

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS
DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER QUE
PRESENTARON INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO DURANTE LOS
AÑOS 2014-2016**

SANTIAGO SÁNCHEZ PARDO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2019**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS
DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER QUE
PRESENTARON INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO DURANTE LOS
AÑOS 2014-2016**

SANTIAGO SÁNCHEZ PARDO

Trabajo de Grado para Optar al Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Directora

ELSA MARINA ROJAS GARRIDO

Especialista en Medicina Interna - Infectología

Codirector

REYNALDO MAURICIO RODRÍGUEZ AMAYA

Medico Epidemiólogo

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2019

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. HIPÓTESIS	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. MARCO TEÓRICO	19
5.1 EL RETO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DEL MÉDICO INTERNISTA	19
5.2 CAMBIOS EN LA MICROBIOLOGÍA Y RESISTENCIA BACTERIANA	20
5.3 DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO	25
5.4 AUSENCIA DE ESTUDIOS DE ÍNDOLE CLÍNICO	26
5.5 COSTOS DEL PROBLEMA	27
6. METODOLOGÍA	29
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	29
6.2 POBLACIÓN OBJETIVO	29
6.3 TIPO DE MUESTREO	29
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30

6.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
6.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	30
6.7.1 Variables independientes	30
6.7.2 Variable Dependiente Principal o Desenlace	31
6.8 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	31
6.9 LUGAR O INSTITUCIÓN	32
6.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
7. DEBILIDADES Y SESGOS DEL ESTUDIO	33
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
9. TRATAMIENTO DE LOS DATOS PERSONALES	35
10. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	36
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
12. PRESUPUESTO Y FUENTES DE FINANCIACIÓN	38
13. RESULTADOS	39
13.1 RESULTADOS EN PACIENTES VIH	46
13.2 DESCRIPCIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES	48
14. DISCUSIÓN	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
BIBLIOGRAFÍA	68

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura N° 1. Algoritmo de Selección de Los Pacientes	39
Figura N° 2. Distribución de los Sitios Anatómicos Más Frecuentes de Infección en Pacientes con VIH	48
Figura N° 3. Distribución de Los Microorganismos con Perfiles Amplios de Resistencia	50

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla Nº 1. Distribución en Orden de Frecuencia de Los Microorganismos Aislados N= 182	40
Tabla Nº 2. Sitios Anatómicos Primarios Fuente de Infección y Clasificación Temporal de La Infección en La Población General	41
Tabla Nº 3. Variables Clínicas y de Laboratorio de Interés	42
Tabla Nº 4. Resistencia Antimicrobiana para Los Microorganismos Más Frecuentes Gram Negativos	43
Tabla Nº 5. Resistencia Antimicrobiana para <i>S. aureus</i>	44
Tabla Nº 6. Fuente Primaria de La Infección y Aislamientos de Bacterias Resistentes	51
Tabla Nº 7. Comparación de Variables Cualitativas y Cuantitativas de los Pacientes con Infecciones por Microorganismos Resistentes y No Resistentes	51

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Tabla de Definición de Las Variables	76
Anexo B. Definición de Bacteriemia Adaptada según los Criterios de CDC 2008.	87

RESUMEN

TITULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER QUE PRESENTARON INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO DURANTE LOS AÑOS 2014-2016.*

AUTOR: SANTIAGO SÁNCHEZ PARDO**

PALABRAS CLAVE: Infectología, Microbiología, Bacteriemia, Enterobacteriaceae, Resistencia Bacteriana a Antibióticos.

DESCRIPCIÓN:

INTRODUCCIÓN: Las infecciones del torrente sanguíneo son un problema creciente y actualmente son una clara amenaza para la salud pública. La bacteriemia representa aproximadamente 15% de todas las infecciones nosocomiales y afecta al 1% de los pacientes hospitalizados.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal, con inclusión de pacientes adultos, hospitalizados por el servicio de medicina interna en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia, durante los años 2014 a 2016. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander.

RESULTADOS: Se revisaron 450 historias clínicas, con 148 pacientes y 182 aislamientos. Los antecedentes más frecuentes fueron: hipertensión arterial (46,6%) e infección por VIH (29,7%). La letalidad fue de 29%. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 49,2%, *S. aureus* 14,1%, el 23,6% de los pacientes tenían gérmenes resistentes, un 40% por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE. El 51,4% eran mujeres. El 100% de los pacientes con gérmenes resistentes tenían un índice de PITT severo.

CONCLUSIONES: La bacteriemia es una infección frecuente durante la atención hospitalaria que presenta gran mortalidad. Es destacable el predominio de aislamientos de enterobacterias multi droga resistentes. El antecedente de infección por VIH es uno de los más frecuentes el cual amerita ser evaluado como grupo de riesgo.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Directora: Elsa Marina Rojas. Especialista en Medicina Interna y enfermedades Infecciosas.

ABSTRACT

TITLE: CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS HOSPITALIZED BY THE INTERNAL MEDICINE SERVICE OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER WHO PRESENTED BLOODSTREAM INFECTIONS DURING THE YEARS 2014-2016.*

AUTHOR: SANTIAGO SÁNCHEZ PARDO**

KEY WORDS: Infectology, Microbiology, Bacteremia, Enterobacteriaceae, Bacterial Resistance to Antibiotics.

