de un panel internacional aceptadas para el desarrollo de estudios clínicos (53). Sepsis severa fue considerada toda infección con respuesta inflamatoria sistémica y compromiso de al menos dos órganos, incluyendo el sistema cardiovascular. Cuando el sistema se encontraba comprometido se consideraba shock séptico de acuerdo con las definiciones (**Anexo 3**).

La disfunción de órganos se definió usando el puntaje de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) planteado por Marshall y colaboradores (**Anexo 4**) y simultáneamente por el sistema SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) de Vincenty colaboradores (**Anexo 5**).

El origen de la infección fue definido de acuerdo con los criterios de infección para el paciente en UCI propuestos por Calandra y colaboradores (**Anexo 6**)(54). El compromiso pulmonar se definió de acuerdo a los criterios consignados en el (**Anexo 7**).

Para definir la severidad de la infección se empleo el puntaje APACHE II de las primeras 24 horas posterior al inicio de la bacteremia (55). Este puntaje fue recalculado por cada revisor médico a partir de la información primaria consignada en la historia clínica y los registros del laboratorio (**Anexo 8**). Para complementar, el puntaje de Mccabe fue usado

como una medida subjetiva de severidad, valorado por el revisor especializado en enfermedades infecciosas al momento de la revisión de cada reporte de caso, este puntaje clasifica los pacientes de acuerdo a la expectativa esperada de muerte según su complejidad al inicio y ha sido usado ampliamente en enfermedades infecciosas (56). El número de comorbilidades fue empleado como una variable aproximada de complejidad del paciente, para ello se recolectó el índice de Charlson de cada paciente acorde con las comorbilidades presentes (**Anexo 9**) (57).

### **Desenlace y periodo de observación**

Existen varios desenlaces de interés en estudios de pronóstico como el presente reportados en la literatura, entre los que se encuentran la mortalidad global, la mortalidad atribuible a la bacteremia, la presencia de complicaciones al seguimiento, el tiempo a la resolución de la bacteremia y la estancia hospitalaria (34). De acuerdo con la pregunta planteada el desenlace de interés del presente estudio fue el tiempo a la muerte durante la hospitalización. Para garantizar consistencia con la literatura publicada este desenlace se definió como **mortalidad a 30 días** de seguimiento posterior al inicio de la bacteremia. El inicio de bacteremia se definió de acuerdo con lo publicado por Carmeli y colaboradores como la fecha en la que se tomó el hemocultivo en el cual se realiza el diagnóstico de la infección (58), siempre que este hemocultivo fuera el primero de la hospitalización en el que se detecta el microorganismo de interés. De esta forma el periodo de observación de cada caso estaba entre el día del diagnóstico microbiológico (día 0) y el día 30 de seguimiento. Las censuras fueron definidas como todo paciente en los cuales no se observará el desenlace de interés durante este periodo de seguimiento.

### **Sistematización de la información**

Un revisor ingresó de forma semiautomática la información de cada formato de reporte de caso usando un sistema de captura digital Teleform®, con un escáner de alta velocidad. Se realizó una verificación de campos con información discordante previo usando estadística descriptiva básica y revisión de valores atípicos. El administrador de los datos estuvo a cargo de resolver las inconsistencias y aclarar información que a su juicio fuera recuperable. Una vez agotada la búsqueda de información y entrada correctamente la información disponible, se declaró cerrado el formato.

Se generaron dos copias de seguridad de la base de datos. El acceso a la información estuvo restringido solo a miembros autorizados del equipo investigador. De igual forma, los formatos de recolección y captura de información se guardaron en un sitio seguro. Todas las formas disponían de códigos de identificación comunes con tres caracteres que describen las iniciales del paciente y números consecutivos que permitieran la identificación del paciente y de la institución.

Se realizó un control de calidad al equipo de recolección de información con un reentrenamiento y evaluación a la mitad del periodo de recolección. La auditoría de los datos estuvo a cargo de un investigador (JSC) y uno de los auditores médicos (LBG), quien realizó las siguientes actividades:

- ✓ Auditoría del proceso de captura de datos en tres muestras secuenciales de 10 historias clínicas en tres momentos de la fase de captura de información (2, 4, 6 meses).
- ✓ Visitas asistidas, dos con cada uno de los integrantes durante el trabajo de campo.
- ✓ Verificación de inconsistencias entre los registros físicos y electrónicos para la totalidad de los registros.
- ✓ Verificación de inconsistencias en las copias de la captura electrónica de información, de acuerdo a lo previamente descrito.

## 5.7 Análisis estadístico

El análisis de la información recolectada está dividido en cuatro componentes:

Análisis descriptivo de la población del estudio, descripción de características clínicas generales y comparación de los grupos según la exposición. Se emplearon medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas y medidas de tendencia central (promedios, medianas) y dispersión (desviación estándar y rangos) en variables cuantitativas de acuerdo con la naturaleza de la información.

Se realizaron análisis bivariados para factores de riesgo (antecedentes y características clínicas) asociados con la resistencia a metilina, el cual se resume en los resultados

pero no hace parte de los objetivos del presente trabajo. Para las comparaciones de este análisis de riesgo se usaron la prueba de McNemarentre variables categóricas. La comparación entre variables continuas se estableció mediante las pruebas T de Student emparejada o de Wilcoxon según distribución. Se emplearon pruebas para datos emparejados acorde con la selección institucional del grupo no expuesto en el mismo hospital de origen de los expuestos.

Se describió el tiempo al evento de cada variable calculando la mediana de supervivencia para las variables categóricas. Se establecieron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-meier para cada categoría y se representaron gráficamente. Se compararon las curvas de supervivencia entre las categorías de las variables cualitativas con la prueba del rango logarítmico. Variables cuantitativas continuas como la edad fueron centradas en la media para lograr un punto cero natural(59).

Se realizó un análisis multivariado empleando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar factores pronósticos de la mortalidad hospitalaria (**mortalidad a 30 días**). Para este análisis de tiempo al evento se consideró como día cero el de inicio de la bacteriemia (definido como el día de la toma del cultivo positivo para el germen a partir del cual se hace el diagnóstico) y el evento la muerte durante la hospitalización si esta se presentaba en los primeros 30 días de seguimiento para cada paciente. Se consideran censuras los pacientes que resuelvan el episodio de bacteriemia sin presentar el desenlace y truncamientos a la derecha los pacientes que no presentan el desenlace durante el periodo de observación.

Para la construcción del modelo se realizaron inicialmente análisis bivariados con modelos de riesgos proporcionales de Cox para todos aquellos predictores que mostraran diferencias significativas en la comparación de curvas de supervivencia. Se estimó la correlación entre variables con una matriz de coeficientes de correlación, para evaluar variables que se acercaran a la medición del mismo constructo y que pudieran representar un problema con su inclusión simultanea, este concepto se complementó con el concepto de expertos en el tema sobre la importancia de la variable en el modelo. Del grupo original se retiraron variables de pronóstico que representaran un mismo grupo de datos, que pudieran tener una amplia relación en lo que intentaban medir y aquellas que tuvieran coeficientes no significativos. Todas las variables

significativas restantes fueron incorporadas en un modelo completo, mediante una aproximación paso a paso hacia atrás (*backwardstepwise*) se construyeron dos modelos de riesgo proporcionales de Cox, el primero forzando la inclusión de Oxacilina como predictor a pesar de su no significancia y uno que solo contenía los predictores que resultaron significativos en cada etapa. Se compararon los modelos finales ante la diferencia en la variable resistencia a la oxacilina para determinar la importancia de esta variable en el modelo final y su aporte en la variabilidad no explicada del modelo, esta comparación se realizó empleando una prueba de verosimilitud parcial, el ordenamiento de las observaciones para los tiempos atados (*tied times*) se resolvió por la aproximación marginal exacta de Breslow que viene por defecto en STATA.

Se evaluaron los siguientes supuestos y consideraciones del modelo final:

- ✓ **Proporcionalidad de los riesgos.** Para cada variable en el modelo final y para la resistencia a meticilina se evaluó el supuesto de proporcionalidad de forma gráfica mediante: a) la observación de funciones de supervivencia no entrecruzadas (*Kaplan-Meier plots*); b) mediante la elaboración de gráficos LML (*log-log plots*) en busca de gráficos paralelos; c) mediante la ausencia de pendiente en los gráficos de residuos parciales (*Schoenfeld residuals PH test*); d) mediante la ausencia de correlación en los gráficos de residuos de Martingale (*Martingale residual plots*), e) mediante el paralelismo entre los gráficos de las probabilidades de supervivencia y f) evaluando interacción con el tiempo de las covariables incluidas (*time interaction test*).
- ✓ **Independencia entre las observaciones.** Debido al sistema de emparejamiento empleado para la selección del grupo no expuesto (Bacteremia SASM) utilizando un mecanismo aleatorio con casos de la misma institución de procedencia del grupo expuesto (Bacteremia SARM), se consideró necesario evaluar la correlación intragrupos derivada de características institucionales compartidas que puedan afectar la estimación de los coeficientes. Para evaluar la importancia de esta amenaza a la independencia entre observaciones se realizó un modelamiento de Cox con un componente de fragilidad compartida para evaluar este supuesto.

- ✓ **Covariables dependientes del tiempo.** La función de riesgo de las covariables puede variar en el tiempo y consecuentemente comprometer el supuesto de proporcionalidad sustenta la evaluación de interacción entre las variables del modelo final y el tiempo. Estas covariables denominadas dependientes del tiempo fueron evaluadas. En caso de la existencia de variables de este tipo se ajustaron por una función de variación en el tiempo mediante un modelo de Cox para controlar su efecto sobre las estimaciones.
- ✓ **Ajuste global del modelo.** mediante los residuos de Cox-Snell se evalúa la adecuación del modelo final a los datos observados. A pesar de ser este un modelo orientado a determinar variables relacionadas con el pronóstico de este grupo de pacientes en contraste con lo que podría ser un modelo de predicción, se realizó una aproximación a la adecuación del modelo.
- ✓ **Otras consideraciones:** Se evaluó el efecto de observaciones extremas o influyentes y la linealidad de las covariables cuantitativas en el modelo final.

Se evaluaron las implicaciones de la diferencia entre el tamaño de muestra proyectado y el factible conseguido por el estudio en el ajuste de covariables y el modelo de Cox de acuerdo con herramientas de cálculo de poder estadístico del modelo y muestra final.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en Stata versión 11.0 licenciada para el Grupo de investigación en enfermedades infecciosas de la Universidad Nacional de Colombia. La captura electrónica se realizó con el software Teleform versión 10.2, licenciada de la Universidad Nacional de Colombia. Como referencia para el análisis de supervivencia en Stata se emplearon principalmente las recomendaciones de Cleves y colaboradores (60), así como otras guías de trabajo disponibles en internet. Todas las pruebas estadísticas fueron consideradas significativas a un valor  $p < 0,05$  y los intervalos de confianza, cuando fueron reportados, a un nivel de confianza de 95%.



## 6. Resultados

Durante los años 2006, 2007, y 2008 fueron reportados en el sistema Distrital de vigilancia 845 pacientes con aislamientos de *Staphylococcus aureus* en sangre relacionados con la atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI). De estos aislamientos, 372 cumplieron los criterios de edad, definición clínica de la bacteremia, relación con la UCI, origen, ausencia de confección y de explicación alternativa, disponibilidad de información y emparejamiento con un aislamiento de la misma institución.

Procedentes de 41 unidades de cuidado intensivo (médicas, quirúrgicas, coronarias, quemados y cuidado intermedio) de 16 hospitales de alta complejidad de la ciudad (Tabla 1), 186 pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y 186 pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) fueron incluidos en el estudio.

La **mortalidad global observada durante la hospitalización** fue mayor en los pacientes con bacteremia por germen resistente, con 106 (57%) casos para SARM en comparación con 88 (47.3%) casos para SASM. La mediana de estancia posterior a la bacteremia en días fue ligeramente superior para SARM con 14 días y un rango de 0 a 169 días, en comparación con SASM con una mediana en 12 días y un rango de 0 a 196 días. Cuando se analiza la **mortalidad al día 30 de seguimiento** posterior al inicio de la bacteremia se observa consistentemente una mortalidad superior en las bacteremias causadas por SARM 99 (53.2%) casos en comparación con 76 (40.9%) casos para SASM.

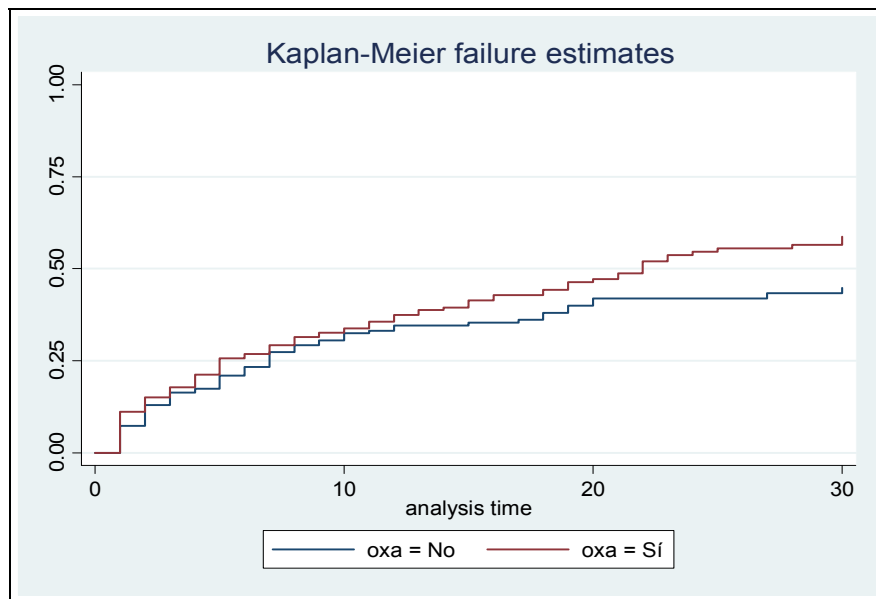
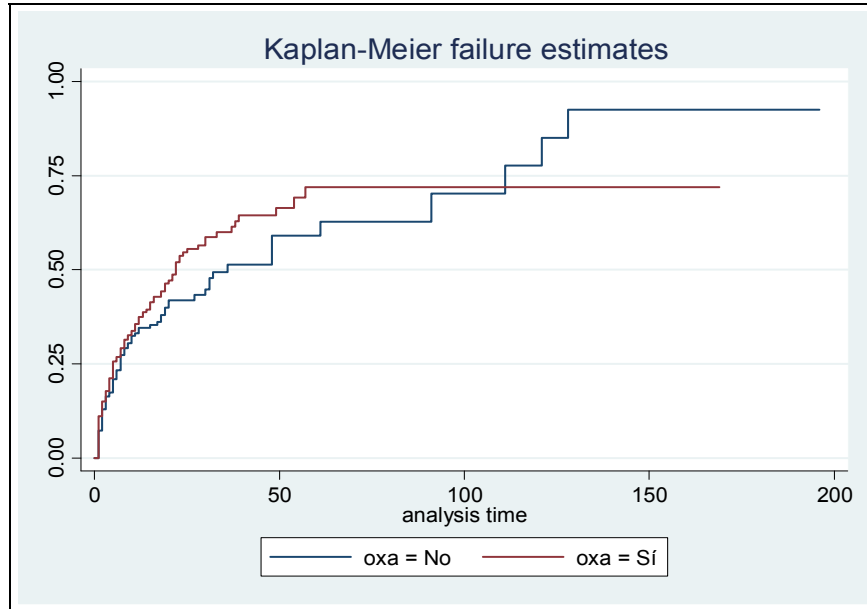
En la figura 5 se representa la función de fallos para los dos desenlaces calculada por el método de Kaplan-Meier. En el recuadro superior el comportamiento de los eventos para

la mortalidad durante la hospitalización muestra una mayor mortalidad en los pacientes con bacteremia SARM. Estas funciones se entrecruzan arriba del día 100 de observación, después del cual se presentaron únicamente 6 eventos de interés. El comportamiento observado, el bajo número de sujetos bajo observación y la dificultad de relacionar el desenlace con el evento original en largos periodos de seguimiento llevó a proponer el uso de la mortalidad al día 30 de seguimiento postbacteremia como el desenlace apropiado, esta decisión es consistente con lo reportado en la literatura. El comportamiento de las funciones de fallo para los primeros 30 días posterior al inicio de la bacteremia, muestra una mortalidad mayor en pacientes con bacteremia por microorganismo resistente lo cual se hace evidente a partir del día 12 de seguimiento en los pacientes de la cohorte.

Los casos de bacteremia atendidos correspondían a infecciones del torrente sanguíneo adquiridas durante la hospitalización, en su mayoría a pacientes del régimen contributivo (51.9%), seguido de subsidiado (29.8%) y vinculados (12.4%), una baja proporción de aseguramiento privado y seguros de accidentes fueron incluidos. De los pacientes atendidos, 221 (59.4%) correspondían a hombres, siendo ligeramente mayor la resistencia a metilicina en este sexo.

En la tabla 3 se resumen algunas características generales de la población de acuerdo con su exposición a bacteremias por SARM y SASM. Llama la atención la relación entre la presencia de bacteremia por germen resistente y el origen nosocomial de la bacteremia, los antecedentes hospitalarios en el último año, la presencia de comorbilidades, la exposición a antibiótico o dispositivos invasivos y una mayor estancia en el hospital. Referente al origen de las bacteremias en 30.4% de los casos la fuente no pudo ser identificada. Para las bacteremias en las cuales el foco fue identificado, este se asoció en orden de importancia con dispositivos vasculares (139 casos), tracto respiratorio (56 casos), infección de piel y tejidos blandos (22 casos) y infección de sitio quirúrgico (12 casos), otras localizaciones presentaron muy bajas frecuencias.

**Figura 5. Función de fallos por el método de Kaplan-Meier**



Arriba función de fallos del desenlace mortalidad global durante la hospitalización. Abajo la función de fallos del desenlace mortalidad al día 30 de seguimiento.

Este trabajo no realiza un análisis de factores de riesgo asociados con la emergencia de resistencia a meticilina, esta pregunta es de interés para otros sub-análisis de la

información recolectada. Para este trabajo se presenta exclusivamente la información relacionada con análisis de factores pronósticos, con excepción de la información que se resume en la siguiente tabla:

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con bacteremia según resistencia a la metilina**

Características <sup>a</sup>	SASM (n=186)	SARM (n=186)	Total	Valor $p^b$
Edad en años cumplidos <sup>c</sup>	58.5 (19.7)	58.3 (19.3)	58.4 (19.5)	0.925
Sexo (Hombre)	105 (56.4)	116 (62.4)	221 (59.4)	0.008
Bacteremia de origen nosocomial	148 (79.6)	158 (85.0)	306 (82.3)	<0.001
Inmunosupresión	85 (45.7)	94 (50.5)	179 (48.1)	0.599
Cirugía previa	73 (39.2)	125 (67.9)	198 (53.5)	0.223
Hospitalización en el último año	88 (69.8)	105 (76.1)	193 (73.1)	<0.001
Exposición previa a antibiótico	44 (24.0)	130 (70.6)	174 (47.4)	0.312
Uso de dispositivos invasivos previos	158 (85.0)	176 (95.1)	334 (90.0)	<0.001
Días previos a la bacteremia <sup>c</sup>	6.7 (7.6)	17.8 (20.9)	12.2 (16.6)	<0.001
Charlson score >3	122 (65.6)	129 (64.0)	241 (64.8)	<0.001
Lugar de adquisición de la bacteremia				
Adquirida en la comunidad <sup>d</sup>	36 (19.3)	13 (7)	49 (13.2)	
Remitida de otra institución	26 (14)	26 (14)	52 (14)	
Adquirida durante hospitalización fuera de la UCI	34 (18.3)	42 (22.6)	77 (20.7)	
Adquirida durante hospitalización en la UCI	90 (48.4)	105 (56.4)	194 (52.1)	
Origen de la bacteremia				
Catéter venoso/central	67 (50.7)	72 (56.7)	139 (53.6)	
Tracto respiratorio	32 (24.2)	24 (18.9)	56 (21.6)	
Sitio quirúrgico	4 (3)	8 (6.3)	12 (4.6)	
Piel y tejidos blandos	12 (9.1)	10 (7.9)	22 (8.5)	
Desconocido	54 (29)	59 (31.7)	113 (30.4)	

<sup>a</sup> Las variables presentadas en la tabla corresponden a información emparejada, en algunas variables no fue posible recolectar la información para las 372 observaciones, cuando estuvieron presentes, las pérdidas de información no superaron el 20%. <sup>b</sup> Las pruebas de hipótesis de la tabla se realizaron con estadísticos para datos emparejados (McNemar test y T de Student pareada). <sup>c</sup> Variable continua en la que se empleó la T de Student pareada. <sup>d</sup> Para definir el origen comunitario el clínico revisor tuvo en cuenta el criterio de tiempo y origen de la infección.

En la tabla 4 se resumen algunas medianas de supervivencia para variables de interés pronóstico. Estas medidas de tendencia central para los datos de tiempo al evento se resumen sobre la distribución de tiempos durante toda la estancia hospitalaria debido a que el truncamiento a 30 días afecta los aspectos computacionales de su estimación.

**Tabal 4. Mediana de supervivencia durante la hospitalización según variables de interés pronóstico**

Tipo de variable	Variable	n	Mediana de supervivencia <sup>a</sup>
Relacionadas con la bacteremia	Bacteremia con foco		
	Si	250	27
	No	109	30
	Bacteremia nosocomial		
	Si	298	30
	No	61	12
	Bacteremia asociada a catéter		
	Si	164	48
	No	173	18
	Antecedente de cirugía <sup>b</sup>		
	Si	193	33
	No	164	21
	Hospitalización previa <sup>b</sup>		
	Si	188	32
No	70	31	
Relacionadas con la severidad de la enfermedad	Resistencia a metilicina		
	SARM	180	22
	SASM	179	36
	Puntaje APACHE II <sup>c</sup>		
	<10	61	91
	10 a 19	154	33
	>20	99	18
	Falla orgánica múltiple		
	Si	157	8
	No	182	57
	Requerimiento inotrópico		
	Si	215	12
	No	131	111
	Severidad (McCabe) <sup>c</sup>		
Rápidamente fatal	20	18	
Últimamente fatal	145	22	

	No fatal	193	48
<b>Relacionadas con antecedentes del paciente</b>	Sepsis severa		
	Si	252	15
	No	103	111
	Shock séptico		
	Si	190	10
	No	159	111
	Inmunocompromiso <sup>b</sup>		
	Si	174	23
	No	185	31
	Sexo		
	Masculino	215	33
	Femenino	144	18
	Creatinina al inicio de bacteremia		
	<1.2mg/Dl	197	37
>1.21mg/Dl	138	13	
Edad			
15-64 años	203	48	
> 65 años	156	15	
<b>Relacionadas con el manejo de la bacteremia<sup>d</sup></b>	Se realiza cambio antibiótico		
	Si	159	48
	No	176	19
	Foco erradicado		
	Si	151	32
	No	201	21
	Terapia inicial apropiada		
	Si	242	33
No	98	15	

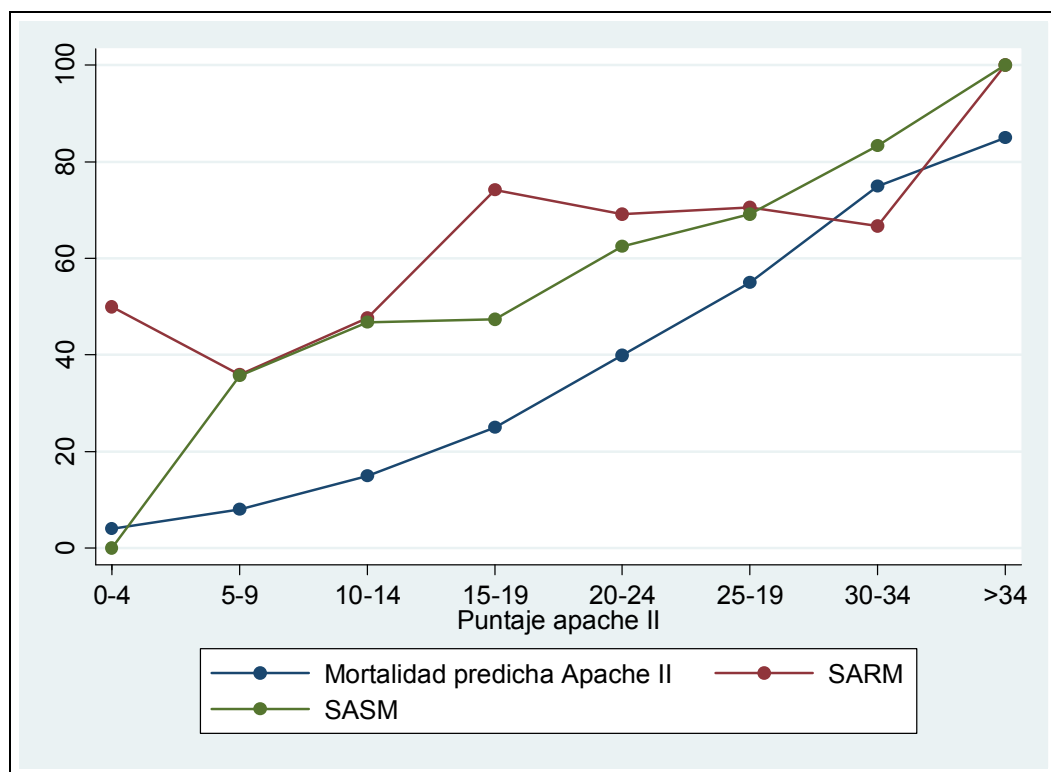
<sup>a</sup>Mediana de supervivencia corresponde al tiempo en días en el cual se encontraban vivos el 50% de los pacientes del grupo de referencia. <sup>b</sup> Estas variables corresponden más a factores asociados con la presencia de SARM o antecedentes del paciente que factores pronósticos potenciales. <sup>c</sup>Los índices de severidad fueron medidos en las 24 horas siguientes al inicio de la bacteremia. <sup>d</sup> Este manejo corresponde al instaurado en cada centro y por cada equipo tratante.

Como se observa en la tabla el origen nosocomial de la bacteremia, el sexo, la edad y el nivel basal de creatinina son características que debían ser abordadas en el análisis. La severidad del cuadro clínico al inicio de la infección, la presencia de shock y requerimiento consecuente de inotropía, la sepsis severa que compromete funcionalmente otros órganos y sistemas son factores que muestran una reducción en el tiempo de supervivencia. La respuesta clínica a estos eventos con erradicación del foco

de infección cuando este fuera erradicable, modificación del esquema antibiótico o la presencia de un esquema de tratamiento apropiado desde el inicio parecen ser factores que protegerían al paciente.

Particular atención a la severidad de los pacientes y su cuadro clínico al inicio de la infección se prestó durante el estudio.

**Figura 6. Mortalidad predicha por APACHE**



En la figura 6 se esquematiza la mortalidad observada según grupos por severidad en el puntaje APACHE II al inicio de la bacteremia, en pacientes con bacteremia SARM (*Línea roja*) y bacteremia SASM (*Línea verde*) y se contrasta con la mortalidad global esperada por APACHE según la información de referencia de la literatura (*Línea azul*) (55). En los extremos de las distribuciones es necesario resaltar el bajo número de observaciones lo que puede afectar la precisión. Se observa en general un comportamiento incremental en el porcentaje de mortalidad según el puntaje de APACHE, lo que concuerda con la naturaleza de la escala. Se evidencia una mortalidad superior en ambos grupos de

exposición, en comparación con la mortalidad estándar de una población de pacientes críticamente enfermos. No obstante no son claras las diferencias en el comportamiento de la mortalidad según grupo de puntaje en la escala APACHE II para las bacteriemias con germen resistente o sensible. Este comportamiento afecta el rendimiento del puntaje de severidad en la predicción del riesgo según la exposición en los modelos posteriores.

### **Supervivencia según resistencia a metilina**

Definiendo como día cero la fecha de toma del hemocultivo que llevó al diagnóstico microbiológico de la bacteremia y fin del periodo de seguimiento se condujeron análisis de supervivencia que incluyeron la representación de funciones de supervivencia, estadísticas descriptivas de tiempo al evento, análisis bivariado y multivariado de la mortalidad al día 30.

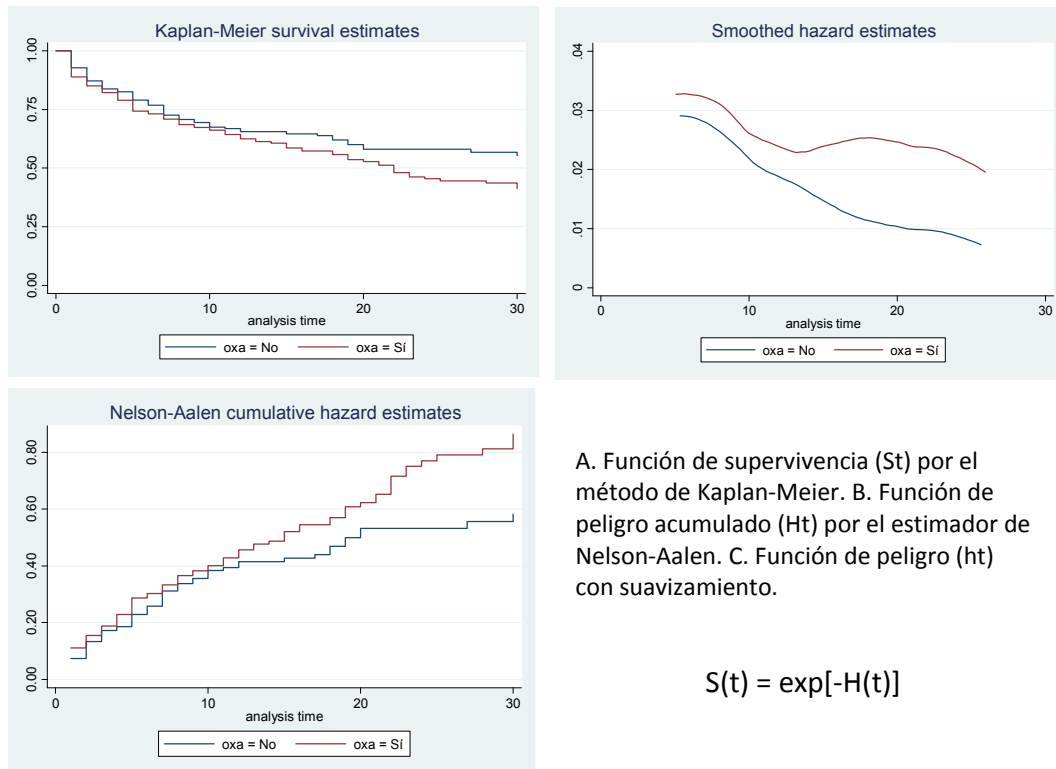
Del total de sujetos en observación, 13 pacientes presentaron eventos antes de las primeras 24 horas de seguimiento (*Censuras a la izquierda*), 77 pacientes superaron la ventana de observación del día 30 de seguimiento (*Censura a la derecha*), de los cuales 19 pacientes fallecieron durante la hospitalización (12 SASM vs. 7 SARM).

De los 175 eventos, solo pudo ser evaluado el grado de atribución de la muerte a la bacteremia en 146 (58). De estos decesos 53.1% fueron considerados como directamente derivados de la infección, 17.1% fueron considerados probablemente atribuibles y en 13,1% la relación del evento con la bacteremia fue considerada como indeterminable por el especialista en enfermedades infecciosas.

En la figura 7 se presentan la función de supervivencia estimada para los datos y su contraparte la función de peligro acumulado, que muestra una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con bacteremia causada por el germen resistente. La función de peligro de la figura muestra un comportamiento proporcional del riesgo en la primera mitad del periodo de observación, con un cambio en el comportamiento de este riesgo en el tiempo.



**Figura 7. Funciones de supervivencia y peligro según resistencia**

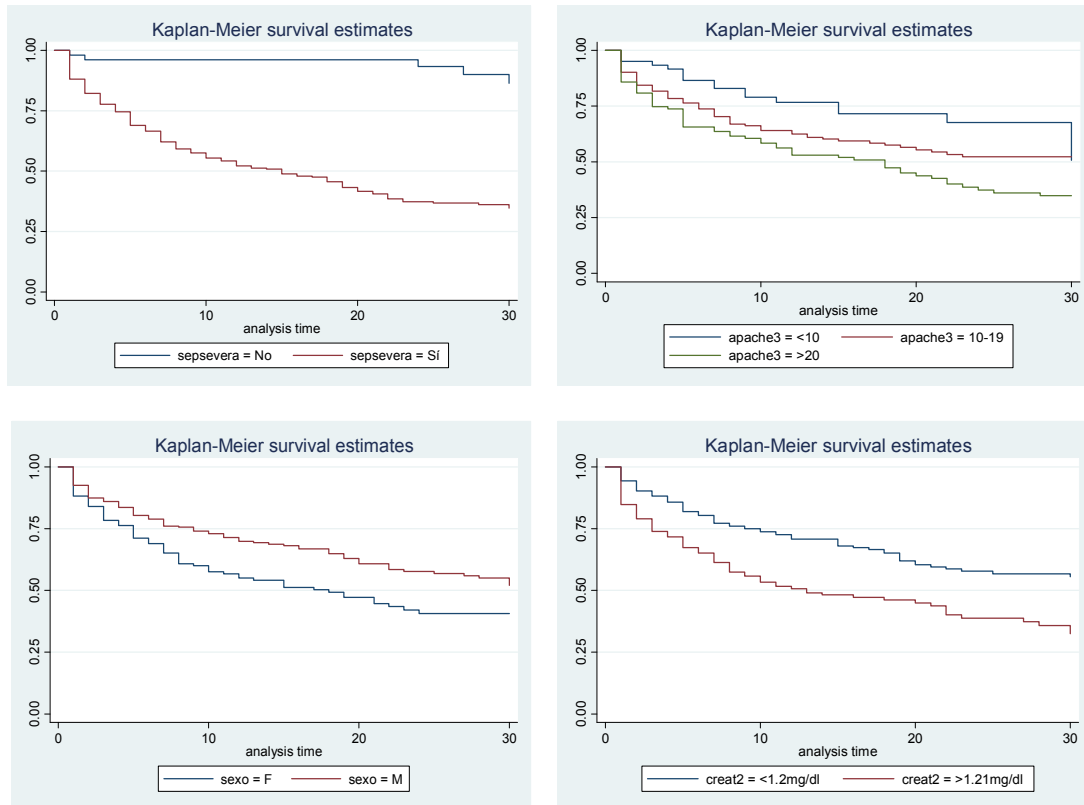


A. Función de supervivencia ( $S(t)$ ) por el método de Kaplan-Meier. B. Función de peligro acumulado ( $H(t)$ ) por el estimador de Nelson-Aalen. C. Función de peligro ( $h(t)$ ) con suavizamiento.

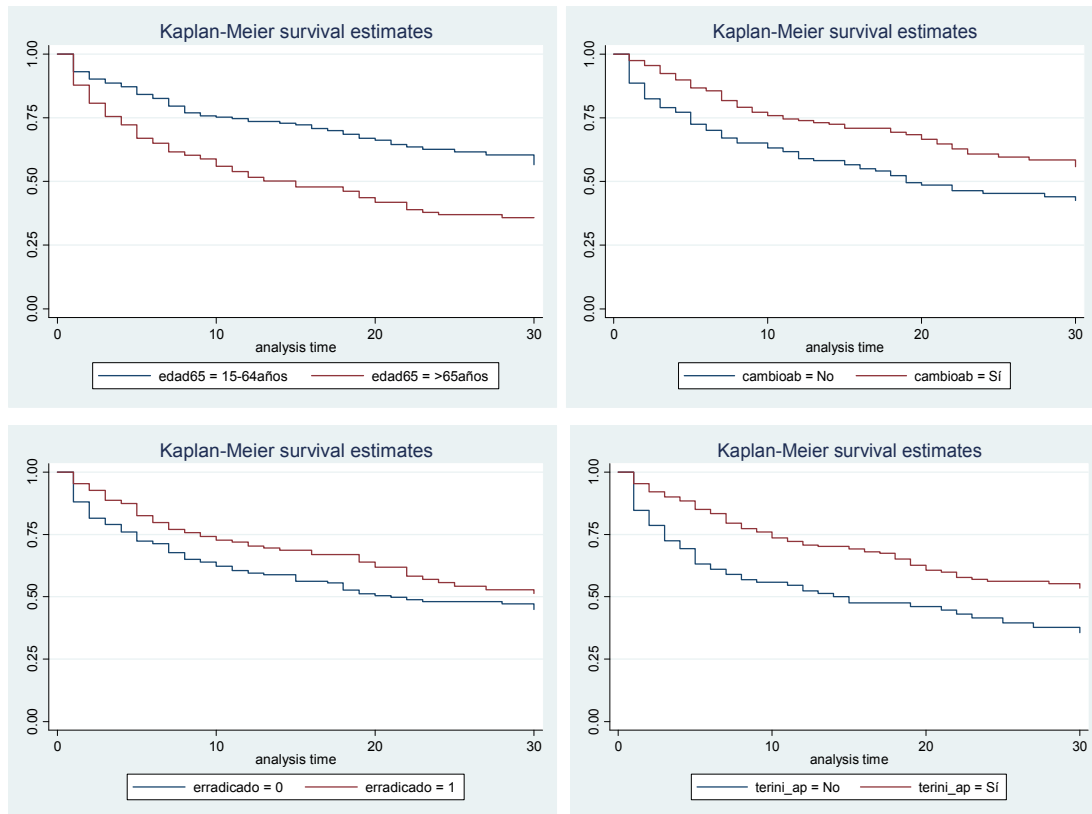
$$S(t) = \exp[-H(t)]$$

### Covariables

Se estimaron las funciones de supervivencia en la población de estudio para los grupos de cada covariable de interés (**Anexo 10**). En las figuras 8 y 9 se presentan algunas de las más importantes.

**Figura 8. Funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier**

Se aprecian de forma gráfica diferencias en la supervivencia de los pacientes ante la presencia de sepsis severa (sepsis con compromiso de dos o más órganos o sistemas), un puntaje de APACHE II mayor, el ser hombre, la presencia de creatinina superior al rango normal (1.2 mg/dL), la edad superior a 65 años, si reciben terapia antibiótica apropiada inicial o se realiza un cambio del mismo durante el seguimiento o si se logra erradicar el foco de infección.

**Figura 9. Funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier**

En la tabla 5 se resumen los valores  $p$  de la prueba de rango logarítmico para la comparación de las funciones de supervivencia de las distintas covariables. Se observan pruebas estadísticamente no significativas con una alfa de 5% para el antecedente de cirugía, la severidad valorada al inicio con el puntaje de McCabe y la erradicación del foco de infección, aunque este último en un nivel de significancia límite.

**Tabla 5. Prueba de rango logarítmico variables de pronóstico**

Variable	Log-Rank (p)
Resistencia a metilicina	0.084
Bacteremia nosocomial	0.021
Bacteremia asociada a catéter	<0.001
Antecedente de cirugía	<b>0.067</b>
Puntaje APACHE II	0.007
Falla orgánica múltiple	<0.001
Requerimiento inotrópico	<0.001
Severidad (McCabe)	<b>0.259</b>
Sepsis severa	<0.001
Shock séptico	<0.001
Sexo	0.006
Creatinina al inicio (>1.21 mg/dL)	<0.001
Edad (>65 años)	<0.001
Se realiza cambio antibiótico	0.003
Foco erradicado	<b>0.056</b>
Terapia inicial apropiada	<0.001

Tomando las variables que mostraron diferencias significativas en la comparación de funciones de supervivencia (Tabla 5), se realizó un análisis bivariado de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la significancia de cada factor pronóstico.

Producto de una aproximación paso a paso hacia atrás (*backwardstepwise*) se construyeron dos modelos de riesgo proporcionales de Cox, el primero forzando la inclusión de Oxacilina como predictor a pesar de su no significancia (M1) y uno que solo contenía los predictores que resultaron significativos en cada etapa (M2).

Planteamiento general construcción del modelo (exclusiones fx riesgo, correlaciones). Las estimaciones de riesgo para cada variable (*Hazard ratios*) para los análisis bivariado y multivariado se resumen en la tabla 6.

**Tabla 6. Análisis bivariado y multivariados modelo de riesgo proporcionales de Cox**

Variable	Cox		
	HR crudo (Bivariado)	HR ajustado <sup>a</sup> (M1)	HR ajustado <sup>b</sup> (M2)
Resistencia a meticilina	<b>1.31 (0.96-1.79)</b>	<b>0.90 (0.62-1.30)</b>	
Bacteremia nosocomial	0.65 (0.44-0.95)		
Bacteremia asociada a catéter	0.57 (0.41-0.79)		
Puntaje APACHE II <sup>c</sup>	1.04 (1.02-1.07)		
Falla orgánica múltiple <sup>d</sup>	6.03 (4.09-8.90)		
Requerimiento inotrópico <sup>d</sup>	5.22 (3.26-8.36)	2.58 (1.48-4.51)	2.63 (1.51-4.58)
Sepsis severa <sup>d</sup>	10.7 (5.02-22.83)	6.19 (2.16-17.78)	6.05 (2.11-17.33)
Shock séptico <sup>d</sup>	5.74 (3.74-8.82)		
Sexo	0.66 (0.48-0.90)	0.64 (0.45-0.91)	0.64 (0.45-0.90)
Creatinina al inicio (>1.21 mg/dL)	1.87 (1.36-2.57)	2.14 (1.50-3.06)	2.13 (1.49-3.04)
Edad (años) <sup>c</sup>	1.02 (1.01-1.03)	1.01 (1.00-1.02)	1.01 (1.00-1.02)
Se realiza cambio antibiótico	0.61 (0.44-0.85)	0.49 (0.34-0.71)	0.51 (0.36-0.72)
Foco erradicado	<b>0.74 (0.53-1.02)</b>		
Terapia inicial apropiada	0.56 (0.40-0.77)	0.50 (0.34-0.73)	0.52 (0.36-0.74)

<sup>a</sup> Coeficientes producto del análisis multivariado por riesgos proporcionales de Cox forzando la inclusión de la variable resistencia a oxacilina. <sup>b</sup> Modelo sin forzar inclusiones. <sup>c</sup> Variables trabajadas en análisis previos como cualitativas, se introducen en el modelo en su forma cuantitativa. La variable edad se introduce centrada en el promedio para lograr un cero natural en la interpretación. <sup>d</sup> Covariables correlacionadas de forma estadística y conceptual.

Resalta la ausencia de significancia estadística de la resistencia a meticilina desde el análisis bivariado HR = 1.31 [IC95% 0.96-1.79]. De igual forma la erradicación del foco de infección que se insinuaba como un factor protector de la mortalidad, carece de significancia estadística en esta primera etapa de análisis lo que lleva a su exclusión del modelo final HR = 0.74 [IC95% 0.96-1.79].

Para la construcción del modelo final se consideró la relación entre 4 variables de severidad de la bacteremia y la correlación entre las mismas (Tabla 7). Llama

especialmente la atención la alta correlación entre la presencia de shock y el requerimiento inotrópico ( $r = 0.88$ ), sepsis severa definida como la presencia de sepsis y la disfunción de dos o más órganos o sistemas incluye conceptualmente la disfunción orgánica y el shock, entendido como disfunción del sistema cardiovascular. Se considera que el uso de inotrópico como variable de respuesta en el manejo de la condición clínica guarda una correlación moderada con sepsis severa lo que no limita su inclusión simultánea. Por esta razón se incluyen ambos predictores en el modelo multivariado y se suprimen la presencia de shock y la falla multiorgánica.

**Tabla 7. Matriz de correlaciones variables de severidad de la bacteremia**

	Falla orgánica múltiple	Requerimiento inotrópico	Sepsis severa	Presencia de shock
Falla orgánica múltiple	1			
Requerimiento inotrópico	0.5988	1		
Sepsis severa	0.6137	0.6128	1	
Presencia de shock	0.6957	0.8766	0.7051	1

\* Los coeficientes de correlación se calcularon por el método de Pearson y Spearman, las diferencias no fueron importantes y se decide mostrar el abordaje paramétrico.

Aunque no se observan en ningún momento diferencias significativas en la mortalidad de los grupos según la resistencia del microorganismo causante de la bacteremia se forzó un modelo multivariado por el mismo mecanismo de construcción con la inclusión de la resistencia a meticilina. Se observa una reducción en la tendencia de riesgo demostrado por la variable siempre con intervalos no significativos. Para validar estadísticamente la exclusión de la variable resistencia a meticilina del modelo se diseñaron y compararon dos modelos de la forma:

**Modelo 1:**

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{(\beta_1 * Resistencia\ meticilina + \beta_2 * Inotropia + \beta_3 * Sepsis\ severa + \beta_4 * Sexo + \beta_5 * Creatinina + \beta_6 * Edad + \beta_7 * Cambio\ antibiótico + \beta_8 * Terapia\ apropiada)}$$

**Modelo 2:**

$$h(t) = \lambda_0(t) e^{(\beta_1 * Inotropia + \beta_2 * Sepsis\ severa + \beta_3 * Sexo + \beta_4 * Creatinina + \beta_5 * Edad + \beta_6 * Cambio\ antibiótico + \beta_7 * Terapia\ apropiada)}$$

A partir de la deviance estimada para cada modelo (Deviance =  $-2 * \log L$ ), se estimó mediante un test de verosimilitud (LRT = Deviance2-Deviance1), se contrastaron estos valores en una distribución chi cuadrado para una hipótesis nula de igualdad entre los modelos ( $p = 0.568$ ), el no rechazo de la misma lleva a aceptar que la inclusión de la variable oxacilina en el modelo 1, no explica significativamente variabilidad de los datos lo que descarta su inclusión en modelos posteriores. **Esto refuerza la no significancia de la variable resistencia a la meticilina** (*proxy* de resistencia a la oxacilina) **como factor de riesgo para la mortalidad de este grupo de pacientes** cuando se ajusta por otras variables de interés.

Entre las variables con significancia estadística en el modelo sin la variable resistencia se observan algunos factores que incrementan el riesgo de mortalidad al día 30 de la bacteremia: presencia de sepsis severa HR = 6.05 [IC95% 2.11-17.33], requerimiento inotrópico HR = 2.63 [IC95% 1.51-4.58], creatinina en sangre superior al límite normal al inicio de la bacteremia HR = 2.13 [IC95% 1.49-3.04], incremento en la edad HR = 1.01 [IC95% 1.00-1.02]. Se observan como factores protectores que reducen la velocidad de fallo el ser hombre HR = 0.64 [IC95% 0.45-0.90], el inicio temprano de la terapia antimicrobiana apropiada HR = 0.52 [IC95% 0.36-0.74], o la corrección de la misma durante el curso clínico de la infección HR = 0.51 [IC95% 0.36-0.72].

**Supuestos y validaciones del modelo**

Se evaluaron los supuestos de independencia entre las observaciones, proporcionalidad y linealidad. Se evaluó el papel de covariables dependientes de tiempo (no constantes) que podrían afectar la estimación. Adicionalmente se evaluó la bondad de ajuste del modelo final y la influencia de observaciones con valores extremos (*outliers*) o influyentes.

### **Independencia entre observaciones**

La selección del grupo no expuesto mediante un mecanismo de selección aleatoria entre los pacientes con bacteremia por SASM de la misma institución genera dudas sobre la independencia de las observaciones por una posible correlación entre los tiempos al evento. Por tal motivo se realizó la estimación de un rasgo denominado *fragilidad*, correspondiente que aproxima el efecto de grupo propio de pertenecer a la misma institución, compartiendo características del proceso de atención y otras variables no incluidas en el modelo. Para estimar la significancia de esta correlación se empleó un método que asume un efecto aleatorio (Modelo de Cox con fragilidad compartida), con una distribución teórica gama con media 1 y varianza  $\theta$ . Se observó test de verosimilitud una correlación no significativa ( $p = 0.5$ ) para la fragilidad relacionada con la institución de origen de los expuestos y no expuestos. Lo cual permite descartar un efecto de grupo y continuar empleando análisis convencionales.

### **Proporcionalidad**

La proporcionalidad de todas las covariables incluidas en el modelo final fue evaluada (Tabla 6). La proporcionalidad consiste en asumir que el riesgo de un evento en un grupo es un múltiplo constante del riesgo en otro grupo. Este supuesto es tal vez el más importante de cualquier modelo de riesgo proporcional, incluido el abordaje semiparamétrico de Cox debido a sus implicaciones en el poder del estudio y la posibilidad de error tipo II en las estimaciones de efecto(60).

Una primera forma de aproximar la proporcionalidad de los riesgos entre las categorías de cada variable son las funciones de supervivencia no cruzadas entre las categorías. En el anexo 10 se observan las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables de interés. Ninguna de la covariables presentó cruzamientos. Como se observa en la figura 5 para el caso de la variable resistencia a oxacilina se observan curvas para SARM y SASM cercanas en los primeros 12 días, no obstante no se observan cruzamientos.



La estimación de los residuos de Shoenfeld fue empleada para probar el supuesto de proporcionalidad mediante dos herramientas, los gráficos de residuos parciales de Shoenfeld y la prueba de proporcionalidad (Tabla 8). El cual muestra una prueba global negativa para el modelo y una condición de no proporcionalidad en la variable cambio de antibiótico durante el curso de la infección.