DESCRIPTION:

Introduction: Bloodstream infections are a growing problem and are currently a clear threat to public health. Bacteremia accounts for approximately 15% of all nosocomial infections and affects 1% of hospitalized patients.

Materials and Methods: a Retrospective, observational, cross-sectional study, including adult patients, hospitalized by the internal medicine service at the University Hospital of Santander, Bucaramanga, Colombia, during the years 2014 to 2016. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Universidad Industrial de Santander.

Results: 450 clinical records were reviewed, with 148 patients and 182 isolates. The most frequent antecedents were: arterial hypertension (46.6%) and HIV infection (29.7%). The lethality was 29%. The pathogens most frequently isolated were: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 49.2%, *S. aureus* 14.1%. 23.6% of patients had resistant germs, 40% due to *E. coli* and *K. pneumoniae* ESBL. 51.4% were women. 100% of patients with resistant germs had a severe PITT index.

Conclusions: Bacteremia is a frequent infection during hospital care that presents high mortality. It is remarkable the predominance of multi-drug resistant enterobacteria isolates. The history of HIV infection is one of the most frequent which deserves to be evaluated as a risk group.

* Degree work

** School of Health, School of Medicine. Department of Internal Medicine. Director: Elsa Marina Rojas. Specialist in Internal Medicine and Infectious Diseases.

INTRODUCCIÓN

El problema de la presente investigación son las enfermedades infecciosas, las cuales representan un amplio conglomerado de patologías, que en muchos casos comparten la condición de ser prevenibles con medidas simples como el lavado de manos y en otras se complementan con estrategias como la vacunación.

Dentro del gran espectro de las infecciones, las del torrente sanguíneo son un problema frecuente que a menudo afecta a pacientes que se encuentran dentro del medio hospitalario y se estima que cada año en Estados Unidos se detectan 250,000 casos y éstas causan una mortalidad cercana al 35%, con costos que superan los 35,000 dólares americanos por paciente (1,2).

Estudios reportan una duplicación del costo promedio del tratamiento para pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por *S. aureus* resistente a oxacilina (€ 10.573 Vs. € 24.931) y otros estudios han llegado a estimar un costo promedio de hasta € 11.044 por episodio de bacteriemia por este agente (22).

Dentro de los pacientes que se presentan con dicha condición la resistencia antimicrobiana es un problema adicional que genera sobrecostos y mayor mortalidad, ya que las terapias antimicrobianas empíricas inadecuadas aumentan la mortalidad en un 60%.

Hasta la actualidad no hay estudios en el nororiente colombiano y en la región de Santander que describan las características clínicas de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, los factores predominantes asociados a su presentación y como éstos influyen para la presentación de este fenómeno, la resistencia antimicrobiana, la estancia hospitalaria y mortalidad a corto y largo plazo.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes hospitalizados por el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Santander que presentaron infecciones del torrente sanguíneo durante los años 2014-2016?

2. HIPÓTESIS

Existe un comportamiento diferente al encontrado en otras series de pacientes en cuanto a las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas en el Hospital Universitario de Santander de los pacientes que presentan infecciones del torrente sanguíneo.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir cuales son las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes hospitalizados por el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Santander que presentaron infecciones del torrente sanguíneo durante los años 2014-2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar cuales son los antecedentes personales de importancia más frecuentes en los pacientes que presentan infecciones del torrente sanguíneo, hospitalizados por el servicio de medicina interna en el Hospital Universitario de Santander durante el periodo de estudio.
- Determinar cuáles son los agentes infecciosos más frecuentes causantes de infecciones del torrente sanguíneo y sus perfiles de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.
- Identificar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes que presentaron infecciones del torrente sanguíneo durante el periodo de estudio.
- Describir cuales son las fuentes (sitios anatómicos) de infección más frecuentes en los pacientes que presentan infecciones del torrente sanguíneo.

4. JUSTIFICACIÓN

Se conoce que la bacteriemia o infección del torrente sanguíneo, representa 8,7% de las infecciones adquiridas en un ambiente hospitalario. Sin embargo, para Colombia los datos varían dependiendo del servicio de atención con una frecuencia que llega hasta el 40% en unidades de cuidado intensivo (UCI) (32,45).

Se han descrito factores de riesgo para la presentación de infecciones para agentes específicos por ejemplo bacteriemia por *P. aeruginosa*, como la sepsis severa, la neutropenia entre otros, pero los estudios de los que se dispone hasta el momento se han centrado en la resistencia antimicrobiana más que en las variables epidemiológicas más frecuentes de esta entidad (19).

Hay estudios microbiológicos en la población pediátrica que describen aislamientos de *S. pneumoniae* en donde la mayoría de los aislamientos son de hemocultivos (47,0%), sin embargo, la caracterización para adultos es mucho menor (38).

La vigilancia del fenómeno de resistencia bacteriana en Colombia se lleva a cabo en varios centros regionales mientras se implementa un sistema centralizado; sin embargo, hay falencias en la alimentación de estas bases de datos de los sistemas menores y no se conocen con exactitud los comportamientos a nivel local.