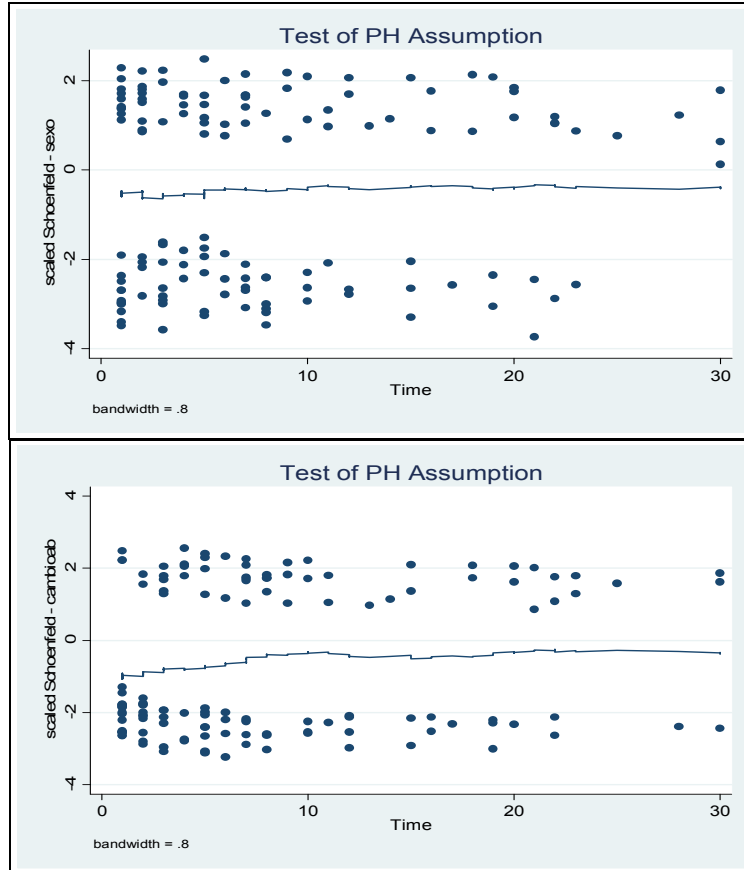
**Tabla 8. Test de proporcionalidad usando residuos de Shoenfeld**

Variable	rho	chi2	df	Prob>chi2
Requerimiento inotrópico	-0,15511	3.16	1	0.0752
Sepsis severa	0.03852	0.20	1	0.6572
Sexo	0,10507	1.49	1	0.2215
Creatinina al inicio (>1.21 mg/dL)	-0,07502	0.76	1	0.3832
Edad (años)	0,10343	1.64	1	0.1997
<b>Se realiza cambio antibiótico</b>	<b>0,18853</b>	<b>4.54</b>	<b>1</b>	<b>0.0332</b>
Terapia inicial apropiada	0,04181	0.23	1	0.6313
Prueba global		10.54	7	0.1598

\* Prueba realizada con el comando [estatphtest] de Stata

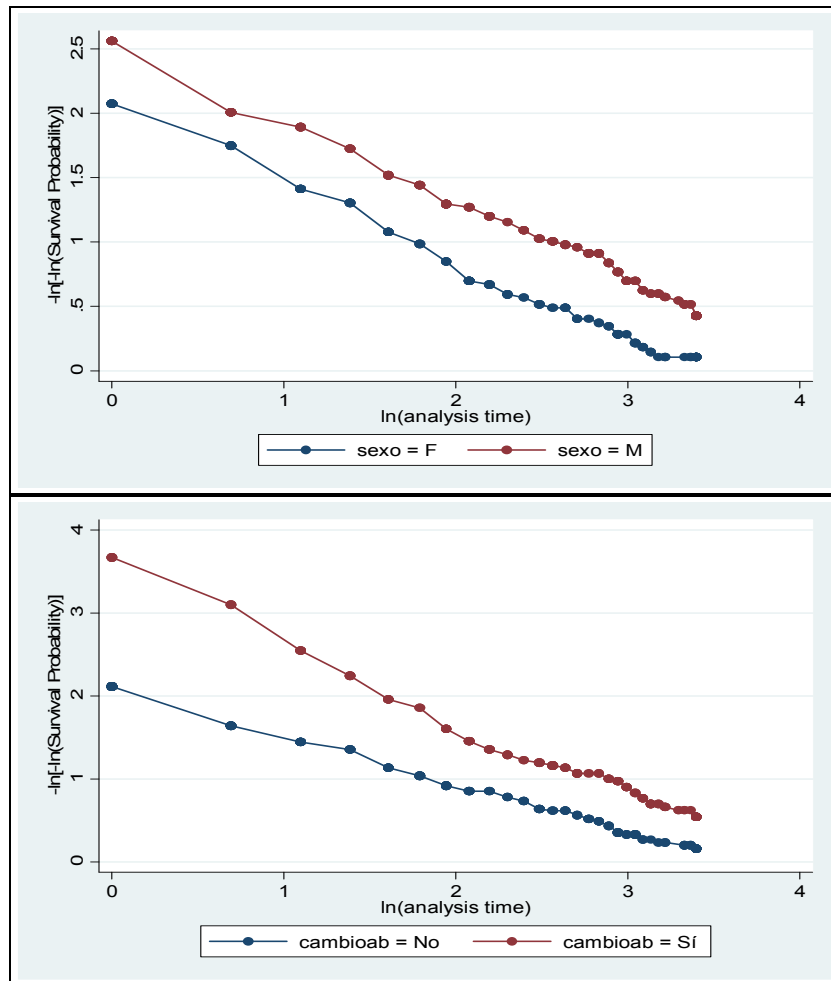
En el anexo 11 de pruebas de proporcionalidad se encuentran todos los gráficos para proporcionalidad con residuos parciales de Shoenfeld de todas las covariables. Esta representación grafica en el eje y de los residuos a escala de Shoenfeld y en el eje x el tiempo, asume una hipótesis nula de una pendiente cero (0). En la figura 10 se observa en la parte de arriba un gráfico sin pendiente (proporcionalidad adecuada) para la variable sexo. En contraste la variable cambio de antibiótico presenta unapendiente en el tiempo violando el supuesto de proporcionalidad de forma consistente con el resultado de la prueba de la tabla 8.

Figura 10. Gráfico de residuos de Schoenfeld para sexo y cambio de antibiótico



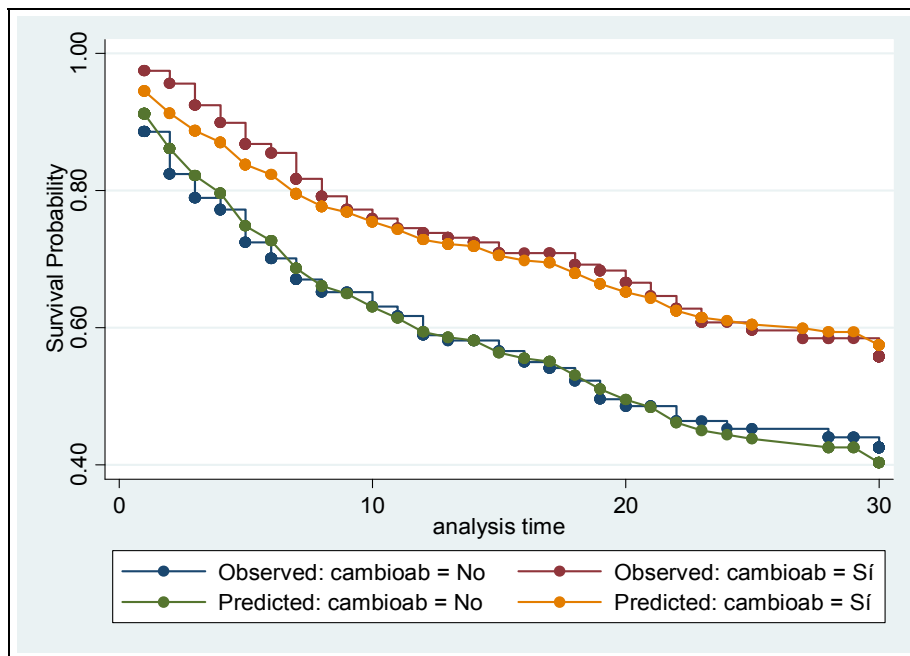
Los gráficos Log-Log (LML del inglés “log minus log”), constituyen otra prueba de proporcionalidad, en ellos se esquematiza en el eje y el logaritmo del logaritmo negativo de la supervivencia acumulada ( $\ln(-\ln)$ ) contra el tiempo o el logaritmo del tiempo en el eje x. Las variables que no violan el supuesto de proporcionalidad disponen de funciones paralelas (**Anexo 11**), esta prueba aplica solo para variables categóricas y no en el caso de variables continuas como la edad. La figura muestra un gráfico con funciones paralelas para la variable sexo y una tendencia converger en las funciones de la variable cambio de antibiótico, sin cruzamientos.

Figura 11. Gráfico Log-Log para sexo y cambio de antibiótico



Otra herramienta es el gráfico de probabilidades de supervivencia que compara las probabilidades predichas por el método de Kaplan-Meier con las observadas en el modelo de Cox que impone el supuesto de proporcionalidad. Líneas cercanas entre lo observado y lo predicho da cuenta de proporcionalidad. En el caso de esta prueba la variable cambio de antibiótico parece no violar el supuesto de proporcionalidad, aunque existe una leve separación en las curvas de los pacientes que reciben cambio de antibiótico (Figura 12).

**Figura 12. Comparación de funciones de supervivencia por Kaplan-Meier y Cox para la variable cambio de antibiótico**



Todas las pruebas de proporcionalidad indican que la variable cambio de antibiótico no cumple con el supuesto de proporcionalidad en el modelo. Se genera un término que determine la interacción entre la variable cambio de antibiótico y el tiempo (cambioab\* t\_postbact30), el cual al ser incluido en el modelo arroja un coeficiente estadísticamente significativo indicando que esta variable es dependiente de tiempo, es decir una variable en la cual el riesgo cambia con el tiempo(60). En la tabla 9 se presenta el modelo incluyendo el término de interacción con el tiempo de la variable cambio de antibiótico.

**Tabla 9. Modelo de Cox con covariable dependiente del tiempo**

Variable	HR ajustado M2	HR ajustado M2 tvc*
Requerimiento inotrópico	2.63 (1.51-4.58)	2.59 (1.49-4.50)
Sepsis severa	6.05 (2.11-17.33)	6.37 (2.22-18.24)
Sexo	0.64 (0.45-0.90)	0.64 (0.45-0.92)
Creatinina al inicio (>1.21 mg/dL)	2.13 (1.49-3.04)	2.15 (1.51-3.08)
Edad (años)	1.01 (1.00-1.02)	1.01 (1.00-1.02)
Se realiza cambio antibiótico	<b>0.51 (0.36-0.72)</b>	<b>0.33 (0.19-0.58)</b>
Terapia inicial apropiada	0.52 (0.36-0.74)	0.53 (0.37-0.76)
<b>Tvc*</b>		
Se realiza cambio antibiótico		<b>1.05 (1.00-1.10)</b>

\*tvc del inglés "Time-varying covariate"

La interpretación de los coeficientes cuando se incluyen covariables dependientes de tiempo con covariables fijas (no dependientes de tiempo) (61). Se observa un cambio en el coeficiente estimado para cambio de antibiótico, con incremento en su coeficiente como factor protector, lo que indica algún grado de subestimación del efecto para esta variable debido a su dependencia del tiempo. Usualmente los métodos para ajuste por TVC asumen que estas covariables son exógenas, es decir que pueden afectar el tiempo al evento, pero que el tiempo no las afecta. No existen métodos para manejar covariables endógenas (relación con el tiempo en ambos sentidos). Esta situación puede llevar a algún grado de mala especificación del modelo, razón por la cual se podría preferir el uso del modelo final (M2) sin ajuste de covariables, incluso a pesar de un cierto grado de subestimación del efecto de la covariable “cambio de antibiótico”.

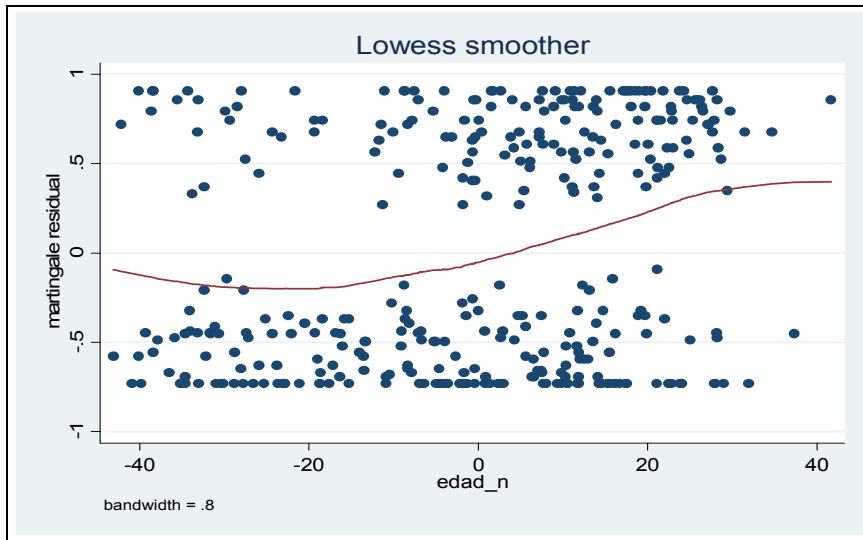
De otro lado no existen en Stata herramientas de validación de la bondad de ajuste del modelo en el caso de modelos proporcionales de Cox con covariables de tiempo. Sumando esta limitación computacional y el grado tolerable de mala especificación del modelo, que no afecta la dirección y significancia estadística de los coeficientes se decide dejar como modelo final el denominado M2 en la tabla 6 de la forma:

$$h(t) = h_0(t) e^{(\beta_1 * Inotropia + \beta_2 * Sepsis\ severa + \beta_3 * Sexo + \beta_4 * Creatinina + \beta_5 * Edad + \beta_6 * Cambio\ antibiótico + \beta_7 * Terapia\ apropiada)}$$

### Linealidad

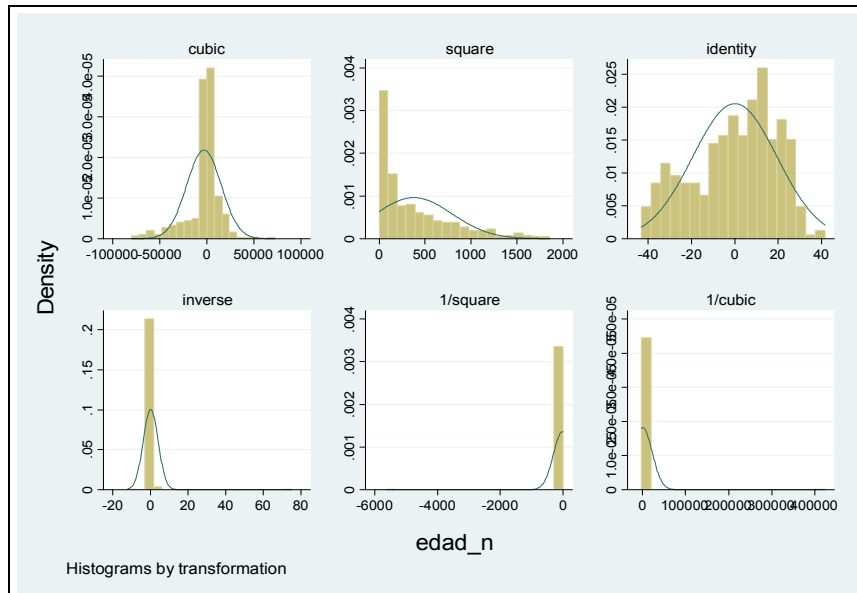
Una forma de evaluar la forma funcional apropiada de las covariables, en especial de aquellas con distribución continua como la edad es el uso de los residuos de *Martingale*, en la figura 13 se muestra la forma funcional que sugiere una no linealidad de la variable.

Figura 13. Forma funcional de la variable edad



Para determinar la necesidad de aplicar una transformación a esta variable para incorporarla al modelo se llevo a cabo un análisis de distintas transformaciones con los comandos ladder y gladder de Stata. Los resultados muestran que la mejor forma funcional de la variable es mantener la variable idéntica a su estado en el modelo (Figura 14).

Figura 14. Transformaciones para normalizar la variable edad\*

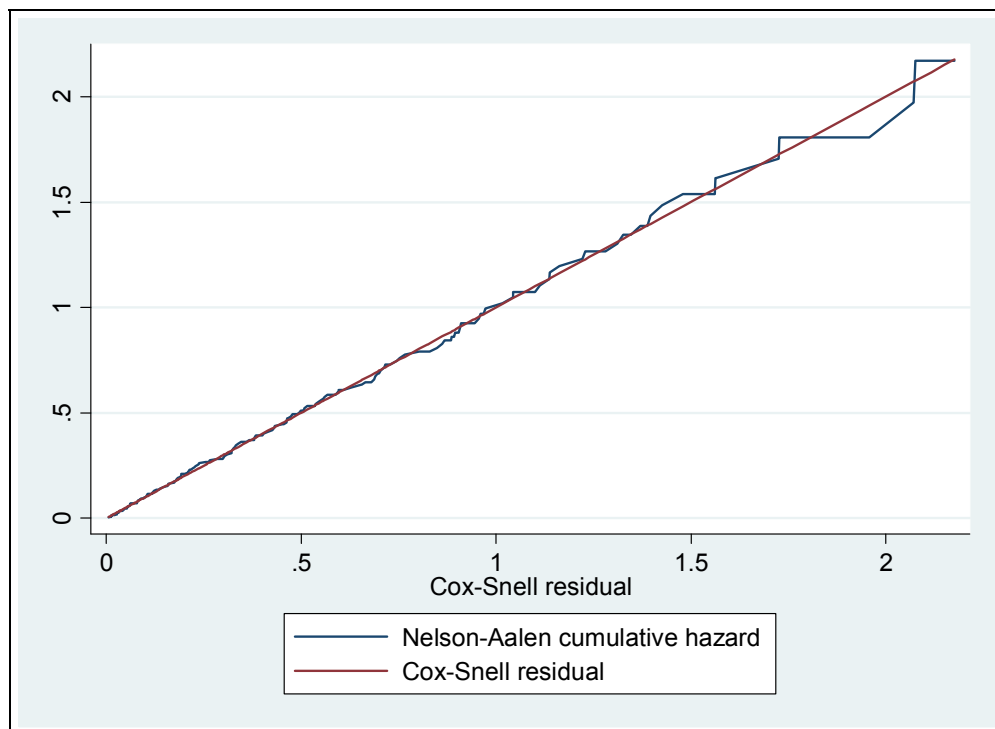


\* Dejar la variable en su forma actual es la situación que se aproxima mejor a una distribución normal.

### Bondad de ajuste del modelo

Para evaluar el ajuste global del modelo se usaron las predicciones de residuos de Cox-Snell, si el modelo se ajusta a los datos, los residuos deben tener una distribución exponencial estándar con una distribución de riesgo igual a 1 en cualquier tiempo, la cual está representada por una línea en ángulo de 45 grados en la gráfica. El ajuste de los residuos CS predichos a esta línea es un indicador de ajuste del modelo a los datos. En la figura 15 se esquematiza la bondad de ajuste del modelo, con un ajuste buen ajuste del modelo, la variabilidad en el cola derecha de la distribución de tiempo al evento es un rasgo esperado. Para resolver los tiempos emparejados del modelo en esta ocasión se uso la aproximación de Efron que tiene un buen rendimiento cuando existen limitaciones en el tamaño de muestra (62).

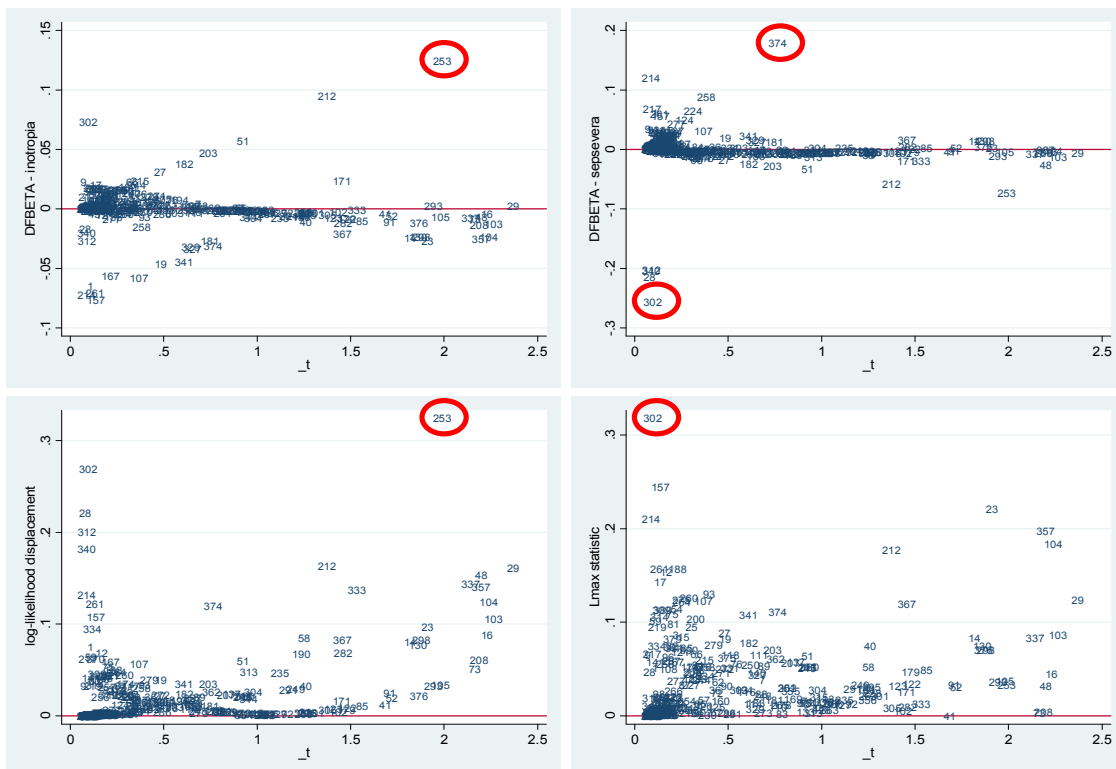
**Figura 15. Riesgo acumulado de los residuos Cox-Snell para el modelo**



### Observaciones extremas e influyentes

Empleando los DFBETAS para las covariable de interés, la probabilidad de desplazamiento y valores LMAX predichos para el modelo se identificaron valores influyentes en las estimaciones del modelo (**Anexo 12**). En la figura 16 se muestran gráficos seleccionados de los valores DFBETAS para las variables inotropia y sepsis severa y otras variables predichas que muestran de forma consistente un comportamiento atípico de las observaciones 253 y 302. Al analizar estas observaciones corresponden a dos mujeres jóvenes con creatinina elevada y terapia apropiada desde el inicio, una de ellas con infección por SARM y sepsis severa que no recibió inotropia y tuvo un desenlace favorable y el segundo caso bacteremia por SASM que requirió inotropia y falleció.

**Figura 16. Estimaciones influyentes**



DFBETAS para la variable inotropia (arriba izquierda), DFBETAS para la variable sepsis severa (arriba derecha), Probabilidad de desplazamiento (abajo izquierda), Valores LMAX (abajo derecha). Observaciones atípicas consistentes (253, 302).



En la tabla 10 se presenta la reestimación del modelo de riesgos proporcionales de Cox sin las observaciones influyentes. Se observa un cambio en la magnitud del efecto para el requerimiento de inotropia durante la atención y la sepsis severa, no obstante la dirección y significancia estadística de los estimadores permanecen iguales. Al estimar la bondad de ajuste del nuevo modelo se comporta igual que para el modelo con las observaciones incluyentes motivo por el cual se decide dejar como definitivo el modelo original M2.

**Tabla 10. Modelo de Cox sin observaciones influyentes**

<b>Variable</b>	<b>HR ajustado M2</b>	<b>HR ajustado* Sin "outliers"</b>
Requerimiento inotrópico	<b>2.63 (1.51-4.58)</b>	<b>2.22 (1.29-3.84)</b>
Sepsis severa	<b>6.05 (2.11-17.33)</b>	<b>8.96 (2.70-29.69)</b>
Sexo	0.64 (0.45-0.90)	0.63 (0.44-0.90)
Creatinina al inicio (>1.21 mg/dL)	2.13 (1.49-3.04)	2.16 (1.51-3.09)
Edad (años)	1.01 (1.00-1.02)	1.01 (1.00-1.02)
Se realiza cambio antibiótico	0.51 (0.36-0.72)	0.49 (0.35-0.71)
Terapia inicial apropiada	0.52 (0.36-0.74)	0.52 (0.36-0.74)

\* Modelo sin las observaciones 253 y 302.

En resumen el presente estudio muestra ausencia de efecto de la resistencia a meticilina como factor asociado con la mortalidad a 30 días de seguimiento postbacteremia. La presencia de sepsis severa (sepsis con compromiso de dos o más órganos/sistemas), el requerimiento de inotropia durante la hospitalización, el nivel de creatinina en sangre superior al límite normal al inicio de la bacteremia y el incremento de la edad aceleran la probabilidad de muerte. De otro lado el ser hombre, el inicio temprano de la terapia antimicrobiana apropiada o la corrección de la antibioticoterapia durante el curso clínico de la infección hacen que un paciente progrese menos rápido a desenlaces fatales. El factor con un efecto mayor es la presencia de sepsis severa, en pacientes que no han fallecido a un cierto tiempo, la presencia de sepsis severa incrementa seis veces la posibilidad de haber progresado en el siguiente punto en el tiempo en comparación con un paciente sin la condición.

**Tamaño de muestra**

Al emplear las 7 covariables de interés en el modelo, 297 observaciones relevantes, de estos 134 pacientes (45.1%) fallecieron durante el periodo de observación. Se estimó una correlación entre las variables del modelo de 0.4245. Se tiene un análisis del poder estadístico para la muestra que estima que para Hazard ratios de 0.5, 0.6, 1.1, 1.5 y 2, se dispone de un poder de 0.86, 0.61, 0.06, 0.43 y 0.86 respectivamente.

Respecto al poder estadístico para comparar curvas de supervivencia se tiene que para cada comparación con la prueba de rango logarítmico en las 7 covariables de interés el poder estadístico estaba arriba del 0.9 con los eventos observados.

De otro lado según Peduzzi y colaboradores con el número absoluto de eventos registrados se dispone de un tamaño muestral apropiado para analizar las 7 covariables incluidas en el modelo (36).

En resumen a pesar de no lograr el tamaño de estudio programado, se cuenta con el poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente importantes en factores de riesgo como la resistencia a metilina.

## 7. Discusión

El presente trabajo realiza una aproximación a la mortalidad hospitalaria causada por la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus* en infecciones del torrente en pacientes críticamente enfermos. La población estudiada muestra un riesgo incrementado de mortalidad global durante la hospitalización, independiente de la resistencia del microorganismo. No obstante la mayor mortalidad registrada en los pacientes con bacteremia por SARM, está relacionada con la atención clínica recibida, algunas características clínicas propias del paciente y del cuadro clínico y no a la resistencia del microorganismo en sí misma.

Esto contrasta con los resultados de estudios anteriores en unidades de cuidado intensivo (12, 16, 33, 44, 63), los resultados presentados no muestran un efecto independiente de los fenotipos de resistencia a la meticilina en la mortalidad de los pacientes. El efecto de otras variables podrían explicar los resultados. Una revisión de la literatura realizada por Castillo y colaboradores (37), muestra como con el paso del tiempo los estudios han reportado ausencia de efecto atribuible a la resistencia, debido a tamaños de muestra y estrategias de análisis adecuadas y la incorporación de variables con mayor capacidad explicativa como lo son la terapia antimicrobiana inicial apropiada (48), las alteraciones séricas de la creatinina previas a la bacteremia (40) y la disfunción orgánica o de algún sistema (46).

Los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se pueden clasificar en tres categorías: los relacionados con el microorganismo, los relacionados con la persona afectada y los relacionados con el proceso clínico de atención. Los factores relacionados con el microorganismo más allá de su fenotipo de resistencia no hacen parte del presente trabajo y constituyen una limitación relacionada con la naturaleza retrospectiva del estudio. En el medio ambiente hospitalario de la ciudad la resistencia a oxacilina está en promedio cerca del 40% (9) y

MRSA representa el 12% de los aislamientos en infecciones del torrente sanguíneo (23). El seguimiento molecular sugiere la emergencia de variedades de MRSA de origen comunitario como un agente causal de importancia (11, 28), en coexistencia con los fenotipos hospitalarios convencionales (22).

Entre las variables que en este trabajo tienen un efecto significativo en la mortalidad se encuentran en orden de importancia la presencia de sepsis con afectación de dos o más sistemas, la necesidad de soporte inotrópico, la creatinina en sangre elevada al inicio de la infección, el cambio de antibiótico durante el cuadro clínico, la instauración de la terapia apropiada desde el inicio, el sexo y la edad. Existe cierta controversia entre nuestros resultados y las diferencias de género en la mortalidad en la literatura publicada (47). Explicaciones plausibles al respecto podrían estar relacionadas con diferencias biológicas (hormonales), relacionadas con la infección y con el acceso oportuno al proceso de atención.

La importancia de la gravedad de la sepsis y el compromiso sistémico de la infección ha sido previamente demostrada (64). Por esta razón se dispuso de variables que aproximaran su medición en la población de interés como el puntaje APACHE II y el índice McCabe al inicio del cuadro clínico. La fuente de información para estas variables fue el proceso de atención recibido por los pacientes, esto representa una limitación para la calidad de las estimaciones y puede ser parte de la explicación de la no significancia de estos indicadores en los modelos multivariados. La naturaleza dinámica de estos índices demanda la estimación de su utilidad en estudios prospectivos. No obstante las validaciones bivariadas de ambos indicadores mostraron su capacidad para clasificar pacientes de acuerdo al riesgo (Figuras 6 y 8, Tabla 6).

Aunque no eran objeto del trabajo se presentan un análisis de factores relacionados con la presencia del germen resistente. Exposiciones previas a antibióticos, cirugía y al ambiente hospitalario son factores de riesgo para la emergencia de la resistencia. El antecedente de cirugía y la relación de la bacteremia con un acceso vascular, más allá de corresponder en la lógica causal a factores de riesgo para la resistencia, mostraron en los análisis bivariados una relación con la mortalidad. Estos factores funcionan como marcadores de la presencia de MRSA y ponen en alerta a los profesionales sanitarios mejorando las condiciones de atención, en especial la terapia antimicrobiana. De otro

lado la presencia de un acceso vascular como foco de infección constituye una situación favorable que facilita la erradicación. La erradicabilidad del foco no mostró un efecto independiente sobre la mortalidad, esto podría guardar relación con la forma como se clasificaron los focos de infección y la ausencia de información en una proporción importante de los casos.

La mortalidad a 30 días fue el escogido para los análisis de supervivencia como el desenlace de interés. Esto concuerda con lo reportado en la literatura (16, 17). Entre las limitaciones de esta selección están la pérdida de observaciones válidas en el análisis, el truncamiento a la derecha de los datos y la mayor orientación de este desenlace al interés clínico en contraposición con el interés en el impacto sobre los servicios de atención. No obstante la variabilidad observada y escasos tamaños de muestra a la derecha conllevan dificultades en la estimación de funciones de supervivencia por métodos proporcionales, de otro lado la posibilidad de atribuir desenlaces, incluso más allá de las primeras dos semanas es una consideración que favorece la escogencia de periodos de seguimiento limitados

Se procuró clasificar variables clínicas acorde con estándares aceptados como el tipo y fuente de infección (50, 54), la presencia de sepsis, shock y disfunción orgánica (53). Sin embargo la correcta clasificación de la información estaba supeditada a la información disponible en las fuentes primarias.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, lo que genera con cierta incertidumbre sesgos de información y selección importantes. Estrategias como la selección de instituciones que aplican ciertas definiciones de resistencia e infección de conocimiento Distrital, la captura de la información por profesionales médicos entrenados, el diseño de herramientas y la validación con expertos locales (comités de control de la infección) y un comité de revisión central, están orientados a mejorar la calidad de la información.

El balance entre la calidad de la información y la necesidad de una muestra imposible para pocas instituciones se resolvió a favor de incluir pacientes exclusivamente de la Unidad de Cuidados Intensivos donde la información de los pacientes es reconocida por una mayor calidad y donde suelen seguirse protocolos de diagnóstico y manejo con más frecuencia que en otros servicios. Una ventaja que puede favorecer el estudio es el grado

de estandarización que la ciudad ha avanzado en los procedimientos de vigilancia y control de la resistencia y la infección hospitalaria.

El presente trabajo pretende generar un modelo de asociación y no un modelo predictivo. Por este motivo privilegia el modelo de riesgos proporcionales de Cox como la herramienta más usada de análisis multivariada en tiempo el evento sobre análisis de otra naturaleza. La importancia del modelo obtenido esté en la evaluación de algunos factores de riesgo modificables relacionados con el tratamiento y detección temprana de la condición.

Existe la necesidad de estudios prospectivos posteriores que permitan construir modelos predictivos apropiados, incluyendo una captura de información y análisis más dinámicos que permita dar cuenta de factores que se modifican en el tiempo. El uso de estimaciones más precisas está relacionado con la capacidad de establecer predicciones más ajustadas, lo que está limitado en el presente ejercicio por la naturaleza histórica de la información.

De acuerdo con Cleves y colaboradores (60), entre las características más importantes para la escogencia del abordaje para escoger un modelo de riesgo proporcionales están el ajuste global del modelo, la comparabilidad con publicaciones previas, la necesidad de modelos predictivos y el estimador de efecto deseado. Lo anterior lleva a concluir que la escogencia del modelo de riesgos proporcionales de Cox fue la más apropiada para la situación actual.

La validación prospectiva de los resultados puede dar origen a herramientas simplificadas de vigilancia y seguimiento clínico para pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en la UCI. Estas herramientas promoverían el mejoramiento y adecuación de estándares de atención y la disponibilidad de información prospectiva adecuada para hacer seguimiento al fenómeno, lo que finalmente contribuiría a mejores desenlaces para los pacientes y para el servicio de salud.

Referente a la selección de los sujetos de investigación existe una limitación importante que consiste en la introducción de un sesgo de selección relacionado con la severidad de la enfermedad, dado que para ingresar en el grupo de pacientes de la cohorte era

necesario que el paciente tuviera al menos un hemocultivo positivo para el germen de interés. Se ha descrito en la literatura que este criterio de inclusión, usado de forma frecuente en los estudios que intentan aproximar desenlaces clínicos de la resistencia, suele generar la selección de pacientes con una mayor severidad de su condición clínica y consecuentemente desenlaces más desfavorables (65). Se espera que este sesgo de mala clasificación de los pacientes afecte por igual ambos grupos de exposición, resistentes y sensibles, pues no se conoce en la literatura de una descripción que muestre tasas diferenciales de positividad en los hemocultivos dependiendo de su perfil de susceptibilidad a la metilicina. No obstante es importante tener en consideración que por la acción de este mecanismo de selección, los pacientes del estudio podrían representar pacientes con una severidad de su condición clínica mayor lo que debe llevar a una interpretación más cauta de los resultados del impacto real de la resistencia y los factores pronósticos descritos en la mortalidad de los pacientes (Figura 6).

Otro sesgo de mala clasificación podría estar relacionado con la prueba empleada como proxy de la resistencia real a la oxacilina. Según recomendaciones del CLSI los aislamientos detectados por los sistemas automatizados como resistentes a metilicina deben ser confirmados con pruebas especiales (24). No se realiza de rutina en nuestro medio la confirmación de estos perfiles y el fenotipo resistente a metilicina es tratado consecuentemente como resistente a oxacilina.

El diseño favorito para aproximarse a describir el impacto de la resistencia en la mortalidad de los pacientes ha sido por años el estudio de casos y controles, con todas las limitaciones propias de este diseño como lo son la incorporación de sujetos altamente seleccionados, la selección de los grupos a partir del desenlace y no de la exposición y el uso de estimadores de riesgo indirectos (66). El presente estudio considerado un estudio de cohorte retrospectivo emparejado, ensambla los grupos de comparación a partir de la exposición a un marcador resistente o sensible, no obstante por razones de eficiencia selecciona a todos los pacientes expuestos a MRSA que cumplan los criterios de selección y a una muestra de no expuestos (bacteremia por SASM) procedente de las mismas instituciones de los expuestos. Este diseño difiere de un caso cohorte, en que no selecciona a los pacientes a partir de su desenlace y la fuente de los no expuestos cuenta con un amplio número de observaciones.

Muchos estudios en resistencia realizan la selección pareada de controles o de no expuestos de acuerdo con variables propias del paciente como la edad, comorbilidades, sexo o severidad al ingreso (66), sin embargo no se registra en la información revisada estudios que consideren el componente institucional dentro de la estrategia de emparejamiento y consecuentemente implementen análisis para datos acorde con su naturaleza correlacionada. Al analizar el componente institucional, no se encuentra un efecto significativo de las instituciones. La importancia de las características institucionales no medidas como los aspectos organizacionales, la disponibilidad de medicamentos y tecnologías diagnósticas, las particularidades de los procesos de atención pueden ser objeto de estudio posterior en trabajos que involucren estrategias de análisis jerárquico de la información.

La no consideración de covariables dependientes de tiempo, puede llevar a estimaciones imprecisas y errores tipo II importantes como ha sido demostrado en otros escenarios como las enfermedades crónicas donde los factores de riesgo pueden cambiar en gran medida con el tiempo (67). Una limitación de la retrospectividad es la capacidad para aproximar de forma dinámica la variación de estas covariables y de otras que potencialmente podrían variar en el curso clínico de la enfermedad como los indicadores de gravedad clínica. Un levantamiento prospectivo de los datos facilitaría el uso de técnicas apropiadas de datos longitudinales que permitan identificar la variación en el tiempo de los riesgos y consecuentemente la construcción de modelos predictivos apropiados.

Existe también confusión residual limitada a los constructos disponibles en la literatura con los que se construyeron los instrumentos de captura y limitada por un sesgo de información a la información registrada de manera natural en el proceso de atención.

No se considera que el tamaño de muestra haya constituido una limitación en el estudio. Esta muestra es una de las más amplias disponibles en la literatura lo que muestra la dificultad de realizar estudios con muestras que favorezcan estrategias apropiadas de análisis,

Los resultados del presente estudio constituyen una fuente local de información para el abordaje y seguimiento de los pacientes con bacteremias causadas por *Staphylococcus*



---

*aureus* en la unidad de cuidado intensivo. Se espera que las herramientas generadas durante el proceso puedan adaptarse en ejercicios prospectivos de seguimiento y caracterización del impacto clínico de pacientes con la condición de interés, los cuales puedan ofrecer respuestas cada vez más apropiadas y robustas. En cuanto a la apropiación social del conocimiento generado, se espera que los resultados de esta investigación puedan completar su ciclo de difusión en el ámbito nacional e internacional en publicaciones y presentaciones que sirvan a los investigadores y planificadores de salud en la toma de decisiones.

Este estudio confirma la importancia de *Staphylococcus aureus* como patógeno causante de bacteremia en las unidades de cuidado intensivo de la ciudad y los factores por los cuales se registra mayor mortalidad en relación con las cepas resistentes a meticilina. Las altas tasas de uso de dispositivos, antibióticos y largas estancias enfrentan a nuestro sistema de salud con un problema de salud pública. El diagnóstico temprano y las estrategias de tratamiento oportuno son medidas importantes que podrían contribuir a su contención.

## **8. Consideraciones éticas**

El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo a la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. No se realizó intervención alguna sobre pacientes. El manejo de los registros de la historia clínica y demás documentos consultados, se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad, previa autorización de los comités institucionales de investigación y ética.

Esta investigación realizó la búsqueda, consulta y registro de información procedente de los registros hospitalarios (historia clínica y bases de datos), por personal de salud entrenado para el propósito y contó con la autorización previa de cada institución, siguiendo los estándares establecidos para el manejo de registros clínicos<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Manejo de la Historia Clínica. Resolución 1995 de Julio 8 de 1999. Ministerio de Salud.

## **9. Divulgación**

Resultados parciales de la presente investigación han sido presentados en eventos científicos. Se espera poderlos divulgar en publicaciones científicas de carácter nacional o internacional, asegurando los reconocimientos y confidencialidad a que haya lugar. De igual han hecho parte de procesos de divulgación de la Secretaría Distrital de Salud. Cada institución hará uso de su información particular en los procesos propios que estime convenientes.

Información agregada ha sido enviada a Colciencias como parte del informe técnico de cierre de proyecto.



## **A. Anexos**

**Formato de reporte de caso (5 paginas)**

## Anexo 2

Tabla definición de variables

Grupo	Nombre variable	Definición	Valores
Demográficas	Identificador	Número consecutivo asignado a cada paciente para su posterior identificación	(1-1350)
Demográficas	Documento de identificación	Número de cédula o registro civil según corresponda a la edad del paciente	CC
Demográficas	Historia Clínica	Número asignado dentro del consecutivo de las historias clínicas	HC
Demográficas	Paciente	Iniciales del paciente	Iniciales de los nombres y apellidos del paciente (6 caracteres)
Demográficas	Institución	Código alfa-numérico asignado a cada institución: número de dos dígitos	Código institución (3 caracteres)
Demográficas	Sistema de aseguramiento	Pertenencia a alguno de los siguientes regímenes de aseguramiento	1. Subsidiado, 2. Contributivo, 3. Prepagado, 4. Vinculado
Demográficas	Pagador	Nombre del asegurador al que pertenece el paciente: EPS, ARS o Particular	Nombre asegurador (15 caracteres)
Demográficas	Sexo	Sexo del paciente según información contenida en los datos de identificación de la HC	Mujer 0, Hombre 1
Personales y Antecedentes	Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en HC, permite calcular edad al momento de hospitalización	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Fecha de ingreso hospitalización	Fecha de ingreso a la institución	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Fecha de egreso hospitalización	Fecha de salida de la institución, punto de finalización de la estancia hospitalaria	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Estancia en UCI previa	Reporte en la HC de al menos un día de hospitalización en una Unidad especializada de Cuidado Intensivo, Intermedios, Quemados, Diálisis o Coronarios durante la hospitalización o en los antecedentes en las 6 semanas previas al ingreso	Si=1, No=0

Personales y Antecedentes	Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso a la UCI, aplica para los pacientes que tuvieron estancia en UCI durante la hospitalización	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Fecha de egreso de UCI	Fecha de salida de la UCI, aplica para los pacientes que tuvieron estancia en UCI durante la hospitalización	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Tipo de UCI de la estancia	Tipo de Unidad en la cual estuvo el paciente. (Opción de respuesta múltiple)	1. Cuidado Intensivo, 2. Intermedios, 3. Quemados, 4. Diálisis 5. Coronarios
Personales y Antecedentes	Diagnósticos de infección al ingreso	Impresión diagnóstica de algún proceso infeccioso al ingreso y su correspondiente código CIE-10 (máximo 3 diagnósticos)	Cada diagnóstico (8 caracteres)
Personales y Antecedentes	Remisión	Paciente ingresa remitido de otra institución	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Tipo de institución de remisión	Institución de procedencia para los pacientes remitidos	1. Hospital, 2. Hogar de cuidado, 3. Servicio de atención ambulatoria
Personales y Antecedentes	Ingresa a UCI	Ingresa el paciente para ser atendido en la unidad de cuidado intensivo en las primeras 24 horas	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Gravedad antes de la bacteriemia (McCabe 1962)	Clasifica la gravedad de la enfermedad de base del paciente al ingreso al hospital. Las categorías son: Rápidamente fatal muerte en 2 semanas = 1, expectativa de vida menor a 5 años = 2, enfermedad no fatal = 3. (Cosgrove 2005)	(1-3)
Personales y Antecedentes	Antecedente de hospitalización previa	Existe en la historia clínica algún antecedente registrado de hospitalización previa en el último año	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Número de hospitalizaciones previas	Número de hospitalizaciones en el último año, si la calidad de esta variable es adecuada se registrará esta variable	(Número hospitalizaciones)
Personales y Antecedentes	Fecha última hospitalización	Fecha última hospitalización anterior a la actual hospitalización	dd/mm/aaaa
Personales y Antecedentes	Comorbilidades (índice de Charlson) (Charlson 1987)	Esta variable pretende clasificar las comorbilidades de base del paciente, permite calcular un índice de comorbilidades agregado, las comorbilidades incluidas son: (Demencia, Diabetes, Enfermedad	Puntaje agregado dependiendo del perfil de condiciones comorbidas

		cerebro vascular, Enfermedad del tejido conectivo, Enfermedad hepática, Enfermedad pulmonar crónica, Enfermedad Renal, Enfermedad ulcerosa, Enfermedad vascular periférica, Falla cardiaca congestiva, Hemiplejia, Infarto agudo de miocardio, Leucemia, Linfoma maligno, Neoplasia solida, SIDA).	
Personales y Antecedentes	Inmunosupresión	Existe alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune del paciente	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Causa de la inmunosupresión	Causa de la inmunosupresión: SIDA, gestación, medicamentos (corticoides y otros medicamentos en los 30 días previos a la fecha de inicio de bacteriemia), quimioterapia (tratamiento para tumor solido o hematológico en los 30 días previos a la fecha de inicio de bacteriemia), inmunodeficiencia primaria	1. SIDA, 2. Gestación, 3. Medicamentos, 4. Quimioterapia, 5. primaria
Personales y Antecedentes	Antibioticoterapia previa a la hospitalización	exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de 3 meses previos al ingreso	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Antibioticoterapia durante la hospitalización previa a la bacteriemia	exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de hospitalización previo a la bacteriemia	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Antibióticos durante la hospitalización	Por cada antibiótico relacionado en la HC es necesario diligenciar la información correspondiente a nombre del antibiótico, gramos totales recibidos antes de la fecha del cultivo en el cual se detecta la bacteriemia para los AB previos y posterior al cultivo para los AB posteriores, este cuadro tiene un esquema que permite incluir el día de inicio y finalización del antibiótico, así como si hubo nuevas prescripciones.	Tabla registro antibióticos
Personales y Antecedentes	Cirugía previa	Reporte en la HC de al menos un procedimiento en los 30 días previos a la fecha de ordenado el hemocultivo en el cual se detecto el germen en cuestión. Para	Si=1, No=0



		procedimientos en los que se deja un elemento protésico el criterio de tiempo es 12 meses previos (Horan 2008)	
Personales y Antecedentes	Tipo de cirugía	Nombre de la cirugía para posteriormente categorizarla, información tomada de reporte quirúrgico o antecedentes del paciente	Códigos manual de procedimientos
Personales y Antecedentes	Dispositivos invasivos	Reporte en la HC de exposición a algún dispositivo médico antes del día de inicio de la bacteriemia	Si=1, No=0
Personales y Antecedentes	Tipo de dispositivos invasivos	Tipos de dispositivo (Tubo endotraqueal, prótesis biliar, catéter intravascular, urinario, biliar, pleural, nefrostomía, peritoneal, drenaje), incluye fecha de colocación y retiro para cada dispositivo, cada dispositivo colocado cuenta individualmente	Tabla registro dispositivos
Microbiológicos	Fecha de Hemocultivo	Fecha en la que fue ordenado el hemocultivo positivo para el germen en cuestión, en espacio complementario se debe especificar la hora de la toma de la muestra, esta variable será denominada como fecha de bacteriemia	dd/mm/aaaa
Microbiológicos	Fecha de aislamiento	Fecha de aislamiento del germen responsable de la bacteriemia según la información proveniente del reporte de laboratorio. Debe corresponder a la fecha en que se detecta el microorganismo	dd/mm/aaaa
Microbiológicos	Perfil de resistencia	Perfil reportado por el automatizado y validado en el reporte de la historia clínica. Cada perfil depende del microorganismo en cuestión. Para SA (Oxacilina, Cefoxitín, Vancomicina), para KP (Ceftazidima, Ceftriaxona, cefotaxima, Prueba BLEE) , para PA (Ceftazidima o cefepime, ciprofloxacina o levofloxacina, imipenem o meropenem, amikacina o gentamicina, aztreonam, piperacilina tazobactam)	R=Resistente, I=Intermedio, S=Sensible. (Para la prueba BLEE específica para KP el reporte es binario Si=1, No=0)

Microbiológicos	Servicio hospitalario	Servicio de procedencia del paciente en el momento de la toma de la muestra	Categorías servicios codificadas, dependiendo de servicios disponibles en los hospitales del proyecto
Bacteriemia	Bacteriemia Nosocomial	Tiempo entre la entrada al hospital y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o paciente que ingresa remitido de otros centros hospitalarios (completando en la estancia total más de 48 horas)	Si=1, No=0
Bacteriemia	Bacteriemia UCI	Tiempo entre la entrada a la UCI y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o paciente que ingresa remitido de otra UCI (completando en la estancia total más de 48 horas)	Si=1, No=0
Bacteriemia	Bacteriemia con foco	Bacteriemia con foco aparente, según criterios de Calandra para infecciones en UCI y de Horan (CDC) para pacientes fuera de la UCI.	Si=1, No=0
Bacteriemia	Sitio Primarios de Infección	Localización potencial origen de la bacteriemia, según criterios de Calandra y Horan para infecciones en UCI y de únicamente de Horan (CDC) para pacientes fuera de la UCI. Los criterios de Calandra permiten definir si la infección es confirmada microbiológicamente, probable o posible.	Ver anexos (Calandra 2005 y Horan 2008)
Bacteriemia	Tratamiento empírico	Antibiótico(s) administrado(s) como terapia inicial previo al conocimiento del cultivo	Libro de códigos
Bacteriemia	Terapia inicial inapropiada	Bacteria resistente a los antibióticos administrados en las primeras 24 horas de la bacteriemia, previo al conocimiento del reporte del cultivo	Si=1, No=0
Bacteriemia	Cambio de terapia	Cambio de terapia después de conocer el resultado del cultivo	Si=1, No=0
Bacteriemia	Tratamiento orientado	Antibiótico(s) administrado(s) posterior al conocimiento de los resultados del cultivo	Libro de códigos

Bacteriemia	Fecha de inicio tratamiento adecuado	Fecha de registrada en HC de inicio de la terapia apropiada para el germen según el reporte de sensibilidad	dd/mm/aaaa
Bacteriemia	Respuesta clínica	Respuesta clínica al tratamiento instaurado (ver anexos)	1. favorable completa, 2. Mejoría favorable, 3. Desfavorable, 4. Indeterminada
Bacteriemia	Fecha de respuesta favorable completa	Fecha en la que se normalizan los signos y síntomas del SIRS o de la sepsis	dd/mm/aaaa
Bacteriemia	Respuesta microbiológica	Respuesta microbiológica al tratamiento instaurado (ver anexos), medida al día 3, 7 y 14 siguientes al inicio de la bacteriemia	1. Favorable, 2. Desfavorable, 3. Indeterminada
Bacteriemia	Respuesta total	Respuesta favorable completa si hay una respuesta clínica y microbiológica favorable, medida al día 3, 7 y 14 siguientes al inicio de la bacteriemia	Si=1, No=0
Bacteriemia	Recaída	Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan nuevamente signos y síntomas de infección y además se aísla el mismo germen causante de infección	Si=1, No=0
Bacteriemia	Sepsis secundario a bacteriemia	Diagnóstico de sepsis secundario a la infección (ver anexos)	Si=1, No=0
Bacteriemia	Sepsis severa	Existe asociado al diagnóstico de sepsis disfunción de algún órgano (ver anexo)	Si=1, No=0
Bacteriemia	SOFA	Cuál es el puntaje SOFA para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico	(0-12)
Bacteriemia	DOM	Cuál es el puntaje DOM para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico	(0-4)
Bacteriemia	Shock séptico	Se diagnóstico shock séptico asociado a la sepsis relacionada con la infección (ver anexo)	Si=1, No=0
Bacteriemia	Manejo en UCI	Requirió el paciente manejo en UCI derivado del diagnóstico de sepsis severa	Si=1, No=0, NA(ya en UCI)=3
Bacteriemia	Gravedad del paciente en UCI	APACHE II al ingreso a UCI (ver anexos)	(0-34)
Eventos hospitalarios	Re-infección	Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan infecciones causadas por otros	Si=1, No=0

		microorganismos diferentes al inicial	
Eventos hospitalarios	Descripción de las re infecciones	Nuevas infecciones durante la estancia hospitalaria, fecha de aislamiento, sitio de la infección, requerimiento de UCI	Tabla registro de re infecciones
Desenlaces	Desenlace al egreso	Estado del paciente al egreso	1. Muerto, 2. Vivo
Desenlaces	Fecha de la muerte	Fecha de la muerte del paciente	dd/mm/aaaa
Desenlaces	Muerte atribuible a la bacteriemia	Mortalidad se considera atribuible directamente al germen si el paciente registra signos y síntomas de sepsis por la bacteriemia en los 7 días previos a la fecha de la muerte y no existe otra causa clara de muerte o si el paciente tiene una infección activa por el germen en otra localización en el momento de la muerte y no existe otra causa clara de muerte (Carmeli 1999). La mortalidad se considera atribuible probablemente cuando existe una bacteriemia durante la hospitalización sin otra causa de muerte aparente (Cosgrove 2001, 2005). Esta variable se calificará en un comité ad hoc que cuente con participación de representantes de la institución de origen.	1. Directa, 2. Probable, 3. Indeterminada
Desenlaces	Causa de la muerte registrada	Causa de la muerte registrada en el certificado de defunción	Diagnósticos de defunción (15 caracteres), 3 diagnósticos
Desenlaces	Remisión	Paciente remitido a otra institución	Si=1, No=0
Desenlaces	Requerimiento de UCI en remisión	El paciente requiere UCI al egreso o es trasladado a una Uci en otra institución	Si=1, No=0

## Anexo 3.

**Definición sepsis y variables relacionadas**

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

Bacteriemia: presencia en un paciente de:

- ✓ Fiebre (Temperatura  $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) y al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*.
- ✓ Se excluyen las bacteriemias causadas por dos o más gérmenes y las que reporten los siguientes microorganismos potencialmente contaminantes: *Staphylococcus*coagulasa negativo, *Bacillus*sp, *Corynebacterium*sp, *Micrococcus*sp.

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

Criterio	Parámetros de definición de SIRS
FC	$> 90$ latidos/minuto
FR	$> 20$ respiraciones/minuto
T°C	$>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$
Leucograma	$> 12000$ ó $< 4000$ ó 10% de bandas.