La evidencia de la asociación entre la resistencia bacteriana y la mortalidad en las infecciones hospitalarias no se ha determinado con exactitud dado que la principal manifestación clínica de la resistencia bacteriana es la reducción de las opciones terapéuticas efectivas y por ejemplo agentes como *Pseudomonas aeruginosa* el cual actualmente ocupa el tercer o cuarto lugar como causante de bacteriemia entre los bacilos Gram negativos, se ha convertido en un problema de salud

pública debido a su alta virulencia, su creciente prevalencia y los múltiples mecanismos de resistencia que muestran gran capacidad de adaptación y son de fácil transmisión.

La adquisición exógena de patógenos esta usualmente asociada a la transmisión por contacto a través de las manos contaminadas de los trabajadores de la salud, la contaminación de superficies ambientales o de dispositivos médicos por inadecuados procesos de limpieza y desinfección.

Finalmente, las infecciones hospitalarias se han convertido en una de las amenazas más serias para la seguridad del paciente. En Estados Unidos, por ejemplo, la incidencia registrada para el año 2002 en unidades de cuidado intensivo fue de 13,04 casos por cada 1.000 días-paciente y la bacteriemia es la segunda causa de muerte entre todas las infecciones hospitalarias, con una mortalidad atribuible de 25% en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo.

Hay pocos trabajos de perfil similar en la literatura local y mundial donde cambios en diferentes variables como las condiciones geográficas, culturales y propias de la atención en salud, podrían generar variabilidad en cuanto al tipo de gérmenes, su frecuencia y perfiles de resistencia, el tipo de paciente, los tratamientos usados y la mortalidad.

Finalmente tener esta información es una herramienta útil para identificar las poblaciones con más riesgo y con esto contribuir a la implementación de la política de control de infecciones y del uso racional de antibióticos en el Hospital Universitario de Santander como un aporte a la investigación de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y a resolver problemas reales de la práctica clínica diaria del médico internista.

5. MARCO TEÓRICO

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto en la justificación del problema y de la falta de información existente a nivel regional y local acerca de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, se desarrolló el presente estudio para complementar la información disponible al respecto y que este y otros estudios futuros generen hipótesis junto con la posibilidad de despertar interés en proyectos de investigación en sepsis y bacteriemia y así poder generar acciones de cambio en la atención hospitalaria para prevenir una de las infecciones más frecuentes asociadas a la atención en salud.

Se han dividido los aspectos más relevantes de este trabajo en ámbitos que reflejan la necesidad de su realización y de continuar la investigación en este campo.

5.1 EL RETO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DEL MÉDICO INTERNISTA

Las infecciones del torrente sanguíneo son un problema creciente y actualmente se perfilan en el mundo como una amenaza para la salud pública, superando algunas otras enfermedades incluso como el VIH (1,2).

Las infecciones del torrente sanguíneo o bacteriemia representan aproximadamente 15% de todas las infecciones nosocomiales y afectan aproximadamente al 1% de todos los pacientes hospitalizados con una incidencia de 5:1000 días por cada catéter central insertado, esto según datos de los años 90 (3).

Se ha determinado el papel que juega el inicio de la antibioticoterapia empírica adecuada y de cómo esta modifica el curso de la enfermedad de los pacientes con bacteriemia y es conocido el papel protector del tratamiento antimicrobiano inicial

adecuado, sobre la mortalidad hospitalaria sobre todo en pacientes de cuidado intensivo con bacteriemia por *P. aeruginosa* (33,34).

Sin embargo, el tratamiento inapropiado representa uno de los factores de riesgo más importantes para la resistencia bacteriana con la posterior generación de microorganismos multi droga resistentes (MDR) con todas las implicaciones anteriormente mencionadas (33-35).

Se ha propuesto a la hiperglucemia como una probable causa del aumento de las bacteriemias (30) sin embargo, en un estudio de cohorte, Dissanaik, *et al.* (31), no encontraron relación entre bacteriemia e hiperglucemia, pero sí una relación estadísticamente significativa cuando se aumentaba el aporte calórico a los pacientes, por lo que recomendaron vigilar este aspecto e, incluso, evitarlo aún por periodos cortos, algo que se aleja del objetivo de nuestro estudio pero que tal vez debería considerarse al evaluar este fenómeno en nuestro medio.

5.2 CAMBIOS EN LA MICROBIOLOGÍA Y RESISTENCIA BACTERIANA

Es conocido que las Beta-Lactamasas de espectro extendido (BLEE) (del inglés *Extended-spectrum beta-lactamases* ESBL) son enzimas que le confieren resistencia, a los microorganismos que las producen, frente a todos los antibióticos beta-lactámicos excepto a las cefamicinas y a los carbapenémicos (13, 14), dentro de estas las enzimas CTX-M se han propagado ampliamente por todo el mundo y los subtipos CTX-M-11 y CTX-M-9 son las predominantes en *E. coli* (15).

Los organismos productores de BLEE han causado brotes de infecciones multi droga resistentes y altas tasas de fracaso al tratamiento empírico (15-18). *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los productores de BLEE más comunes a nivel mundial y el número de aislamientos ha crecido en hemocultivos (bacteriemia) sobretodo en pacientes con neoplasias hematologías y neutropenia febril (18, 19). Llama la

atención que estos dos patógenos que inicialmente eran descritos como patógenos nosocomiales, hoy son una causa en incremento de bacteriemia adquirida en la comunidad, así como los aislamientos de *S. aureus* resistente a la meticilina SARM (del inglés *Staphylococcus aureus Meticilin Resistant*) adquirido en la comunidad (20,21), en donde este microorganismo se asocia con peores resultados clínicos en distintos grupos de pacientes (22-24).

El impacto clínico en la mortalidad y la morbilidad de la infección causada por microorganismos resistentes en pacientes gravemente enfermos va de la mano con el incremento en los costos de la atención y el incremento de bacteriemias de origen comunitario y la mayor proporción de cepas BLEE en agentes Gram negativos o por SARM, se podrían deber a la falta de control de uso de antibióticos en nuestra cotidianidad (13,25).

A pesar de que no está claramente dilucidado cuales son los factores de riesgo específicos que aumentan la mortalidad por SARM según el estudio de Castillo *et al.*, estos se han logrado dividir en 3 categorías las cuales comprenden aquellos relacionados propiamente con el microorganismo, la severidad de la infección y los propios del individuo como las comorbilidades (26).

En los últimos años debido el uso indiscriminado de antibióticos, han surgido un nuevo tipo de microorganismos extremadamente resistentes dentro del espectro de las entero-bacterias en donde se han producido mecanismos de resistencia bacteriana con producción de enzimas degradadoras de carbapenémicos siendo una verdadera amenaza a la salud pública; pues conllevan una alta mortalidad y limitadas opciones de tratamiento efectivo para pacientes con infecciones graves por este tipo de bacterias multirresistentes y precisamente las entero bacterias resistentes a carbapenems (CRE) se caracterizan por generar un amplio espectro de infecciones, siendo la bacteriemia y la neumonía las más comunes (27-29).

En Colombia, aproximadamente 4,9% de las bacteriemias son originadas por *P. aeruginosa*, y el porcentaje de resistencia a meropenem en este microorganismo varía entre 22 y 30,5%; y los factores de riesgo relacionados con la bacteriemia por este agente resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital, según estudio de Valderrama *et al.*, fueron la nutrición parenteral (OR=8,28; p=0), el uso de meropenem (OR=1,15; p=0,01) y el uso de ciprofloxacina (OR=81,99; p=0,043) (29).

La bacteriemia está relacionada con mayor morbilidad y mortalidad en condiciones hematológicas como la leucemia, el linfoma, y los receptores de trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo la microbiología con respecto a décadas pasadas ha cambiado en este grupo de pacientes con predominio de las infecciones por gérmenes Gram negativos como *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* productoras de BLEE donde el efecto de la terapia antimicrobiana empírica apropiada juega un papel clave en la erradicación de esta infección y el efecto que esto tiene en la mortalidad (7-10).

Dentro del ámbito hospitalario y con atención frecuente por el médico internista se encuentran los pacientes que por diversas condiciones (cáncer, quimioterapia etc.), exhiben lo que se conoce como neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<500 \text{ cel/mm}^3$) y es especial la aparición de bacteriemia que para este grupo de pacientes se desarrolla en aproximadamente 10-25 % de los que presentan neutropenia profunda (definida como un recuento absoluto de neutrófilos $<100 \text{ neutrófilos/mm}^3$) sumado a fiebre. En esta población de pacientes también es preocupante el aumento de episodios de bacteriemia por entero bacterias BLEE, y de cómo estas han desplazado a los Gram positivos en los últimos años (11,12)

Existe otro grupo de pacientes de importancia y son los receptores de trasplante de órganos sólidos en donde también es frecuente la presentación de bacteriemia

con tasas de mortalidad que varían de acuerdo a cada órgano trasplantado, con 4.8-11% para trasplantados de riñón, 8-24% corazón, 8-25,7% en pulmón, 4.5-65% páncreas, 61-69% intestino y 10-34% en receptores de trasplante de hígado (9).

Para este grupo de pacientes en especial aunque no son la población de pacientes que se presentan con frecuencia en nuestro medio hospitalario (Hospital Universitario de Santander) es probable que nos encontremos con pacientes de estas características en donde en los últimos años los CDC (del inglés *Centers for disease control*) han destacado, en especial la bacteriemia, producida por un grupo de agentes infecciosos denominados bajo el acrónimo 'ESKAPE,' que agrupa a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter*. Es evidente su presentación en unidades de cuidado intensivo, sin embargo, el origen nosocomial no solo está restringido a este lugar (9,11).

A pesar de que las enterobacterias son los microorganismos más frecuentemente asociados con la presentación de bacteriemia, agentes infecciosos como *Bacteroides*, *Streptococcus pneumoniae* y otros Gram positivos como el género *Enterococcus* toman importancia con tasas de mortalidad que varían con porcentajes cercanos al 40%, 26% y 42% respectivamente (36-38).