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

**Criterios diagnósticos para sepsis\***

Infección documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:

#### Variables generales

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

#### Variables Inflamatorias

- Leucocitosis (Conteo de GB  $>12.000$  /mm<sup>3</sup>)
- Leucopenia (Conteo de GB  $<4000$  /mm<sup>3</sup>)
- Conteo de GB Normal con  $>10\%$  de formas inmaduras
- Proteína C Reactiva (PCR) plasmática  $>2$  SD sobre el valor normal
- Procalcitonina plasmática  $>2$  SD sobre el valor normal

#### Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS  $<90$  mm Hg, PAM  $<70$ , o una disminución de la PAS  $>40$  mm Hg en adultos o  $<2$  SD debajo del normal para la edad)
- $\text{SO}_2\text{v}$   $>70\%$
- Índice cardíaco (IC)  $>3.5$  L.min<sup>-1</sup>.M<sup>-2</sup>

#### Variables de disfunción de órganos

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

#### Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
- Disminución del relleno capilar

---

GB glóbulos blancos; PAS presión arterial sistólica; PAM presión arterial media; SO<sub>2v</sub>, saturación venosa de oxígeno; RIN, rango internacional normalizado; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada.

SO<sub>2v</sub> >70% es normal en niños (normalmente, 75–80%), e IC 3,5–5,5 es normal en niños; por lo tanto, NINGUNO de los dos debería ser usado como signo de sepsis en recién nacidos o niños. Los criterios diagnóstico para sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación más infección con hiper o hipotermia (temperatura rectal >38,5 o <35°C), taquicardia (puede estar ausente en pacientes con hipotermia), y al menos una de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles de lactato sérico, o pulso filiforme.

\* Tomado de (53).

Sepsis Severa: se define como sepsis asociada con al menos una variable de disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Se han descrito algunos índices para evaluar de manera sistemática su comportamiento en el tiempo. Dichos índices o puntajes son útiles también para establecer si determinados órganos o sistemas son afectados diferencialmente por un tratamiento en sepsis. La disfunción de órganos puede ser definida usando el puntaje de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) planteado por Marshall et al (**Anexo 4**) y por el sistema SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) de Vincent (**Anexo 5**). El puntaje de DOM combina medidas de disfunción en 6 componentes: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central. Cada componente suministra un valor en el cual 0 representa función normal y 1,2,3 y 4 representan un deterioro progresivo. La suma de los componentes genera una medida de la disfunción global. El índice es objetivo, reproducible y puede ser aplicado en grupos heterogéneos de pacientes.

El sistema SOFA, desarrollado por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, es una escala diseñada para valorar la afectación multisistémica derivada de la agresión infecciosa en los mismos seis componentes que el puntaje DOM. El puntaje va de 0 a 4 en función de la variación respecto a la normalidad, considerándose disfunción cuando los valores obtenidos difieren poco de la normalidad (1-2 puntos), mientras que se considera fracaso orgánico (3-4 puntos) cuando la variación de la normalidad es significativa o se requieren medidas de soporte artificial mecánico o farmacológico para

su control. Este sistema también es utilizado como predictor de mortalidad. Así, la mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida, desde un 8% con 2-3 puntos, hasta prácticamente el 100% si se superan los 12 puntos SOFA.

#### Respuesta a la sepsis o al SIRS

Respuesta clínica favorable: Se consideraron dos tipos de respuesta:

Completa: Resolución de todos los signos y síntomas de sepsis o SIRS.

Mejoría: Disminución de signos y síntomas de sepsis o SIRS, pero sin resolución de la enfermedad infecciosa.

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

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

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

Respuesta microbiológica desfavorable: Persistencia del germen causante de infección.

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

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

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



## Anexo 4

**Puntaje de disfunción orgánica múltiple (DOM)**

Sistema Orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio Índice PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 300	226 - 300	151 - 225	76 - 150	< 76
Renal Creatinina sérica (mg/dl)	< 1.14	1.14 - 2.28	2.27 - 3.96	3.97 - 5.6	> 5.6
Hepático Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 1.18	1.18 - 3.5	3.51 - 7.0	7.01 - 14	> 14
Cardiovascular FCA*	<= 10	10.1 - 15	15.1 - 20.0	20.1 - 30	> 30
Hematológico Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	> 120	81 - 120	51 - 80	21 - 50	< 21
Neurológico Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	7 - 9	<= 6

La relación PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> es calculada sin referencia con el uso o modo de ventilación mecánica y sin referencia a la presión positiva al final de la espiración.

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

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

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

## Anexo 5

**Sistema de calificación sofa**

Sistema Orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO2 /FiO2	> 400	<= 400	<= 300	<= 200 Con soporte ventilatorio	<= 100 Con soporte ventilatorio
Hematológico Plaquetas ( X 10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	> 150	<= 150	<= 100	<= 50	<= 20
Hepático Bilirrubina ( Mg / dl ó Mmol/l)	< 1.2 < 20	1.2 – 1.9 20 - 32	2.0 – 5.9 33 - 101	6.0 – 11.9 102 - 204	> 11.9 > 204
Cardiovascular Hipotensión	NO	PAM < 70	Dopa <= 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 Epinefrina<= 0.1 Norepinefrina<=0.1	Dopa > 15 Epinefrina>0.1 Norepinefrina>0.1
Neurológico Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina Mg/dl Mmol / l Diuresis	< 1.2 < 110	1.2– 1.9 110- 170	2.0 – 3.4 171 – 299	3.5 – 4.9 300 – 440 <0.5 l / día	> 5 > 440 <0.7 l /día

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

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

## ANEXO 6

**Definiciones de Infección en la Unidad de Cuidados Intensivos**

Las definiciones de infección que se presentan a continuación fueron tomadas y adaptadas de un texto de referencia (54), todos los evaluadores y los especialistas en enfermedades infecciosas procuraron total adherencia a estas definiciones para juzgar el origen de la bacteremia. La mayoría de las definiciones disponen de tres categorías de acuerdo con la certeza sobre el origen de la infección, estas son: Infección confirmada microbiológicamente, infección probable, infección posible. Solo cuando la infección correspondía a una de las dos primeras categorías se registró el foco de infección en la base de datos. A continuación se presentan las definiciones:

**i. Neumonía:****a. Confirmada microbiológicamente:**

El paciente debe tener un infiltrado nuevo o progresivo, junto con una sospecha clínica de neumonía (PCIP > 6, usando una tinción de Gram de una muestra del tracto respiratorio inferior) MÁS la recuperación de un agente etiológico probable definido por:

- ✓ Una muestra no contaminada (sangre, líquido pleural, aspirado transtraqueal o aspirado transtorácico) O
- ✓ La recuperación de una secreción respiratoria de un probable patógeno que no coloniza el tracto respiratorio superior (v.g. *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella* spp., virus de influenza o *P. jirovecii*) O
- ✓ Recuperación de un patógeno posible/probable en alta concentración usando un método cuantitativo de una muestra del tracto respiratorio inferior (aspirado endotraqueal, BAL, o cepillo protegido) O
- ✓ Serología positiva.

**b. Probable:**

- ✓ El paciente debe tener un infiltrado nuevo o progresivo, junto con una sospecha clínica de neumonía (PCIP > 6), usando una tinción de Gram de una muestra del tracto respiratorio inferior), más;
- ✓ La detección (por coloración o cultivo) de un probable patógeno pulmonar en secreciones respiratorias, pero por debajo del punto de corte. O

- ✓ La presencia de cultivo del tracto respiratorio negativo si es recolectado 72 horas después del inicio de antibióticos.

c. Posible:

- ✓ Radiografía de tórax anormal de causa incierta en un paciente con una sospecha clínica baja o moderada de neumonía pero con evidencia serológica o microbiológica de neumonía probable o definida (de acuerdo a los criterios presentados)

## ii. Infección primaria del torrente sanguíneo

Paciente debe reunir los siguientes DOS criterios:

- ✓ Paciente tiene un patógeno reconocido que no es considerado contaminante de la piel (difterioides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Staphylococcus coagulasa negativo o micrococos) cultivado de uno más hemocultivos, o
- ✓ Un contaminante común de la piel (difterioides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Staphylococcus coagulasa negativo o micrococos) cultivados de DOS o más hemocultivos tomados en ocasiones separadas (incluyendo uno tomado de venopunción), y
- ✓ El organismo cultivado de la sangre no está asociado a una infección en otro sitio, incluyendo dispositivos intravasculares.

## iii. Infección del torrente sanguíneo (no asociada al catéter)

Paciente debe reunir los siguientes DOS criterios:

- ✓ Paciente tiene un patógeno reconocido (definido como un microorganismo usualmente no considerado como un contaminante de la piel (difterioides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Staphylococcus coagulasa negativo o micrococos) cultivado de uno más hemocultivos, y
- ✓ El organismo cultivado de la sangre está asociado a una infección en otro sitio.

## iv. Sepsis relacionada con el catéter con confirmación bacteriológica

Se define con al menos UN CULTIVO de sangre periférico positivo y UNO de los siguientes criterios:

- ✓ Cultivo de punta de catéter positivo por un método semicuantitativo (mayor de 15 UFC) o cuantitativo (> 10<sup>3</sup> UFC)

- ✓ Un cultivo positivo del sitio de salida con el mismo microorganismo del cultivo de sangre periférica, o;
- ✓ Hemocultivos de sangre periférica y central con el mismo germen, en los cuales, el hemocultivo central es tempranamente positivo (diferencia > de dos horas entre el central y el periférico) o el tomado por el catéter crece 5 veces más que el cultivo tomado de un sitio periférico)

**v. Peritonitis primaria: (Peritonitis bacteriana espontánea)**

Definida como una infección microbiana del fluido peritoneal en ausencia de una perforación gastrointestinal, abscesos u otra infección localizada dentro del tracto gastrointestinal.

a. Confirmada microbiológicamente:

La presencia de una presentación clínica compatible de peritonitis primaria con el aislamiento de patógenos microbianos (en el líquido peritoneal o en sangre) junto con la evidencia de un fluido ascítico inflamatorio (>500 leucocitos/mL) con una predominancia de neutrófilos, pH del líquido ascítico <7.35 (diferencia del PH entre el líquido ascítico y el arterial >0.1), o una concentración de lactato >2.5 Mg/L.

b. Probable:

Cuadro clínico apropiado con evidencia de un fluido ascítico inflamatorio (>500 leucocitos/mL) con una predominancia de neutrófilos, acompañado de una tinción de Gram positiva pero con cultivo negativo en el líquido peritoneal O en la presencia de un hemocultivo positivo para un organismo patógeno con células inflamatorias en el líquido ascítico.

c. Posible:

Un cuadro clínico compatible con un líquido peritoneal inflamatorio (>500 leucocitos/mL) en la ausencia de un cultivo positivo (en el líquido peritoneal o en sangre) o en la tinción de Gram.

**vi. Peritonitis secundaria:**

Definida como una infección microbiana del espacio peritoneal siguiendo la perforación, formación de abscesos, necrosis isquémica o lesión penetrante del contenido intraabdominal.

a. Confirmada microbiológicamente:

Aislamiento de uno o más patógenos microbianos encontrados en el peritoneo o la sangre > 24 horas después de una perforación del estómago, esófago o duodeno, o cualquier perforación del intestino Delgado distal al ligamento de Treitz. Derrame de contenido luminal durante un procedimiento no es suficiente evidencia de perforación como diagnóstico definitivo de peritonitis. Además, una herida abdominal penetrante o penetración documentada que es quirúrgicamente reparada dentro de 12 horas de ocurrida no es evidencia suficiente para soportar el diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria.

b. Probable:

Cuadro clínico compatible con evidencia documentada de perforación (aire libre en el abdomen determinado por estudio radiográfico o confirmación quirúrgica de inflamación peritoneal siguiendo la perforación luminal en la ausencia de peritonitis confirmada microbiológicamente). Una tinción de Gram en la ausencia de un cultivo positivo del peritoneo podría ser considerado una probable peritonitis bacteriana secundaria.

c. Posible:

Perforación gastrointestinal superior o trauma penetrante abdominal que es quirúrgicamente reparado sin evidencia adicional de confirmación microbiológica o signos clínicos o síntomas que soporten el diagnóstico de una peritonitis bacteriana o micótica. Un hallazgo de un líquido peritoneal inflamatorio en la presencia de un absceso intraabdominal localizado con ausencia de un cultivo positivo también podría ser considerado como una posible peritonitis bacteriana secundaria

**vii. Peritonitis Terciaria:**

Definida como una inflamación intraabdominal y signos clínicos de irritación peritoneal siguiendo una peritonitis secundaria y generalmente asociada con gérmenes nosocomiales.

a. Confirmada microbiológicamente:

Aislamiento de uno o más patógenos microbianos encontrados en el peritoneo o la sangre con una situación clínica apropiada (> 48 horas después de tratamiento para peritonitis primaria o secundaria)

b. Probable:

Cuadro clínico compatible con peritonitis bacteriana secundaria documentada con una inflamación peritoneal persistente (>500 leucocitos/mL en el líquido peritoneal) en ausencia de persistencia microbiana confirmada en el espacio peritoneal.

c. Posible:

Cuadro clínico compatible con signos persistentes de inflamación sistémica pero sin evidencia claramente documentada de inflamación persistente dentro del espacio peritoneal secundaria a peritonitis bacteriana.

**viii. Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal:**

a. Confirmada microbiológicamente:

En un paciente recibiendo diálisis peritoneal, un proceso inflamatorio dentro del peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) con la presencia de un cultivo positivo para un germen patógeno en sangre o líquido peritoneal.

b. Probable:

Un proceso inflamatorio del peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) en un paciente con diálisis peritoneal con evidencia en el Gram de una infección pero sin documentación de cultivo positivo de sangre o líquido peritoneal.

c. Posible:

Acumulación anormal de células inflamatorias en el peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) en la ausencia de positividad de la tinción de Gram y cultivos.

**ix. Absceso intraabdominal:**

a. Confirmada microbiológicamente:

Confirmación clínica, radiográfica y quirúrgica directa de una colección inflamatoria dentro del espacio peritoneal o estructuras adyacentes con aislamiento de uno o múltiples patógenos microbianos del fluido de la colección. La confirmación microbiológica requerirá recolección de especímenes de aspiración percutánea bajo técnica estéril u observación quirúrgica directa con adquisición de material para cultivo directamente de la cavidad del absceso o la sangre.

b. Probable:

La presencia de una colección anormal de fluido en el contenido intraabdominal o estructuras subyacentes con evidencia de células inflamatorias y/o una tinción de Gram positiva pero con cultivos negativos de la acumulación del fluido o sangre.

c. Posible:

Evidencia radiográfica o clínica de una acumulación de fluido anormal dentro del contenido intraabdominal o estructuras subyacentes pero sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

**x. Infección del tracto biliar:**

a. Confirmada microbiológicamente:

Un proceso inflamatorio del tracto biliar o estructuras subyacentes con el aislamiento de microorganismos patógenos obtenidos por vía percutánea o colección quirúrgica directa de muestras en el lumen de la vesícula biliar o el tracto biliar o la sangre.

b. Probable:

Un síndrome clínico apropiado con evidencia de infección microbiana verificada por tinción de Gram del sistema biliar pero con cultivos negativos del tracto biliar o sangre para patógenos entéricos microbianos

c. Posible:

Esto incluye pacientes con sospecha clínica de infección del tracto biliar con evidencia radiográfica o quirúrgica de complicaciones supurativas pero en la ausencia de verificación microbiológica, hemocultivos positivos, o una evidencia en la tinción de Gram de una infección activa. En la presencia de una colangitis ascendente, un hemocultivo positivo es suficiente para hacer el diagnóstico de microbiológicamente confirmado, colangitis ascendente (>50% de pacientes serán bacterémicos con una infección del tracto biliar). Un cultivo positivo del tracto biliar en la ausencia de síntomas clínicos (bactobilia) no es suficiente para hacer el diagnóstico. Cultivo positivo de un drenaje con tubo en T del ducto biliar común no es evidencia suficiente para hacer el diagnóstico de infección del tracto biliar si el tubo ha sido colocado por más de 24 horas.

**xi. Infección pancreática:**

a. Confirmada microbiológicamente:

Esta requiere confirmación directa de cultivos microbianos positivos del páncreas o estructuras subyacentes por aspiración percutánea o visualización directa y cultivo tomado en la cirugía o de sangre.

b. Probable:

La presencia de evidencia radiográfica o quirúrgica de una colección anormal de un foco inflamatorio dentro de la sustancia del páncreas o estructuras subyacentes con una



tinción de Gram positiva de la colección pancreática en la ausencia de documentación de cultivo positivo.

c. Posible:

Inspección quirúrgica directa o radiográfica con evidencia sugestiva de absceso pancreático u otro tipo de infección.

**xii. Tiflitis:**

Se define como una infección transmural y grados variables de necrosis e infección del cecum y colon encontrado en huéspedes inmunocomprometidos (primariamente en pacientes neutropénicos y pacientes con VIH)

a. Confirmada microbiológicamente:

Detección de patógenos microbianos dentro de la submucosa de la pared intestinal del cecum siguiendo la escisión quirúrgica.

b. Probable:

La presencia de un microorganismo patógeno en la circulación sistémica o peritoneo en la situación clínica apropiada con evidencia radiográfica de aire en el intestino delgado, engrosamiento o necrosis hemorrágica en la tomografía axial computarizada o inspección directa quirúrgica del cecum.

c. Posible:

Una presentación clínica compatible con evidencia radiográfica de edema de la pared intestinal y/o gas y/o necrosis hemorrágica dentro de la pared intestinal del cecum sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

**xiii. Megacolon tóxico:**

Se define como una dilatación aguda del colon debido a una inflamación difusa o necrosis de la pared intestinal en la ausencia de obstrucción mecánica.

a. Confirmada microbiológicamente:

El aislamiento de microorganismos patógenos dentro del peritoneo, sangre o pared intestinal del tejido quirúrgico resecado en pacientes con presentación clínica de un megacolon tóxico con evidencia radiográfica de la dilatación del lumen del intestino grueso >6 cm.

b. Probable:

Evidencia radiográfica de una dilatación aguda del lumen del intestino grueso > 6 cm en un cuadro clínico apropiado con evidencia de una inflamación peritoneal y/o tinción de

Gram positiva pero sin evidencia patológica de invasión microbiana de la pared intestinal y/o necrosis de la submucosa.

c. Posible:

Una presentación clínica compatible con megacolon tóxico y evidencia radiográfica de dilatación aguda del lumen del intestino grueso >6 cm sin confirmación microbiológica o patológica.

#### **xiv. Urosepsis en pacientes no cateterizados**

Infección de tracto urinario bajo: Usualmente no es considerada como una posible fuente de choque séptico o sepsis severa, pero si es requerida puede ser usada la definición convencional de >105 UFC/mL.

Infección del tracto urinario superior (riñón, uréter o del tejido retroperitoneal circunvecino o del espacio perinéfrico). Debe reunir al menos uno de los siguientes criterios:

- ✓ Organismo aislado del cultivo o fluido (más que el urinario) o tejido del sitio afectado.
- ✓ Un absceso u otra evidencia de infección vista en el examen directo, durante la cirugía o por examen histopatológico.

O dos de los siguientes

- ✓ Fiebre (>38 °C); urgencia urinaria;
- ✓ Dolor localizado o a la palpación en el sitio involucrado;
- ✓ Cualquiera de los siguientes hallazgos: Examen microscópico (uroanálisis o Gram mostrando piuria o >105 UFC/mL, drenaje purulento del sitio afectado; piuria; hematuria; organismo aislado del urocultivo, Tinción de Gram positiva, evidencia radiográfica de infección (v.g. ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía)

#### **xv. Urosepsis en pacientes cateterizados (catéter urinario está presente o ha sido removido en los últimos 6 días)**

Infección de tracto urinario bajo:

La presencia de signos sugestivos y síntomas incluyendo fiebre (temperatura >38 °C), urgencia, aumento de la frecuencia, disuria, piuria, hematuria, tinción de Gram positiva, pus, imágenes sugestivas y:

- ✓ Tira positiva para estearasa leucocitaria y/o nitratos o piuria ( $> 10$  leucocitos/ $\mu\text{L}$  o  $>3$  leucocitos en un campo de alto poder en orina no centrifugada) u organismos vistos en una tinción de Gram en orina sin centrifugar o presencia de pus alrededor del catéter urinario o  $>10^3$  UFC/mL. O si el paciente puede reportar síntomas, deben reunirse los criterios del CDC modificados.

Infección del tracto urinario superior (riñón, uréter o del tejido retroperitoneal circunvecino o del espacio perinéfrico). Debe reunir al menos uno de los siguientes criterios:

- ✓ Organismo aislado del cultivo o fluido (más que el urinario) o tejido del sitio afectado.
- ✓ Un absceso u otra evidencia de infección vista en el examen directo, durante la cirugía o por examen histopatológico.

O dos de los siguientes:

- ✓ Fiebre ( $>38^\circ\text{C}$ ); urgencia urinaria;
- ✓ Dolor localizado o a la palpación en el sitio involucrado;
- ✓ Cualquiera de los siguientes hallazgos: Examen microscópico (uroanálisis o Gram mostrando piuria o  $>10^5$  UFC/mL, drenaje purulento del sitio afectado; piuria; hematuria; organismo aislado del urocultivo, Tinción de Gram positiva, evidencia radiográfica de infección (v.g. ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía)

#### **xvi. Infecciones de piel y tejidos blandos:**

Infecciones del sitio quirúrgico (ISO) es una infección que aparece dentro de 30 días de un procedimiento quirúrgico y en el sitio de la intervención. Síntomas y signos sugestivos de una infección del sitio quirúrgico incluyen: eritema o decoloración de la herida, dolor a la palpación, dolor, salida de material purulento, fiebre (temperatura  $>38^\circ\text{C}$ ) y leucocitosis.

ISO superficial: Involucra piel o tejido celular subcutáneo.

ISO profunda Involucra fascia o capas musculares

ISSO de espacio / órgano involucra áreas anatómicas más profundas abiertas durante el procedimiento quirúrgico.

Infecciones no asociadas a procedimientos quirúrgicos.

Celulitis es definida como la aparición de una infección aguda de la piel y tejido blando subyacente sugerido por la presencia de un eritema rápidamente expansivo, dolor local a la palpación, dolor, edema, linfangitis y linfadenopatías, frecuentemente acompañados por signos sistémicos y síntomas incluyendo malestar, fiebre (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ) y escalofríos.

Celulitis y fascitis necrotizante son definidas como infecciones de los tejidos subcutáneos agudas, rápidamente progresivas y destructivas que comprometen la vida. Aunque estas dos entidades clínicas exhiben algunas diferencias microbiológicas y clínicas, comparten los siguientes hallazgos: dolor local intenso (signo cardinal), dolor exquisito a la palpación, eritema, (inicialmente discreta pero evolucionando a rojo-púrpura y luego a un azul grisáceo, a menudo acompañadas de bulas hemorrágicas, hinchazón, edema, crepitaciones (en el caso de celulitis necrotizante) y extensa necrosis tisular, las cuales son asociadas con toxicidad sistémica prominente (síndrome de choque tóxico, sepsis severa o choque tóxico).

#### **xvii. Mediastinitis:**

Se define con al menos uno de los de los siguientes criterios:

- ✓ Microorganismo aislado de cultivo de tejido o de líquido obtenido por aspiración con aguja o durante una intervención quirúrgica. O
- ✓ Evidencia de mediastinitis en cirugía o anatomía patológica O
- ✓ Presencia de al menos uno de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , dolor torácico, inestabilidad esternal Y al menos uno de los siguientes criterios:
  - ✓ Secreción purulenta del área mediastinal
  - ✓ Organismos cultivados de sangre o de la secreción del área mediastinal
  - ✓ Ensanchamiento mediastinal evidenciado radiológicamente

**Nota:** Para otros criterios de infección menos frecuentes en pacientes de cuidado intensivo asociado a bacteriemia como meningitis, miometritis, endometritis, osteomielitis se tuvieron en cuenta los criterios establecidos para cada caso en infecciones intrahospitalarias del CDC propuestos por Horan y colaboradores (50).

## Anexo 7

**Puntaje clínico de infección pulmonar**

Puntos PCIP	0	1	2
Secreción traqueal	Rara	Abundante	Abundante y purulenta
Infiltrados en radiografía de tórax	Sin infiltrados	Difusos	Localizados
Temperatura	>36,5°C y <38,4°C	>38,5°C y <38,9°C	>39°C o <36°C
Recuento leucocitos por mm <sup>3</sup>	>4.000 y <11.000	<4.000 o >11.000	<4.000 o >11000 más bandas >500
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg (a nivel del mar)	>240 o SDRA		<240 y sin evidencia de SDRA o edema pulmonar
Microbiología	Negativa		Positiva

## Anexo 8

## Sistema de clasificación apache II\*

El APACHE (AcutePhysiology And ChronicHealthEvaluation) surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 34 variables fisiológicas, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente (ver tabla 1). El índice se obtiene mediante la evaluación de ocho aparatos o sistemas con 34 variables las cuales deben ser registradas en las primeras 32 horas tras el ingreso a UCI, y puntuadas de 0 a 4, según el grado de desviación de la normalidad(55).

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura (°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°	
Presión arterial media (mmHg)(PAS+2PAD/3)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49	
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55	
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
Potasio Sérico (mEq/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) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6			
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual										
A. APS (AcutePhysiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)										

\* Fuente: (55).

Puntos por enfermedad crónica: Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido (ver definiciones adelante), asignar puntos del siguiente modo:

- a. Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: 5 puntos
- 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 funciona IV de la New York Heart Association.
- ✓ Respiratoria: Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave ( $> 40$  mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.
- ✓ Renal: Dependencia de diálisis crónica.
- ✓ Inmunocomprometido: El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones, por ejemplo, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis elevadas; o padece una enfermedad que está lo bastante avanzada como para suprimir la resistencia a las infecciones, por ejemplo, leucemia, linfoma, SIDA.

Interpretación del puntaje:

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85



## Anexo 9

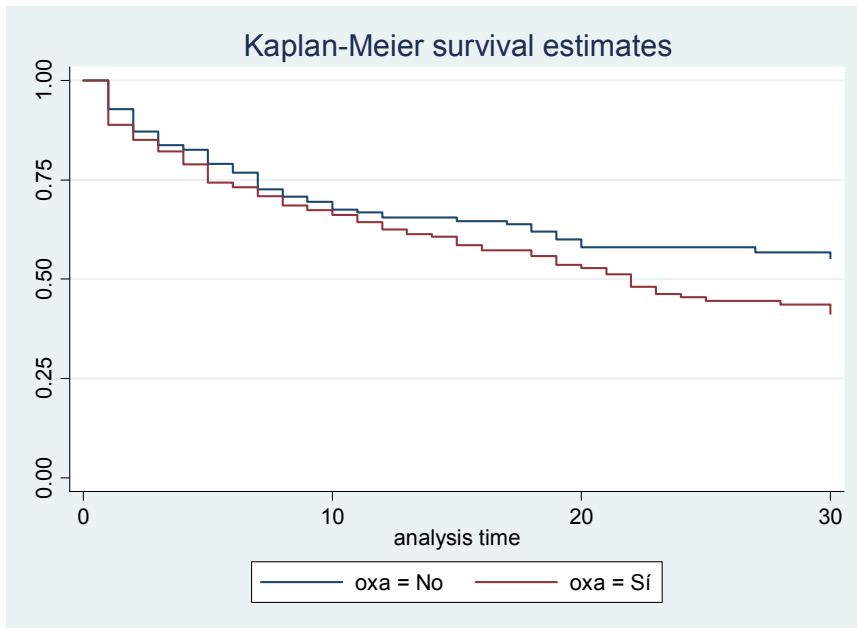
**Índice de comorbilidades de Charlson**

Puntaje	Condición
1	Infarto de miocardio (historia, sin cambios electro cardiográficos)
	Falla cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica (Incluye aneurisma aórtico $\geq 6$ cm)
	Enfermedad cerebro vascular: ECV con o sin secuelas o AIT
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcera péptica
	Enfermedad hepática leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica)
	Diabetes sin daño en órgano blanco (Excluye la de solo control con dieta)
2	Hemiplejía
	Enfermedad renal moderada a severa
	Diabetes con órgano blanco (retinopatía, neuropatía, nefropatía, o diabetes descompensada)
	Tumor sin metástasis (excluir si tamaño $>5$ )
	Leucemia (aguda o crónica)
	Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor solido metastásico
	SIDA (No solo VIH positivo)
NOTA. Por cada década después de los 40 años de edad, adicionar 1 punto al puntaje general	
Siglas: ECG, electrocardiograma; ECV, Evento cerebro vascular; AIT, accidente isquémico transitorio; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.	

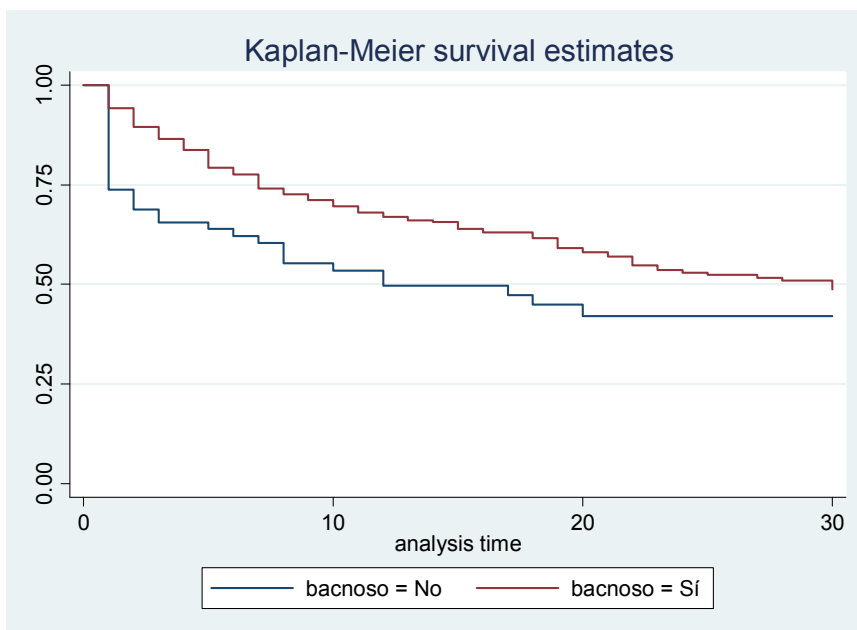
Anexo 10

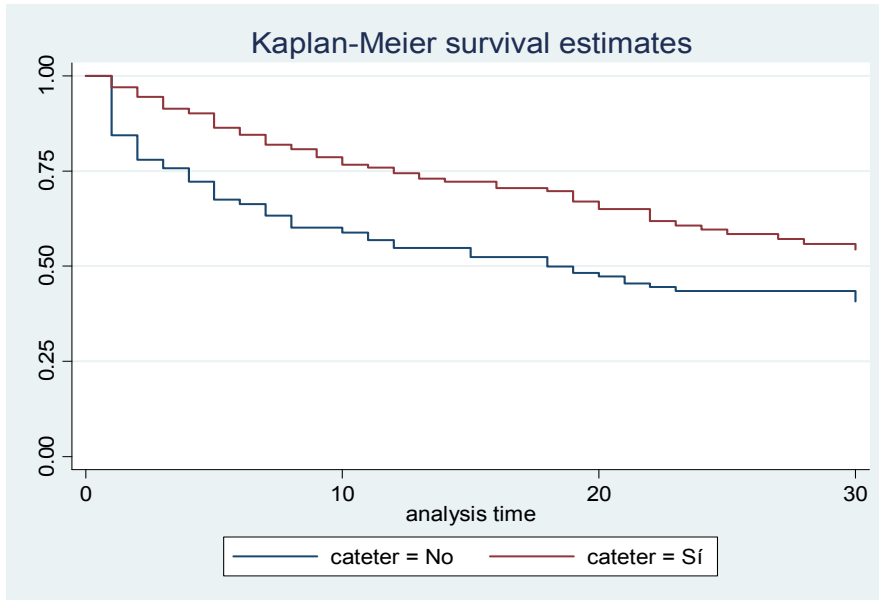
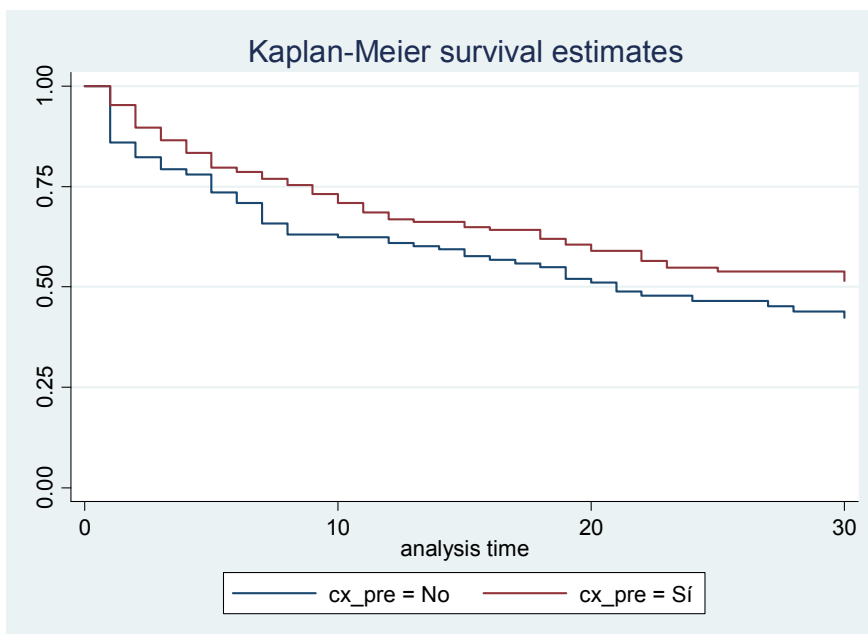
**Funciones de supervivencia para potenciales variables de pronóstico**

Resistencia a oxacilina

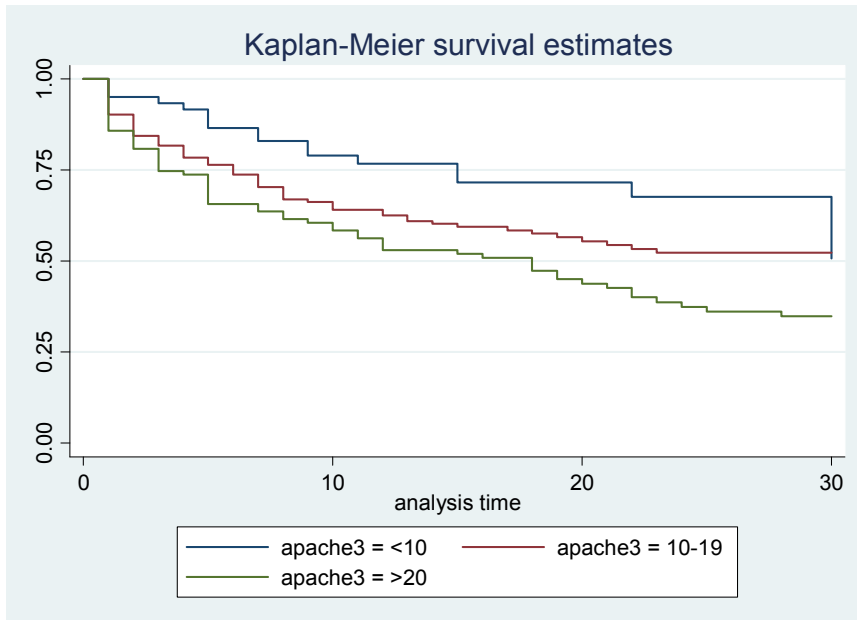


Bacteremia de origen nosocomial

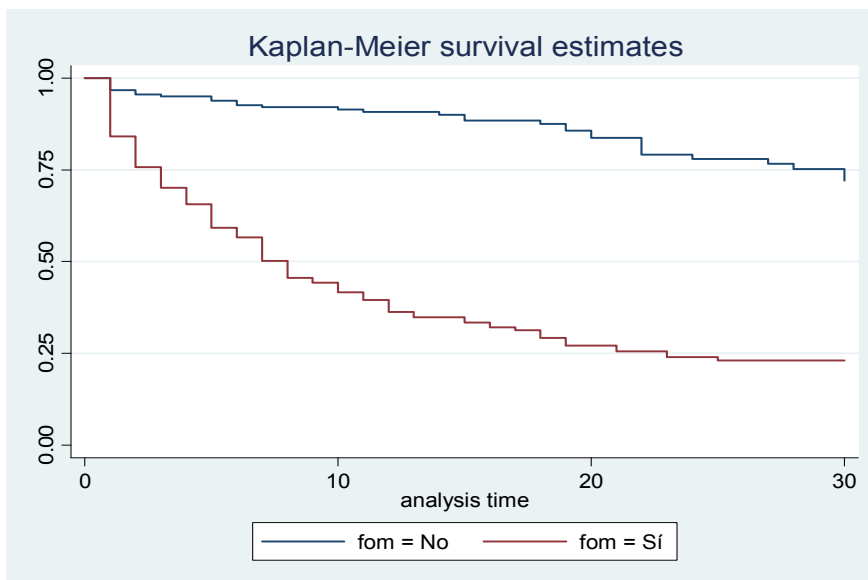


Bacteremia asociada a catéterCirugía previa a la bacteremia

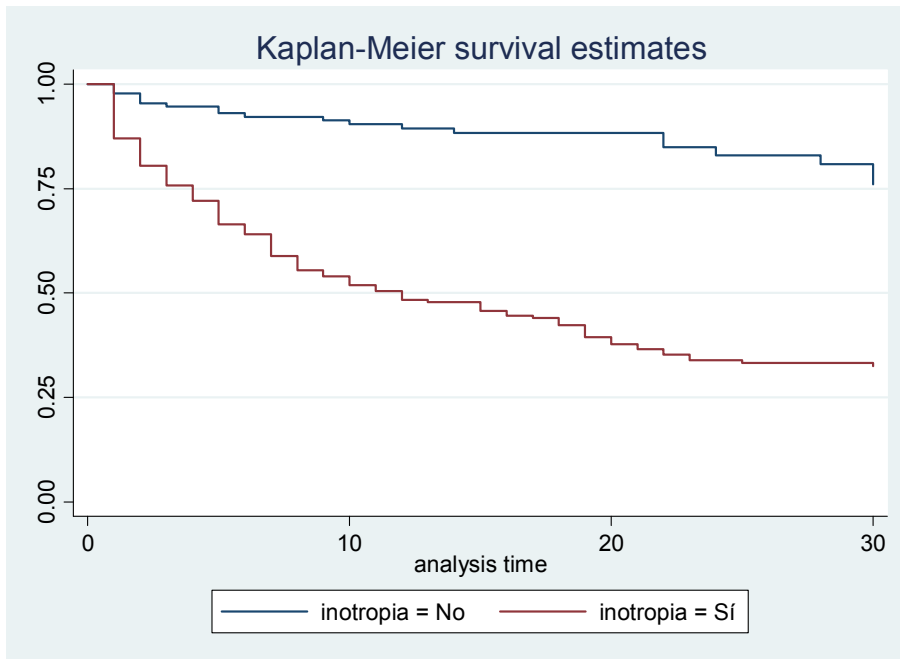
Puntaje APACHE II al inicio de la bacteremia



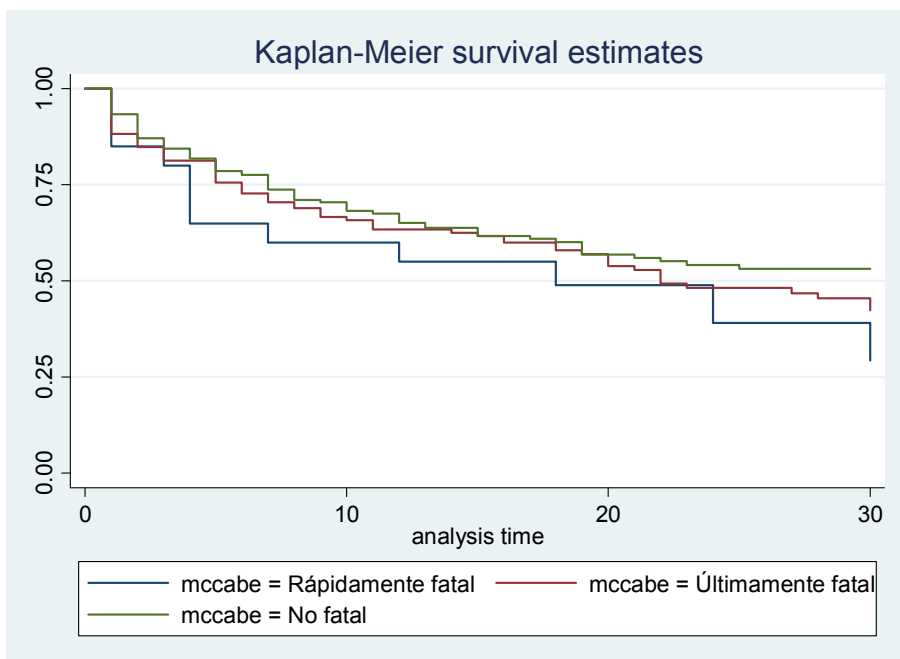
Presencia de falla orgánica múltiple



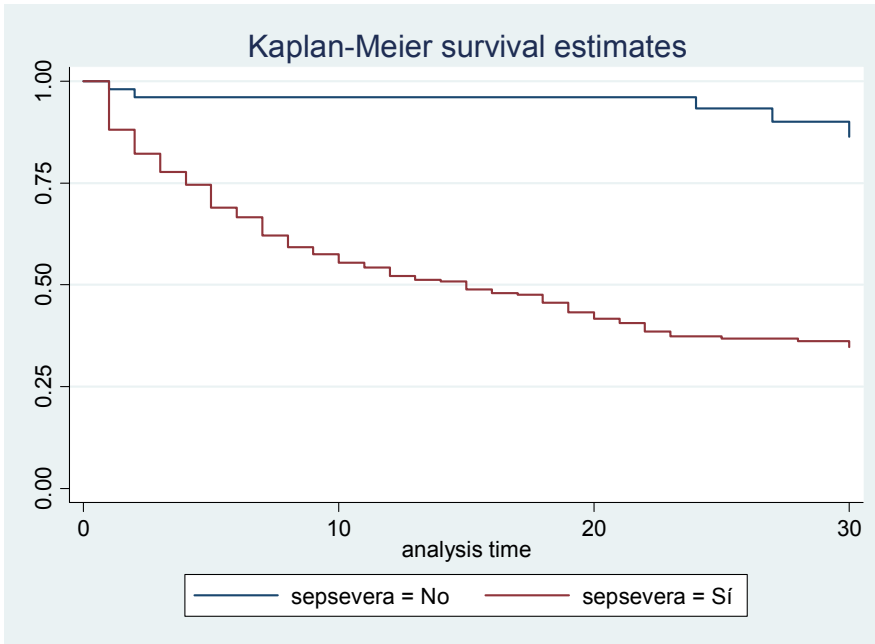
Requerimiento de soporte intróptico



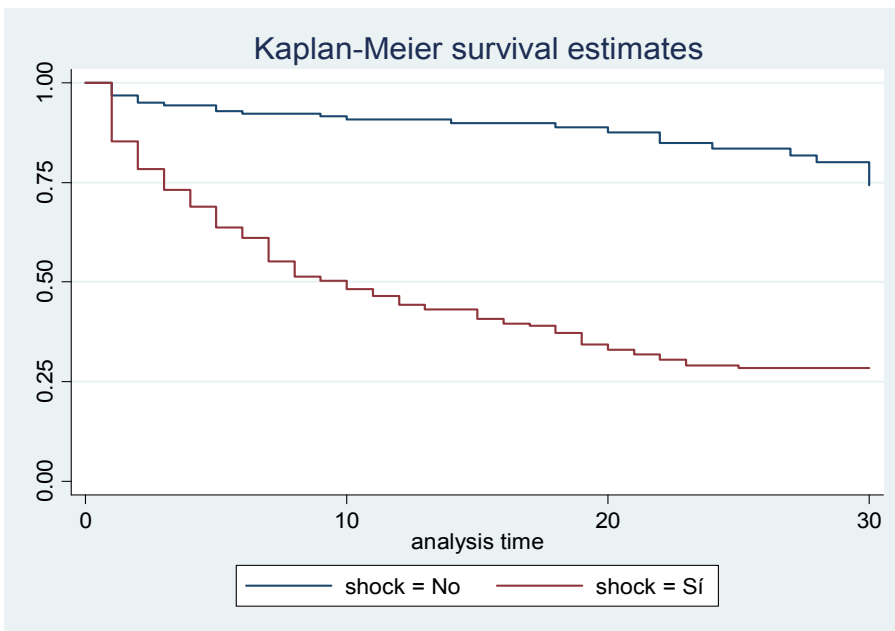
Severidad según McCabe al inicio de la bacteremia



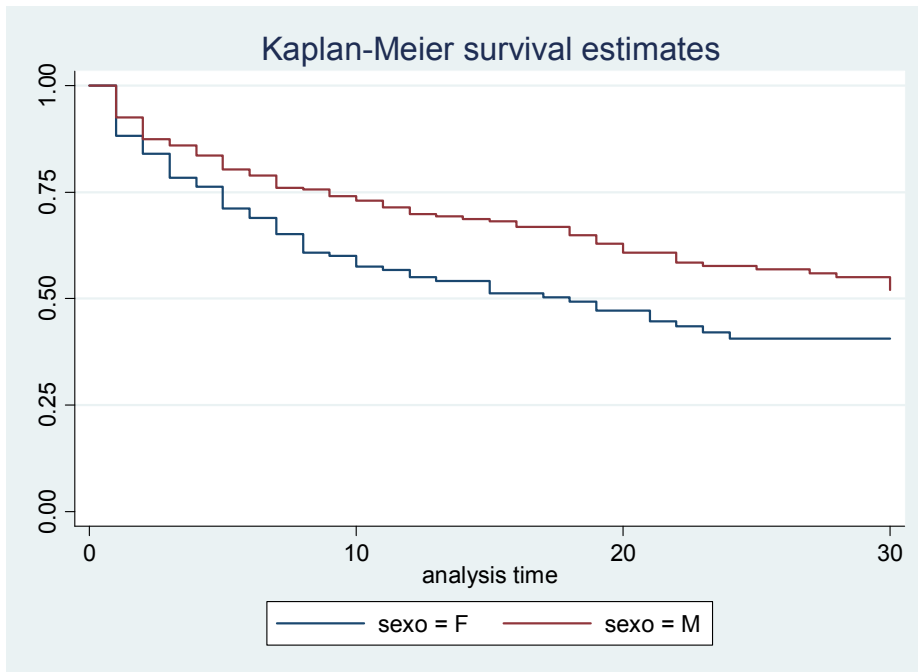
Sepsis severa (Compromiso de dos órganos o más)