Sumado a la mortalidad también se encuentra el aumento de la resistencia a los antibióticos de estos microorganismos y su importancia viene en aumento, dado que la bacteriemia por *enterococcus spp.*, es la tercera en frecuencia entre los Gram positivos, tan sólo superada por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (39).

Además de lo anterior como toda la emergencia de multi drogo resistencia que se ha mencionado, este género bacteriano también representa un problema dada la

emergencia de cepas resistentes a antibióticos de amplio espectro como la vancomicina ya que se conoce que aproximadamente el 14-25% de todos los aislamientos de pacientes con bacteriemia por *enterococcus* en Estados Unidos son resistentes a este antibiótico (40,42), adicionalmente la emergencia de estas cepas resistentes a la gentamicina se ha denominado actualmente como cepas con resistencias de alto nivel a aminoglicósidos (39-41), que también dejan al personal de salud con pocas opciones de tratamiento.

El personal sanitario jugaría un papel relevante al transmitir estas cepas a los pacientes (probablemente por inoculación a catéteres venosos o urinarios) y la presión ecológica ejercida por los antibióticos de amplio espectro que se suelen administrar a estos pacientes contribuiría a seleccionar estas bacterias al erradicar el resto (39-41).

Se ha descrito por ejemplo para *S. pneumoniae* que quienes presentan una mayor incidencia de infecciones neumocócicas son los pacientes mayores de 65 años y aquéllos con comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad neoplásica, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica (IRC), hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular crónica, asplenia funcional o anatómica, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores, trasplante, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), síndrome nefrótico, anemia drepanocítica y aquéllos con hábitos que deterioran los mecanismos de defensa del aparato respiratorio como el alcoholismo y el tabaquismo (42-43).

La aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina en los últimos años es un problema en algunas regiones del mundo donde se reportan cifras de resistencia global mayores al 30% (39,40) sin embargo estos datos son registros de la población pediátrica, donde se ha estudiado ampliamente este

microorganismo por ser las infecciones invasivas las que afectan principalmente al grupo de niños menores de 6 años por su vulnerabilidad y su baja capacidad de respuesta inmunológica y donde la morbimortalidad ha sido ampliamente documentada (43).

5.3 DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO

En el documento publicado en 2008 para definición de las infecciones asociadas a la atención en salud por el CDC y para propósitos de la vigilancia epidemiológica se definen a las infecciones asociadas a la atención en salud como una condición sistémica o localizada resultante de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina con evidencia de que la infección no estaba presente en el momento del ingreso hospitalario; sin embargo hay factores y variables propias del paciente (edad, estado nutricional, enfermedades concomitantes) y de la infección (aparición temprana o tardía, tipo, localización y compromiso), que influyen en este desenlace (3,4). Sin dejar atrás los factores propios de la atención hospitalaria o de los trabajadores de la salud, lo cual se aleja completamente de los objetivos del presente estudio.

Las infecciones del torrente sanguíneo cuyo estándar de oro para el diagnóstico son los hemocultivos, tienen en su positividad el reflejo dos situaciones particulares, 1) la incapacidad del huésped y de sus sistema inmune de erradicar el microorganismo y 2) la incapacidad del profesional de la salud para erradicarlo de su foco infeccioso, por lo que la presencia de bacteriemia o fungemia le conlleva peor pronóstico a la patología de base del paciente con las implicaciones mencionadas anteriormente con respecto a la mortalidad y costos de la atención hospitalaria (5,6).

Sin embargo y a pesar de lo anterior un hemocultivo positivo no siempre es clínicamente relevante y en ocasiones se puede presentar como contaminación o la aparición de agentes infecciosos en la sangre de manera transitoria (5,6).

Adicionalmente la positividad verdadera o que esté relacionada con una infección real solamente se da en aproximadamente 58% de los casos, con lo que los hemocultivos son útiles pero falta aún más uniformidad en los criterios de definición de bacteriemia ya que al tomar los criterios diagnósticos de la CDC probablemente se hagan más estrictas estas definiciones y solamente puedan ser incluidos algunos pacientes, con lo que definir criterios propios para cada estudio representa un problema; sin embargo los criterios mundialmente aceptados son los descritos por la CDC y de los cuales para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta lo más ajustados a las condiciones clínicas de nuestro medio para no descartar un gran número de pacientes (5).

El aumento de los falsos positivos de los hemocultivos se ha visto aumentado por el uso de dispositivos como los catéteres venosos centrales y de la toma de muestras a través de dichos dispositivos entre otros, sumado a los nuevos sistemas de detección de los laboratorios los cuales son más sensibles en detectar bacterias normales de la piel lo cual ha hecho que, el número de muestras positivas debidas a contaminación sea mucho mayor. El estudio de Weinstein y Cols en los años 90 (6), demostró que las infecciones del torrente sanguíneo variaban considerablemente con respecto a la perspectiva de los años 70, debido al cambio en las condiciones anteriormente expuestas (uso de nuevos dispositivos intravasculares, cambio en las técnicas y equipos de laboratorio).