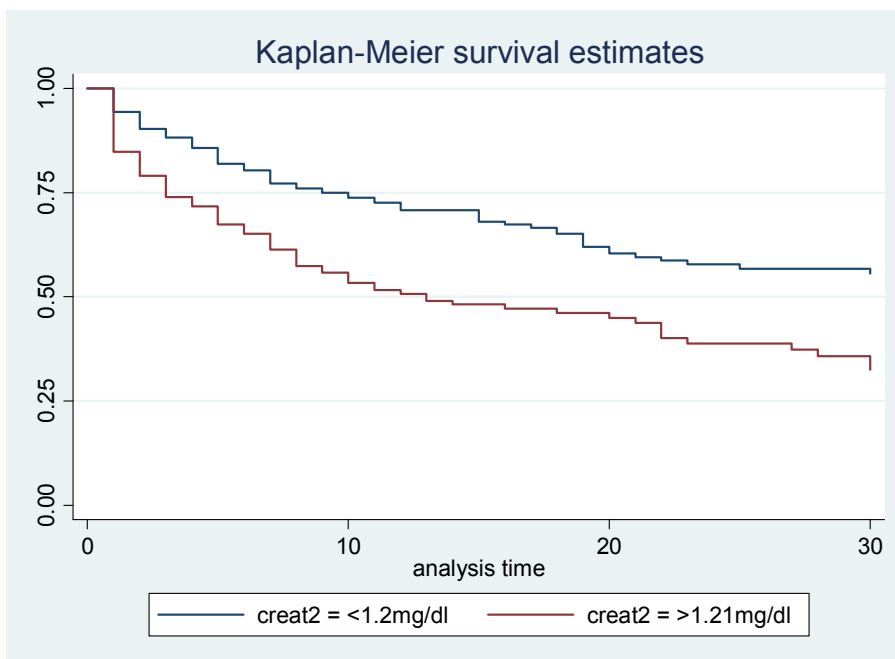
Presencia de shock



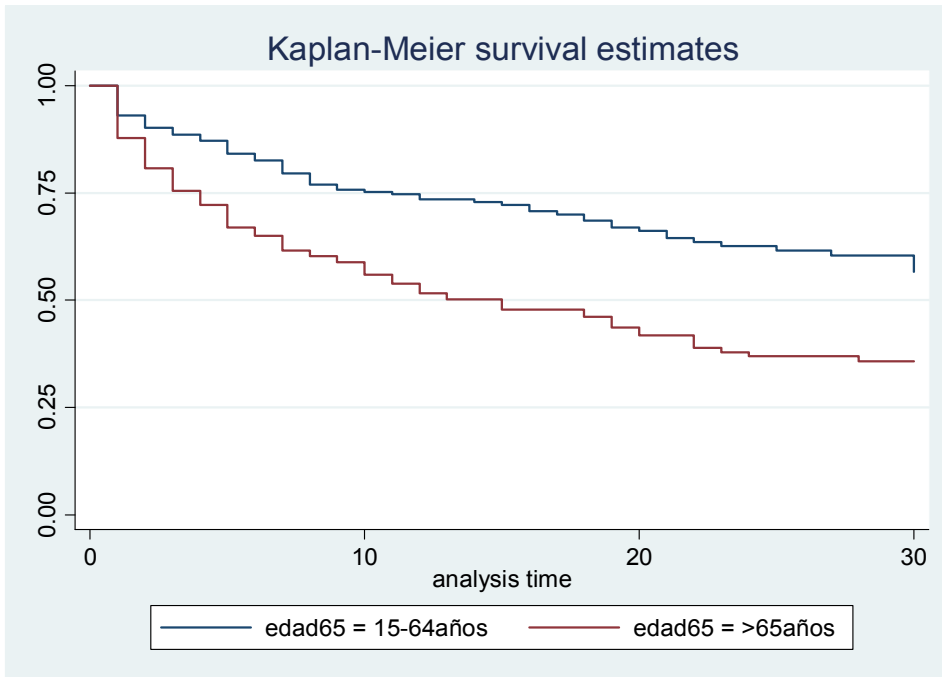
Sexo



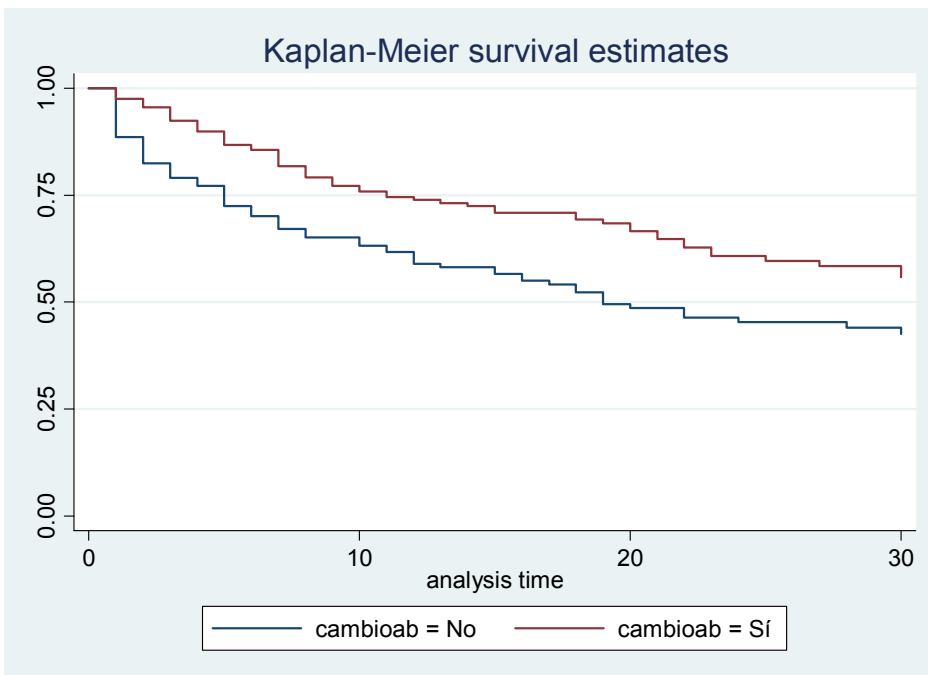
Creatinina al inicio de la bacteremia



Edad mayor de 65 años

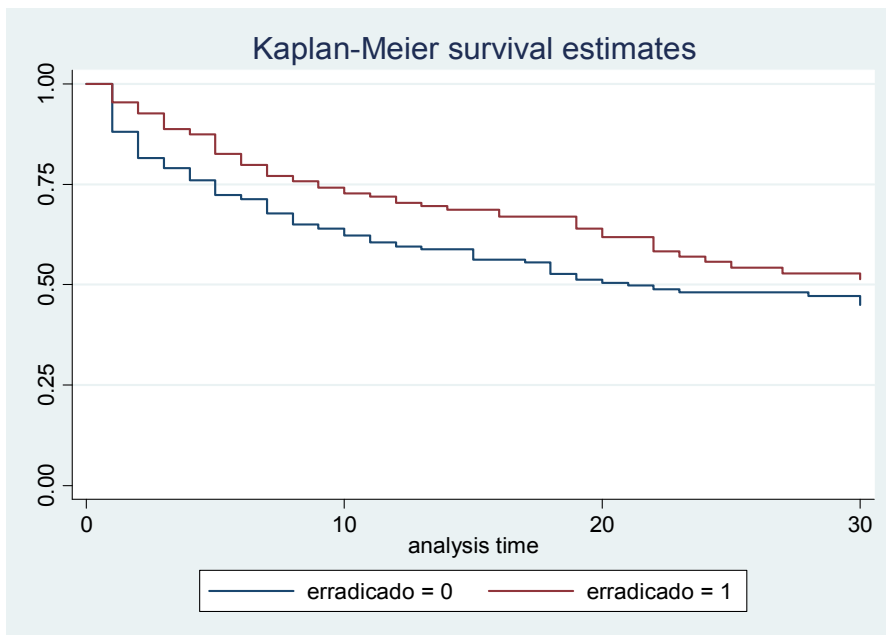


Cambio de antibiótico

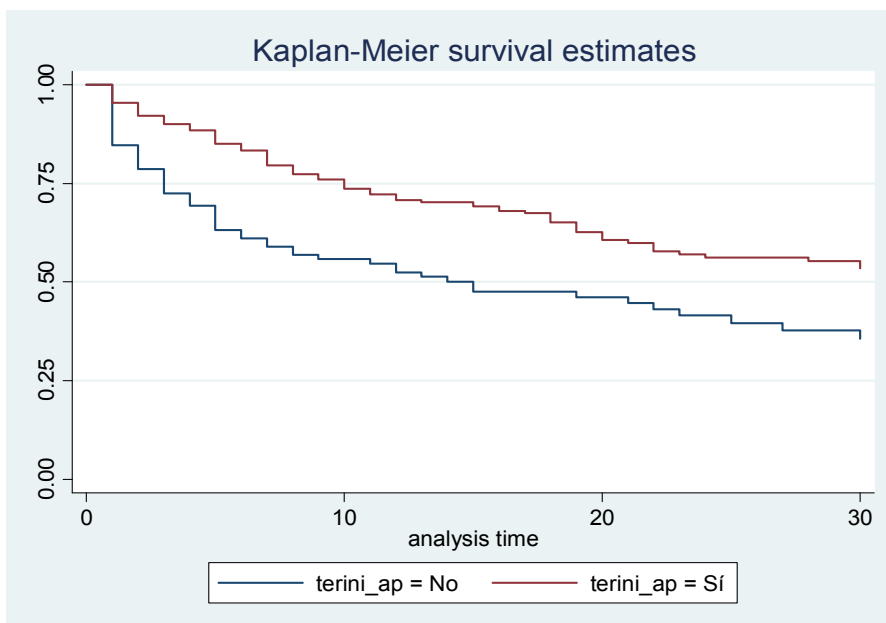


Foco erradicado





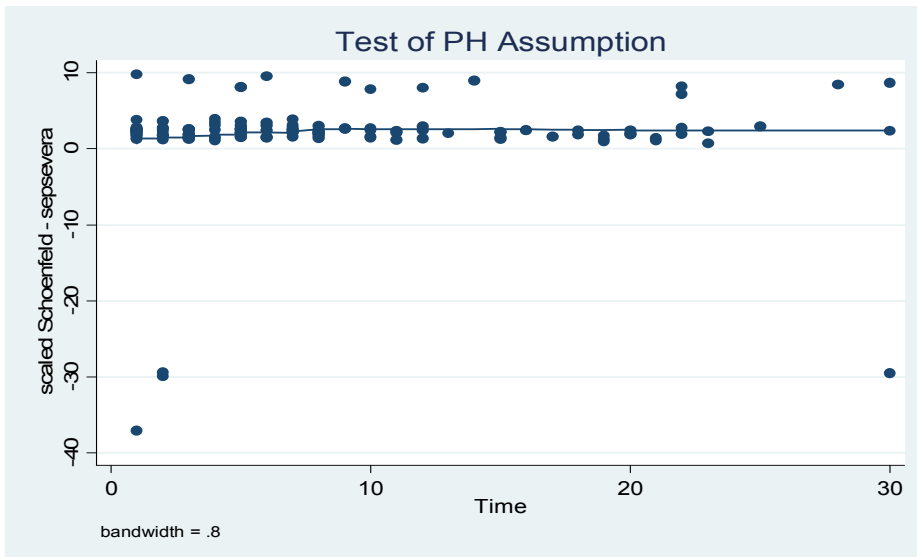
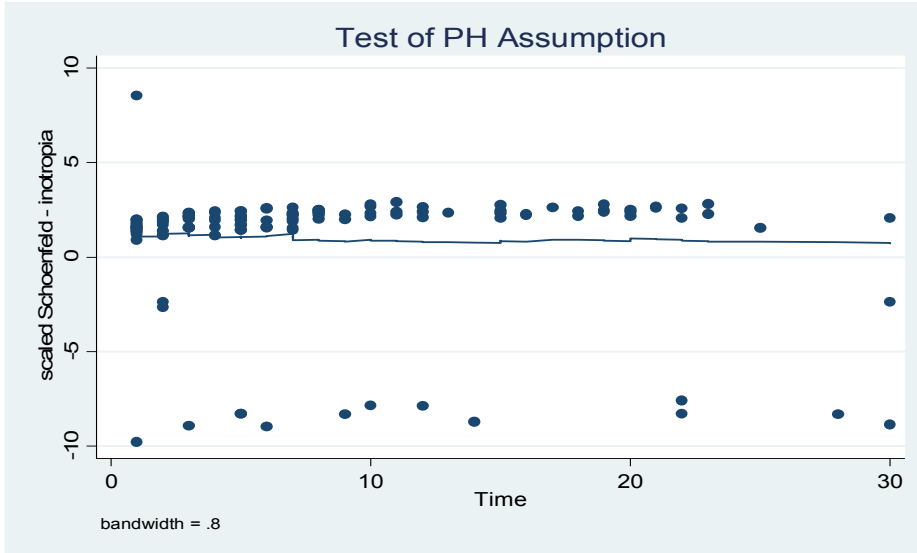
### Terapia inicial apropiada

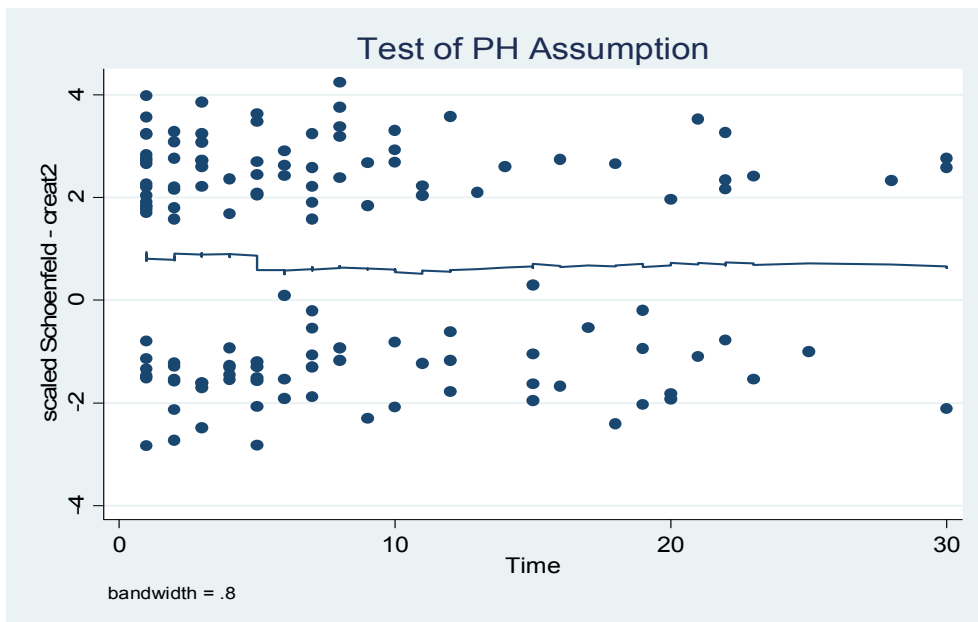
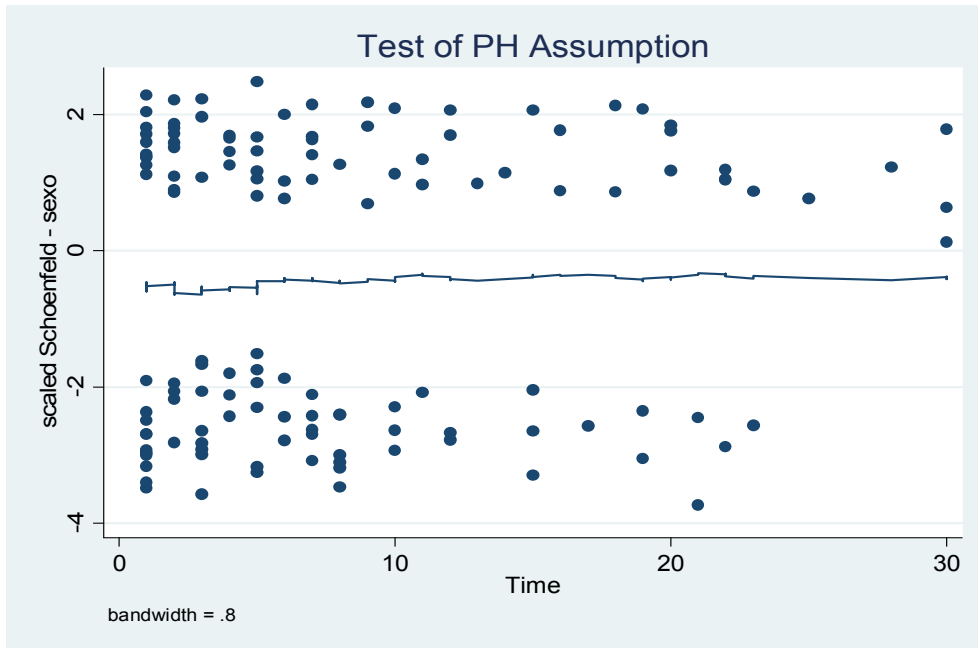


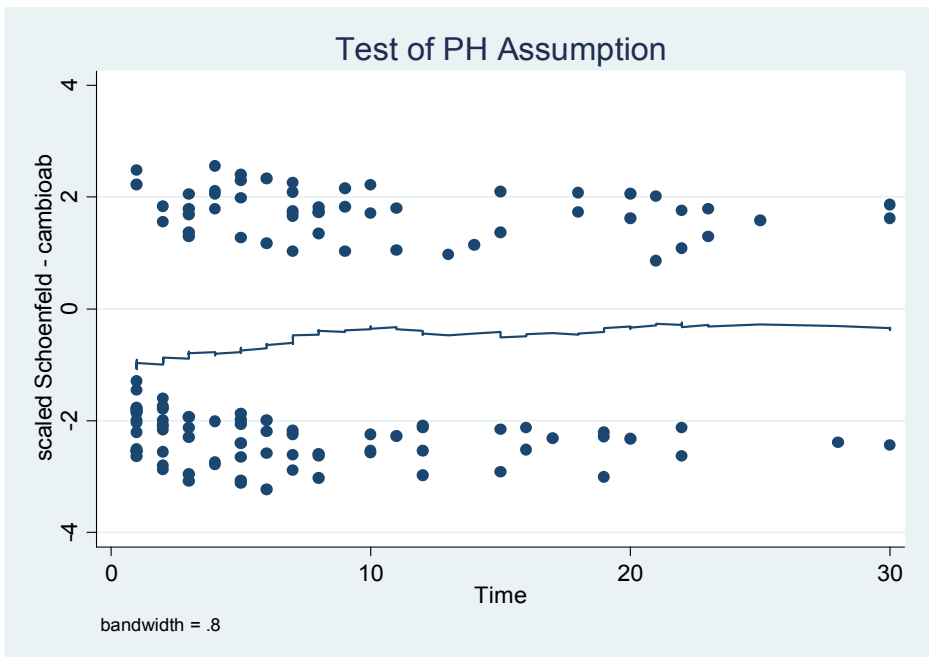
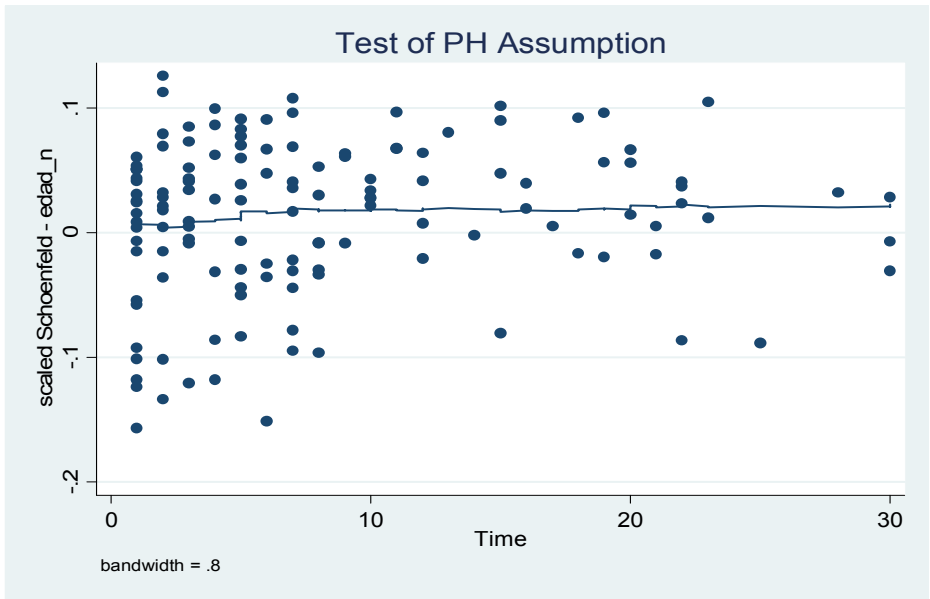
Anexo 11

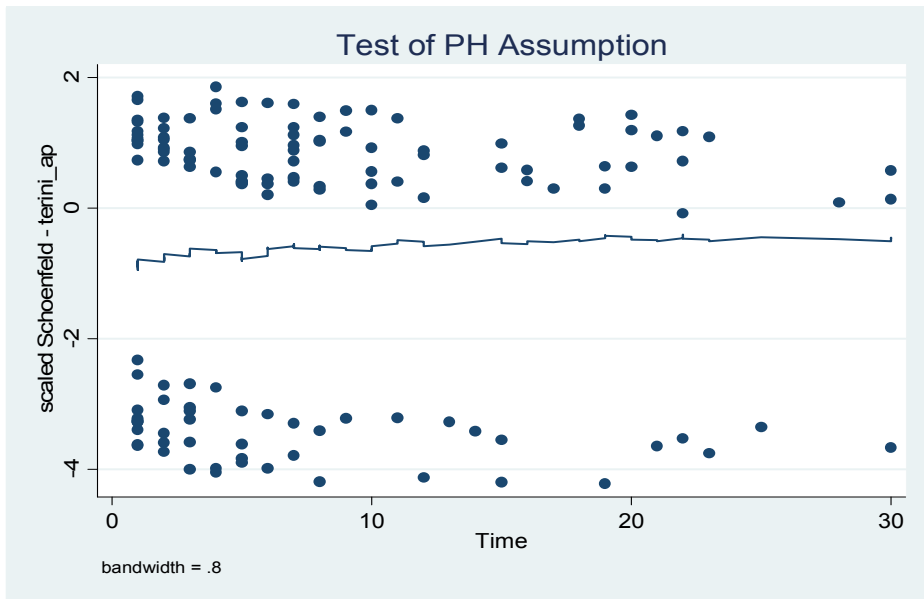
Pruebas de proporcionalidad

Gráficos de residuos parciales de Schoenfeld

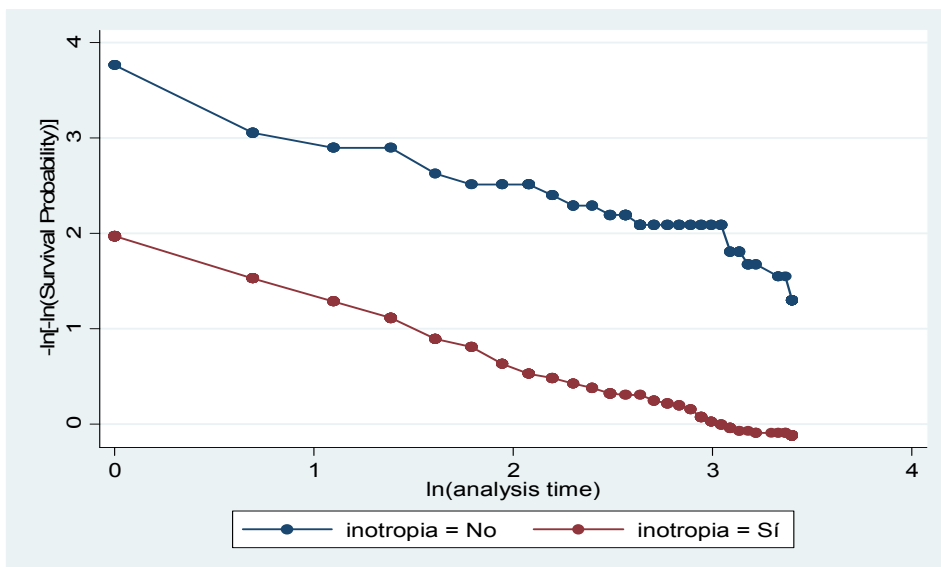


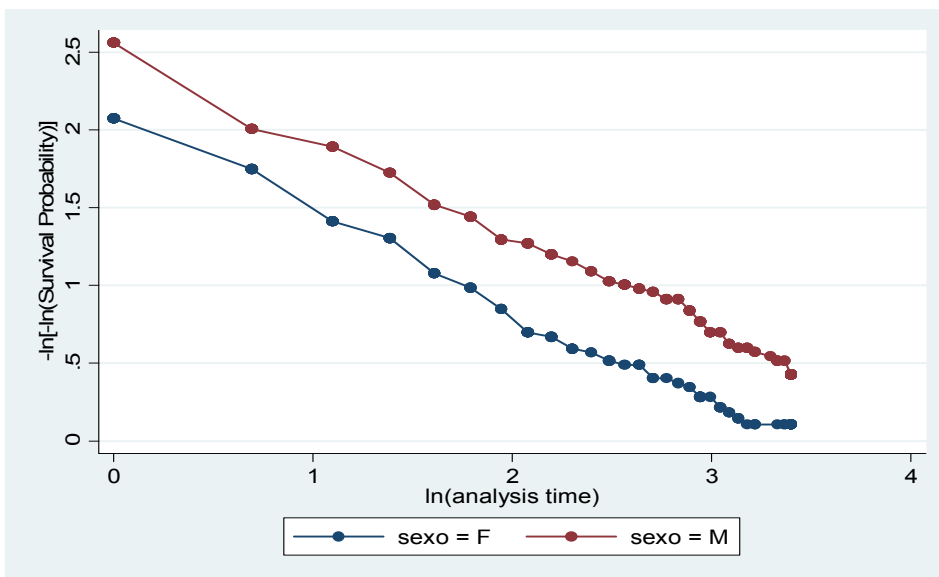
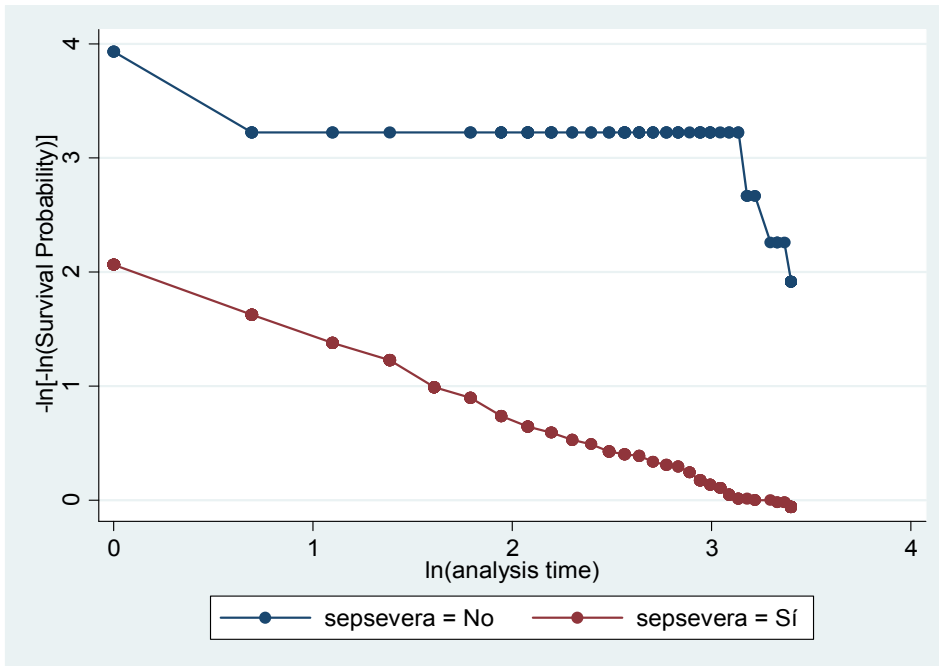


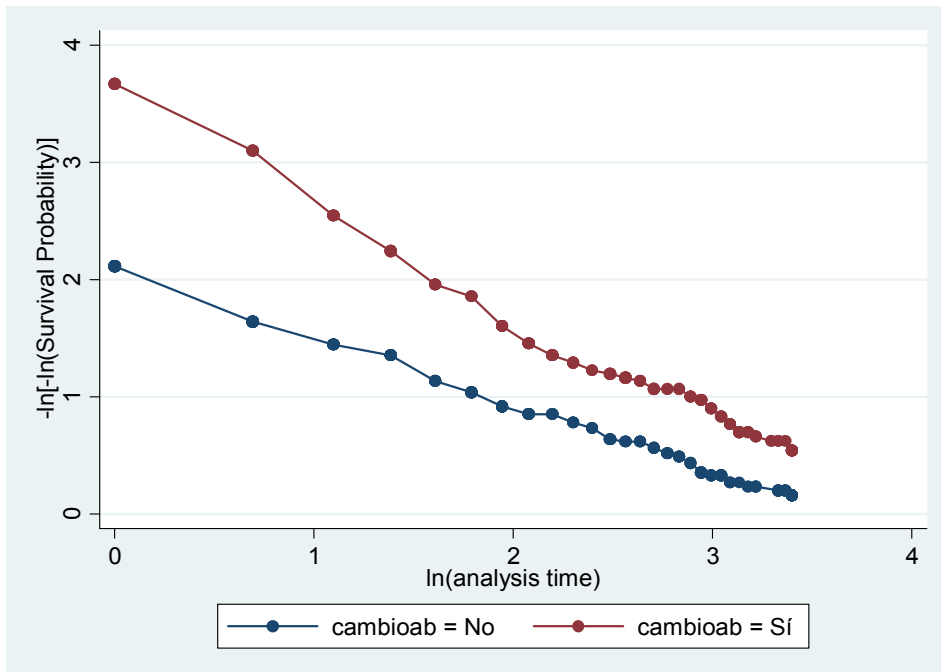
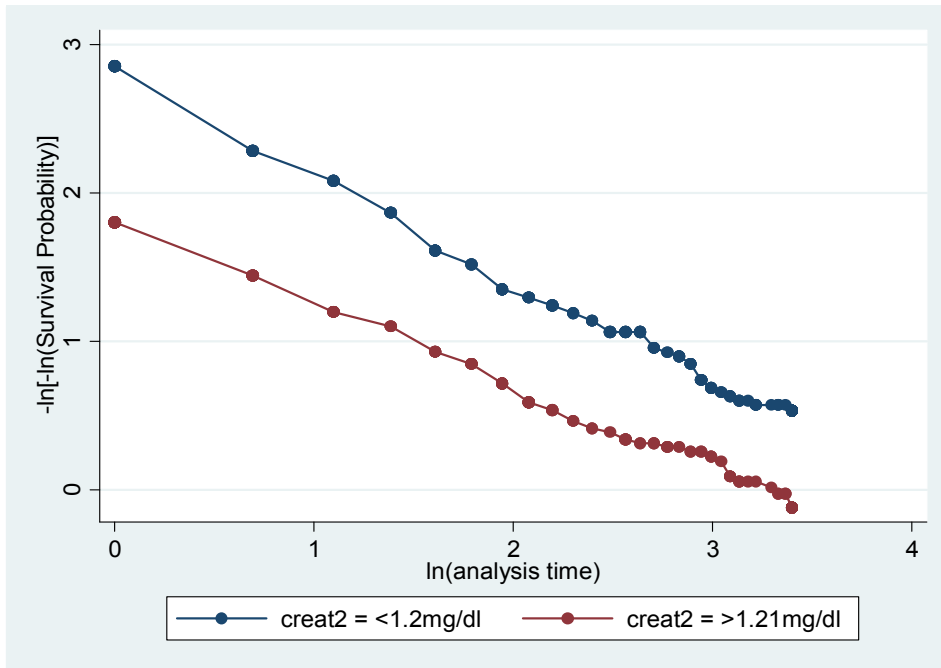