5.4 AUSENCIA DE ESTUDIOS DE ÍNDOLE CLÍNICO

Las infecciones del torrente sanguíneo como se ha expuesto anteriormente son una gran causa de las infecciones asociadas a la atención en salud sin embargo

su caracterización se ha realizado predominantemente en lugares como las UCI, centros de atención comunitarios o de menor nivel en nuestro medio y con descripción de microorganismos multi drogo resistentes, por lo que no conocemos en nuestro ámbito, como es un hospital de tercer nivel la situación real de estas entidades, con pocos estudios de índole clínico; ya que de los que disponemos hasta el momento tienen un carácter predominantemente microbiológico y esto sucede de igual forma con los estudios reportados para América latina según la literatura disponible (2, 5, 14, 17, 20, 22, 26, 44, 45).

5.5 COSTOS DEL PROBLEMA

Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los pacientes que son ingresados en hospitales en los países desarrollados contraen infecciones del torrente sanguíneo, con algunos registros que superan el 25%, con un costo económico que supera los US\$ 7000 millones a causa de dicha condición (1,2).

Dentro del gran espectro de las infecciones, las del torrente sanguíneo son un problema frecuente que afecta a pacientes que se encuentran dentro del medio hospitalario con costos que superan los 35,000 dólares americanos por paciente (1,2).

Estudios reportan una duplicación del costo promedio del tratamiento para pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por *S. aureus* resistente a oxacilina (€ 10.573 Vs. € 24.931) y otros estudios han llegado a estimar un costo promedio de hasta € 11.044 por episodio de bacteriemia por este agente (22).

Se han descrito anteriormente ampliamente, según la literatura consultada hasta el momento, algunos de los factores de riesgo descritos para la presentación de bacteriemia para agentes específicos y para situaciones particulares de la atención hospitalaria como las unidades de cuidado intensivo. Sin embargo, dentro

de la atención del clínico especialista en medicina interna no disponemos de estudios que se acerquen a la realidad de los pacientes a los que nos enfrentamos diariamente, de allí nace la necesidad de la realización del presente estudio, y los resultados del mismo abren las puertas a nuevas investigaciones que complementen nuestros resultados.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, no analítico, de corte transversal.

6.2 POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes adultos mayores de 14 años hospitalizados por el servicio de medicina interna en el hospital universitario de Santander durante los años 2014 a 2016, con información disponible acerca de hemocultivos positivos o que presentaron una infección del torrente sanguíneo por un microorganismo de reconocida capacidad patógena en al menos 1 muestra de sangre para hemocultivo, o un germen de la flora normal de la piel (en más de 2 muestras para hemocultivo) según los criterios de los CDC y sus definiciones para las HAI de sus siglas en inglés (*health care–associated infection*).

6.3 TIPO DE MUESTREO

Se realizó un muestreo de los pacientes con hemocultivos positivos independientemente del resultado con el registro proveniente únicamente del servicio de medicina interna lo que representa una selección por conveniencia.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres o mujeres > de 14 años hospitalizados por el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Santander durante los años 2014 - 2016 con hemocultivos positivos para un microorganismo de reconocida capacidad patógena en al menos 1 muestra de sangre para hemocultivo, o un germen de la

flora normal de la piel según los criterios de los CDC (en 2 o más muestras para hemocultivo).

Ver el anexo B para definiciones operativas.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente en la unidad de cuidado intensivo.
- Paciente en la unidad de hematología con enfermedad hematológica activa o necesidad de quimioterapia.
- Paciente con 2 o más ingresos hospitalarios durante el periodo de observación.

6.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Teniendo en cuenta el informe del departamento de epidemiología del sitio de recolección de los datos (Hospital Universitario de Santander), se analizaron el reporte de los hemocultivos positivos durante el periodo de observación que suman 450 registros.

6.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

6.7.1 Variables independientes

- La Diabetes mellitus independientemente del control de la enfermedad como antecedente.
- La Hipertensión arterial como antecedente.
- La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica como antecedente.
- La Cirrosis hepática como antecedente.
- Antecedente de infección por VIH independientemente del estadio de la enfermedad.

- Antecedentes de hospitalizaciones previas, número y duración de las mismas.
- Edad.
- Sexo (género).
- Tiempo de estancia hospitalaria.
- Tiempo de estancia en el servicio de urgencias.
- Neutropenia (sí/no), previo al diagnóstico de bacteriemia.
- Origen (sitio anatómico) de la bacteriemia.

Terapia antimicrobiana empírica utilizada previo al diagnóstico de bacteriemia.

6.7.2 Variable Dependiente Principal o Desenlace

Infección del torrente sanguíneo (Bacteriemia o fungemia)

Ver el Anexo A. Tabla de definición de las variables.

6.8 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Se realizó la revisión de historias clínicas de manera retrospectiva de los pacientes con el registro de hemocultivos positivos hospitalizados en salas generales de medicina interna del Hospital Universitario de Santander durante el periodo de observación.

El registro de los aislamientos y patrones de resistencia se lleva mediante el software WHONET que utiliza el hospital. Las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizaron mediante métodos estandarizados de difusión y sistemas automatizados (Phoenix 1000 TM de Becton Dickinson®) en concordancia con los criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) los cuales se verificaron usando los puntos de corte de la versión 2017 según referencia del laboratorio clínico de la institución.

6.9 LUGAR O INSTITUCIÓN

Hospital Universitario de Santander.

6.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante un análisis descriptivo de cada una de las variables a estudio. Para las variables continuas se estimaron promedios y desviaciones estándar, para las variables categóricas se estimaron proporciones. Se analizó la información mediante estadísticas descriptivas (medidas de frecuencia) y se presentan en texto, tablas y/o gráficas, empleando EXCEL y el paquete estadístico STATA 2.0.

7. DEBILIDADES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Varias desventajas se pueden enumerar para este tipo de estudio el cual corresponde a un estudio de corte transversal y retrospectivo. No podemos establecer la relación de causalidad, como tampoco establecer una secuencia temporal frente a la variable dependiente principal.

No se puede identificar el riesgo de futuros eventos de ciertas características por lo que no podremos establecer predicciones.

El posible sesgo de información por errores en la información consignada en las historias clínicas.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio retrospectivo que utiliza datos de las historias clínicas de pacientes. No se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Se conducirá de acuerdo con los principios declarados en la XVIII Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), como referente mundial de las investigaciones en seres humanos.

Adicionalmente Según lo establecido en la resolución número 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, en el *Título II* (De las investigaciones en seres humanos), *Capítulo I* (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), en el *Artículo 11 literal a)*, el presente estudio constituye una *investigación sin riesgo*: Debido a que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental *retrospectivos* entre los que se consideran: *revisión de historias clínicas*, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se respetará la confidencialidad de los pacientes eliminando la información personal de las bases de datos, de igual forma esta información no es necesaria para la realización del estudio y la información será almacenada en una única base de datos de uso único y exclusivo por los investigadores o el investigador principal en caso de ser solo uno.

Se entiende que este estudio por ser sin riesgo y ya que solamente se emplean técnicas y métodos de investigación documental preserva los principios de beneficencia, autonomía, justicia y no maleficencia como principios fundamentales de la ética.

9. TRATAMIENTO DE LOS DATOS PERSONALES

Según la ley estatutaria 581 del 2012 que reglamento el artículo 15 de Constitución Política de Colombia en cuanto al tratamiento de la información y datos personales, para este proyecto y para fines prácticos se trata de un proyecto de investigación en salud que es considerado sin riesgo y en el cual no se requiere autorización para uso de la información al tratarse de una base de datos con información con *“Tratamiento de información autorizado por la ley para fines históricos, estadísticos o científicos”*.

De igual forma se respetarán los principios consignados en esta ley del título II, los cuales incluyen

- a) Principio de legalidad en materia de Tratamiento de datos.
- b) Principio de finalidad.
- c) Principio de libertad.
- d) Principio de veracidad o calidad.
- e) Principio de transparencia.
- f) Principio de acceso y circulación restringida.
- g) Principio de seguridad.
- h) Principio de confidencialidad.

De igual forma cabe anotar que los datos personales, salvo la información pública, no podrán estar disponibles en Internet u otros medios de divulgación o comunicación masiva, salvo que el acceso sea técnicamente controlable para brindar un conocimiento restringido sólo a los Titulares o terceros autorizados conforme a la presente ley.

10. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Los beneficiados de los resultados y conclusiones de este trabajo son los pacientes que se presentan con infecciones las cuales se pueden manifestar como bacteriemia / fungemia para su atención, ya que del conocimiento de las condiciones preexistentes más prevalentes se pueden hacer intervenciones tempranas que permitan un mejor desenlace en cuanto a la morbilidad y mortalidad que esto genera, sumado a los costos de la atención por cada evento.

Los profesionales de la salud al no poder realizar un reconocimiento temprano del problema probablemente no puedan tomar decisiones tempranas en el manejo con las implicaciones que esto conlleva.

Por todo lo anterior los resultados del presente estudio benefician a los profesionales de la salud que se enfrentan a pacientes con infecciones que pueden tener como desenlace infecciones del torrente sanguíneo, lo cual será fundamental para tomar decisiones tempranas y/o cambios en los protocolos de atención con la posterior reducción de desenlaces adversos para los pacientes.

El real aporte del presente estudio es al vacío en el conocimiento que hay en la región del nororiente colombiano, sumado a la poca investigación a nivel nacional en este campo.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	AÑO / MES																																				
	2016												2017												2018												
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	
elaboracion de la pregunta de investigacion		X	X	X																																	
Presentación del protocolo y avances					X																																
presentacion al departamento					X	X																															
aprobacion y correcciones comité de etica UIS							X	X	X	X																											
realizacion de prueba piloto											X	X																									
recoleccion de datos y bases de datos													X	X	X	X	X	X	X	X	X																
Revisión de Historias Clínicas													X	X	X	X	X	X	X	X	X																
Consolidación de base de datos													X	X	X	X	X	X	X	X	X	X															
Verificación de la Calidad de la Información																					X	X	X														
presentacion de resultados al departamento																									X	X											
Preparación de documentos finales para publicacion y/o presentacion en congresos																											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