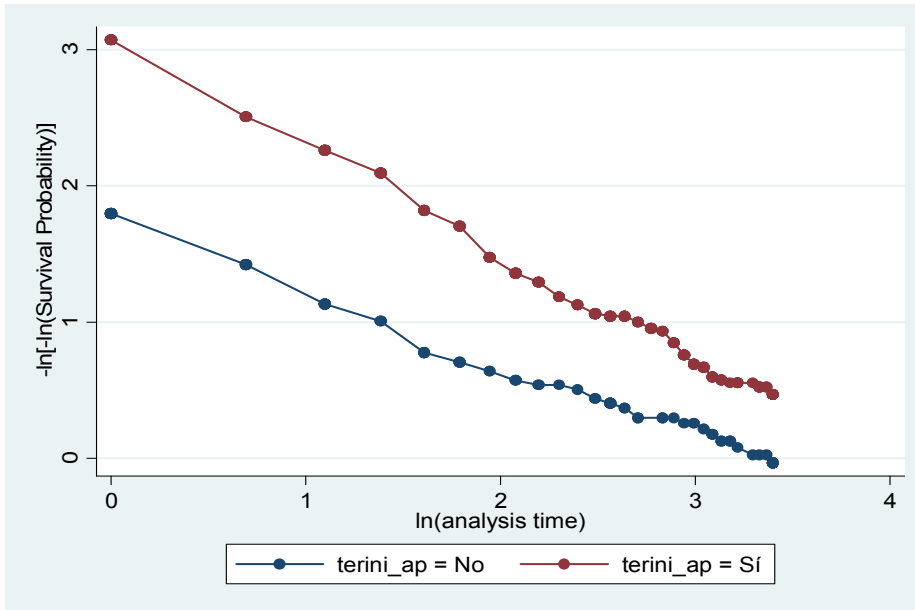


Gráficos Log-Log de la función de supervivencia

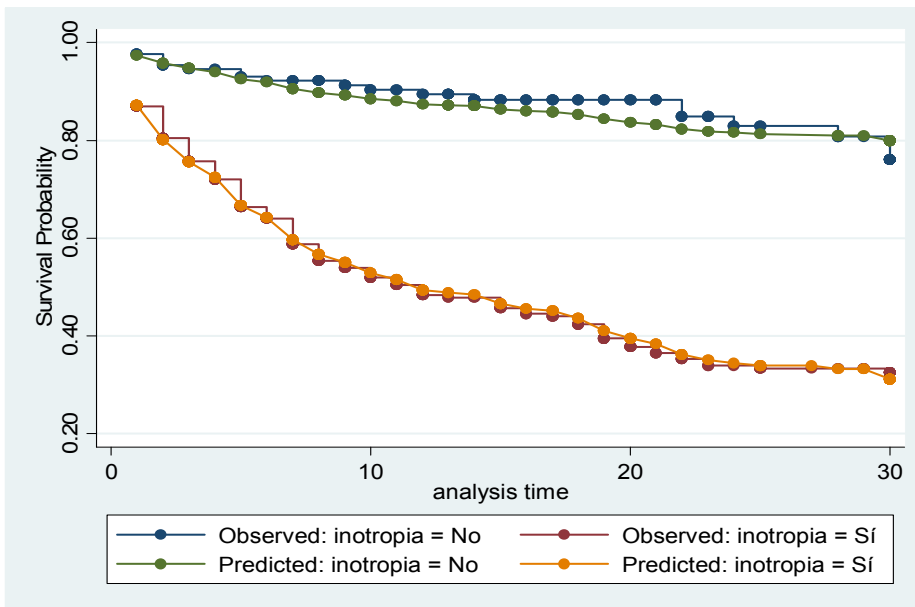




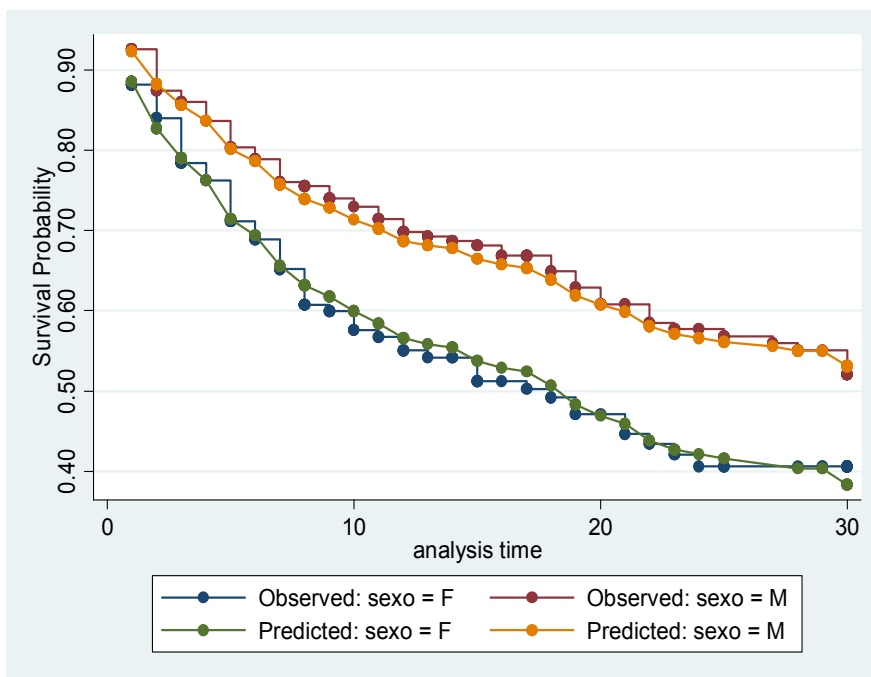
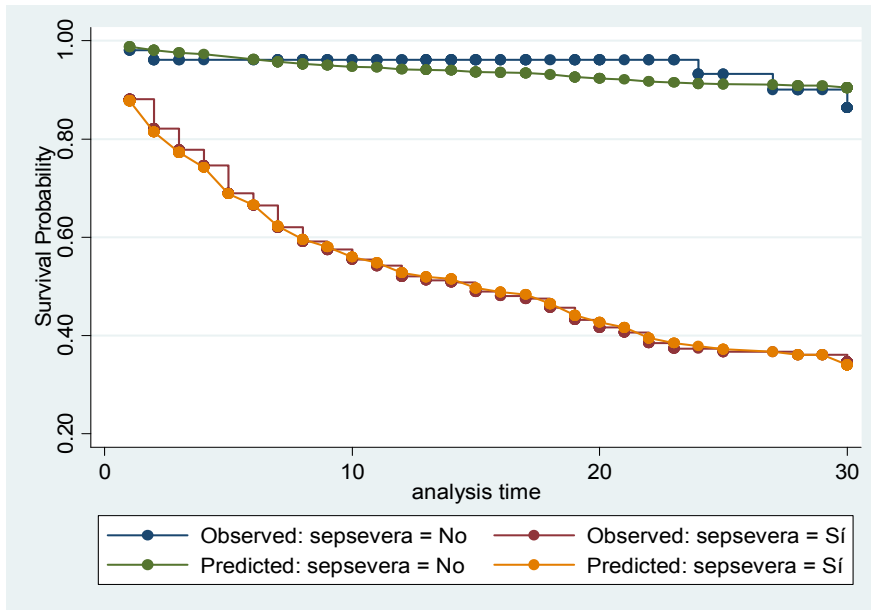


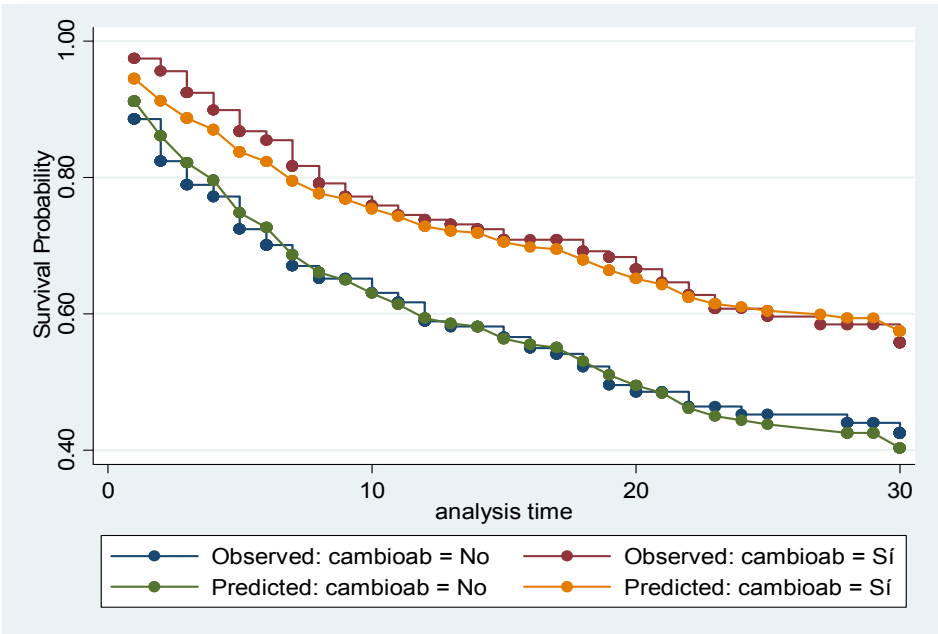
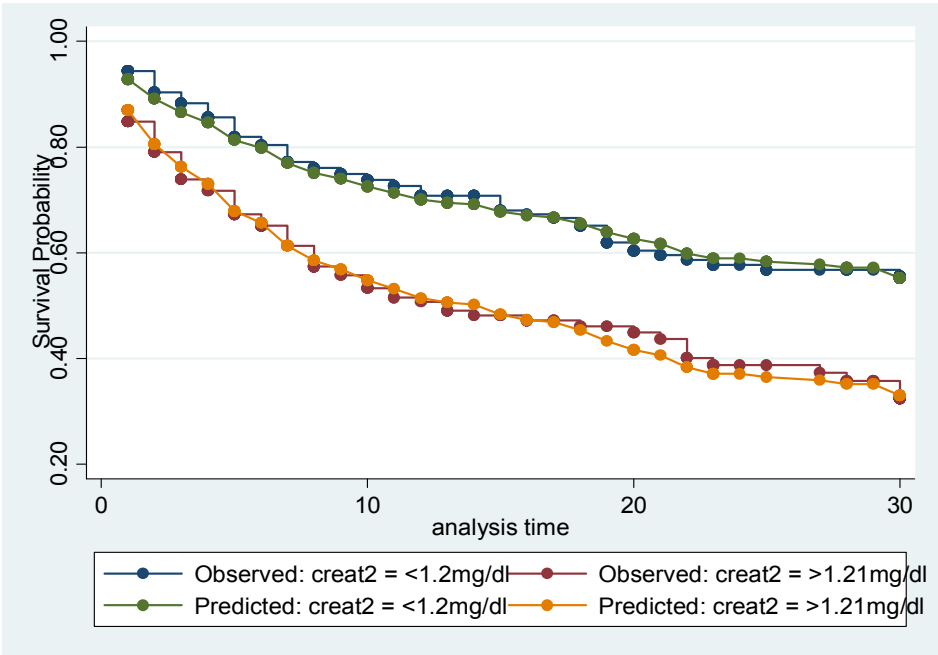


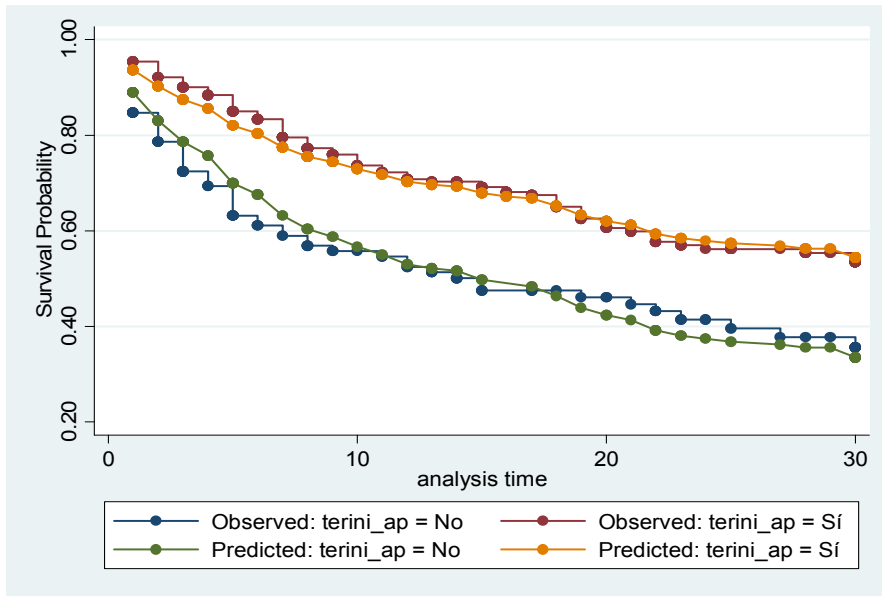
Gráficos probabilidad de supervivencia predicha (sthplot)



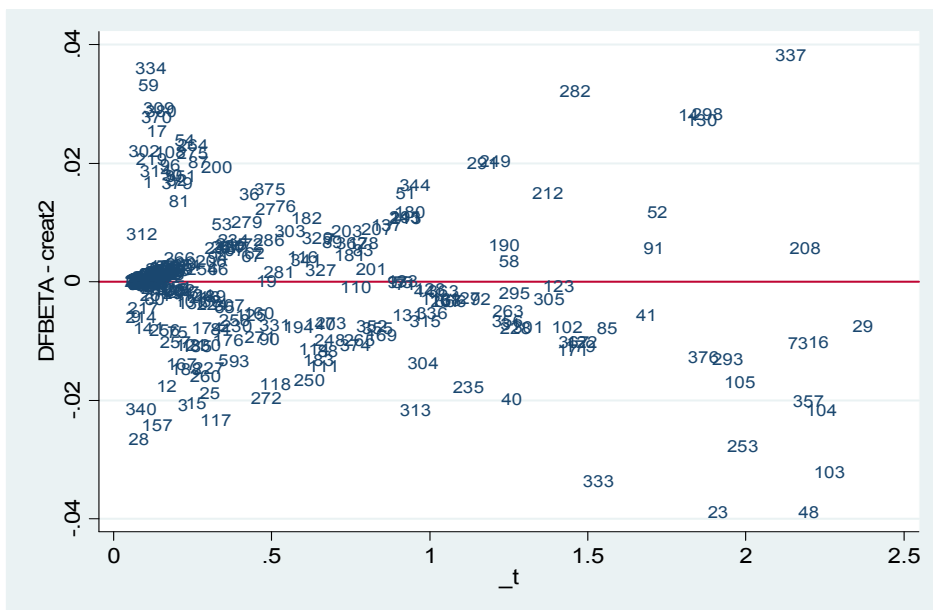
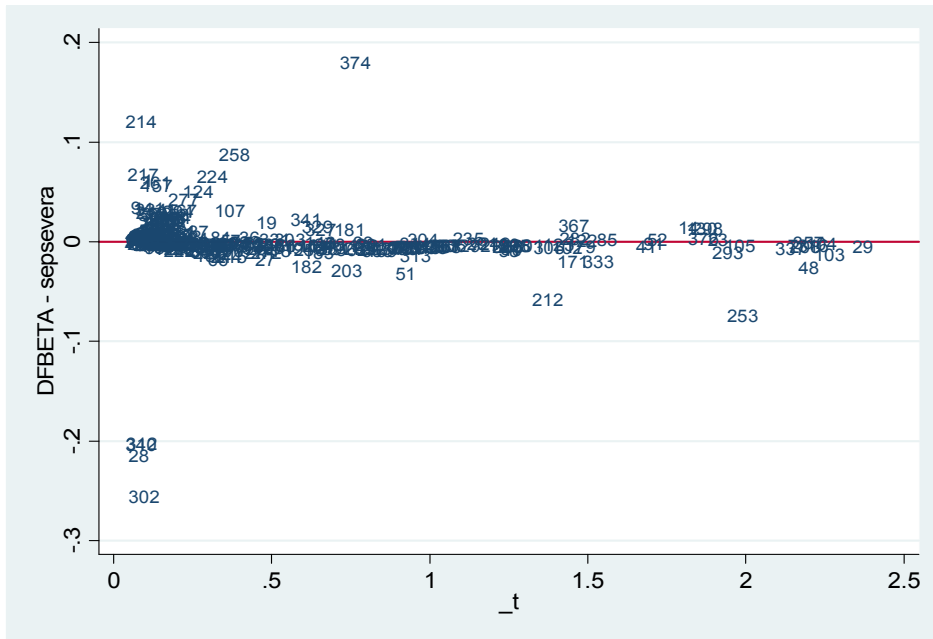


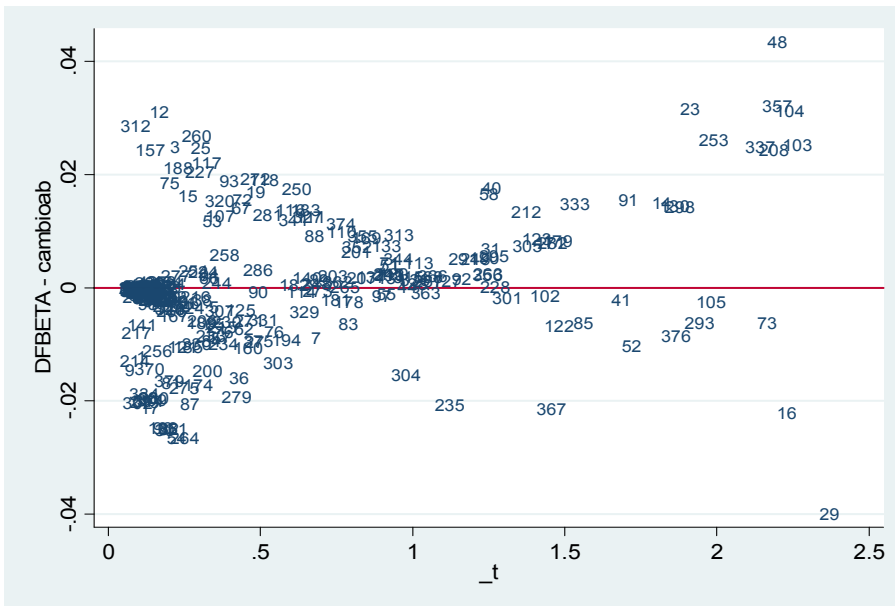
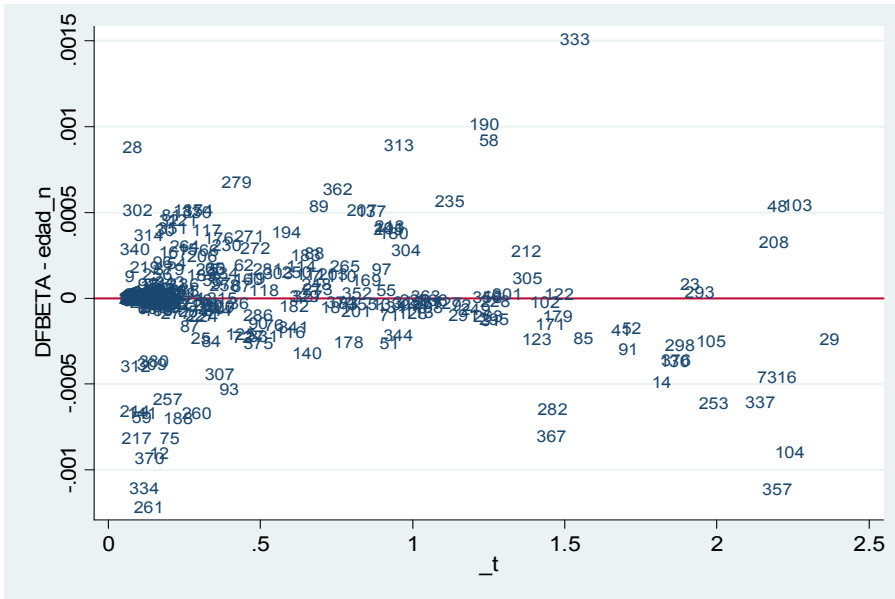


















## Bibliografía

1. McGowan JE, Jr., Carlet J. Antimicrobial resistance: a worldwide problem for health care institutions. *Am J Infect Control*. 1998 Dec;26(6):541-3.
2. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):584-99.
3. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee 2006. 2006.
4. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Jul 29;57(10):1514-27.
5. OMS. [World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs]. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Oct;10(4):284-94.
6. Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Alvarez C, Buitrago G, Mendez M. [Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogota, Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2006 May;8 Suppl 1:59-70.
7. Leal AL, Buitrago G, Eslava J, Cortes JA, Álvarez CA. Trends for Markets of Bacterial Resistance in 21 High Complexity Hospitals in Bogota, Colombia. 2001 - 2004. Program and Abstracts of the 45th annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy New Orleans, Louisiana 2005.
8. Miranda MC, Perez F, Zuluaga T, Olivera Mdel R, Correa A, Reyes SL, et al. [Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005]. *Biomedica*. 2006 Sep;26(3):424-33.
9. Salud SDd. BED de resistencia bacteriana SDS, Junio 2008. *Boletín Epidemiológico Distrital*. 2007.
10. Alvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerda E, Sanchez Godoy J, et al. [Staphylococcus aureus nosocomial infections in critically ill patients admitted in intensive care units]. *Med Clin (Barc)*. 2006 May 6;126(17):641-6.
11. Alvarez CA, Barrientes OJ, Leal AL, Contreras GA, Barrero L, Rincon S, et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec;12(12):2000-1.

12. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(9):751-68.
13. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Jacobson C, et al. National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998-2003). *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1132-40.
14. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr;55(4):1598-605.
15. Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N, Gomez WV, Sussmann O, Agudelo JG, et al. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Apr;27(4):349-56.
16. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2229-35.
17. Ho KM, Robinson JO. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care*. 2009 May;37(3):457-63.
18. Gold HS, Moellering RC, Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1445-53.
19. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32 Suppl 2:S114-32.
20. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*. 1998 Sep 5;317(7159):652-4.
21. Cortes JA, Gomez CA, Cuervo SI, Leal AL. [Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bogota, Colombia: Public Health implications]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007 Jul-Sep;9(3):448-54.
22. Castillo J. Emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina con perfil comunitario en hospitales de Bogotá: capacidad predictiva de un sistema de vigilancia. Presentado en VI encuentro Nacional de investigadores en enfermedades infecciosas. 2008.
23. Salud SDd. BED de infecciones intrahospitalarias SDS, Junio 2008. . Boletín Epidemiológico Distrital 2007.
24. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth Informational Supplement. Documento CLSI M100-S21. 2011;31(1).

25. Espinosa CJ, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2011;31:27-34.
26. Skrupky LP, Micek ST, Kollef MH. Bench-to-bedside review: Understanding the impact of resistance and virulence factors on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2009;13(5):222.
27. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20;339(8):520-32.
28. Alvarez CA, Yomayusa N, Leal AL, Moreno J, Mendez-Alvarez S, Ibanez M, et al. Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. *Am J Infect Control*. May;38(4):315-8.
29. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):193-200.
30. Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2335-40.
31. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S82-9.
32. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):53-9.
33. Thompson DS, Workman R, Strutt M. Contribution of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia to overall mortality in a general intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2008 Nov;70(3):223-7.
34. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, 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*. 2005 Feb;26(2):166-74.
35. Szklo M NF. Identifying noncausal associations: Confounding. In: M S, editor. *Epidemiology beyond the basics*. Maryland: Aspen publications; 2000. p. 177-210.
36. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995 Dec;48(12):1503-10.
37. Castillo JS, Leal AL, Álvarez CA, Cortés JA, Henríquez DE, Buitrago G, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la unidad de cuidados intensivos: revisión de los estudios de pronóstico. *Infectio*. 2011;15(1):25-32.
38. McGowan JE, Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar-Apr;7(2):286-92.

39. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2223-8.
40. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008 Mar;36(2):118-22.
41. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control*. 2006 Feb;34(1):1-5.
42. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med*. 1994;20(2):94-8.
43. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg*. 2002 Dec;137(12):1353-9; discussion 9.
44. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med*. 2004 Nov;97(11):521-6.
45. Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, Anderson DJ, Chawla V, Golan Y, et al. Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. Jun;16(6):747-52.
46. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):997-1005.
47. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2506-11.
48. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul;118(1):146-55.
49. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2069-74.
50. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
51. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42 Suppl 4:S164-72.
52. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 1997;2 Ed.
53. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6.

54. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1538-48.
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
56. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med*. 1962;110:83-91.
57. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
58. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1127-32.
59. Box-Steffensmeier JM, Jones BS. *Event history modeling: A guide for social scientists*. New York: Cambridge University Press. 2004.
60. Cleves M, Gould W, Gutierrez RG, Marchenko YV. *An introduction to survival analysis using Stata*. Third edition. Texas, 2010.
61. Fisher LD, Lin DY. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annu Rev Public Health*. 1999;20:145-57.
62. Hertz-Picciotto I, Rockhill B. Validity and efficiency of approximation methods for tied survival times in Cox regression. *Biometrics*. 1997 Sep;53(3):1151-6.
63. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Daschner F, Ruden H. Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). *Infection*. 2005 Apr;33(2):50-5.
64. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):77-84.
65. Harris AD, Carmeli Y, Samore MH, Kaye KS, Perencevich E. Impact of severity of illness bias and control group misclassification bias in case-control studies of antimicrobial-resistant organisms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Apr;26(4):342-5.
66. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Giannopoulou KP, Alexiou VG, Rafailidis PI. Matching criteria in case-control studies in the field of antimicrobial resistance. *Microb Drug Resist*. 2008 Jun;14(2):171-82.
67. van de Bosch J, Atiqi R, Cleophas TJ. Time-dependent predictors in clinical research, performance of a novel method. *Am J Ther*. Nov-Dec;17(6):e202-7.