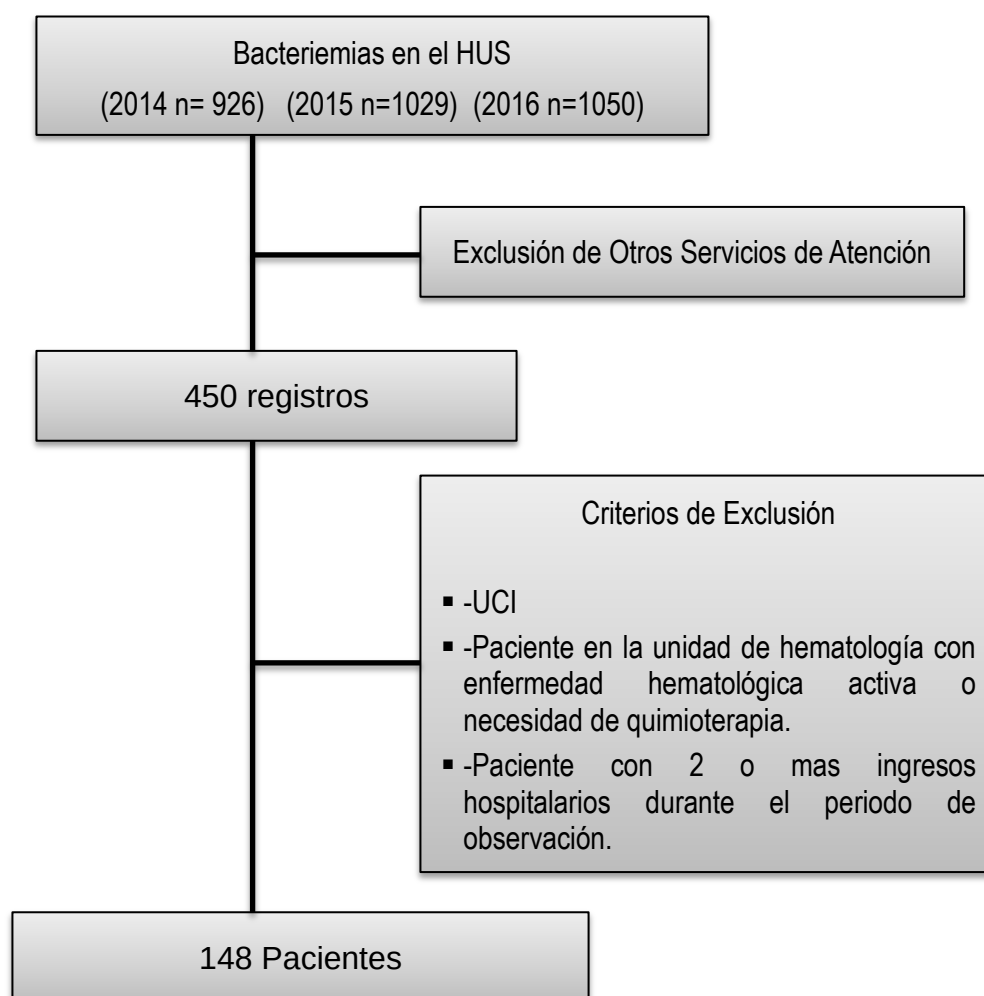
12. PRESUPUESTO Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

PRESUPUESTO PROYECTO DE INVESTIGACION					
PERSONA	CARGO	FORMACION	DEDICACION EN HORAS MENSUALES	COSTO / MENSUAL	TOTAL DURACION DEL PROYECTO
SANTIAGO SANCHEZ PARDO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	MEDICO	30	1000000	24000000
ELSA M ROJAS GARRIDO	DIRECTORA	ESPECIALISTA	10	2000000	48000000
REINALDO RODRIGUEZ	CODIRECTOS / ASESOR METODOLOGICO	MAGISTER	20	2000000	48000000
ESTUDIANTE 1	COINVESTIGADOR	ESTUDIANTE	30	500000	12000000
ESTUDIANTE 2	COINVESTIGADOR	ESTUDIANTE	30	500000	12000000
TOTAL					252000000
GASTOS VARIOS					
EQUIPOS TECNOLOGIA Y SOFTWARE				1000000	1000000
PRESENTACION EN CONGRESOS				10000000	10000000
IMPRESIONES Y FOTOCOPIAS				100000	100000
TOTAL					11100000

13. RESULTADOS

Se revisaron en total 450 historias clínicas con 148 pacientes y 182 aislamientos microbiológicos teniendo en cuenta que el 16,2% presentaron infecciones poli-microbianas. El 52% corresponden al género masculino y 48% femenino. El algoritmo de selección de los pacientes se muestra en la Figura 1.

Figura N° 1. Algoritmo de Selección de Los Pacientes



Los antecedentes de importancia más frecuentes fueron: Hipertensión arterial (46,6%), Infección por VIH (29,7%), Diabetes Mellitus (18,2%), EPOC (6,7%), Cirrosis (1,3%), la distribución de los microorganismos en orden de importancia se muestra en la Tabla 1.

Tabla N° 1. Distribución en Orden de Frecuencia de Los Microorganismos Aislados
N= 182

MICROORGANISMOS AISLADOS EN ORDEN DE IMPORTANCIA		
Género y especie	%	Acumulado
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneu</i>	18,9	61,90%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12,1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,1	
<i>Escherichia coli</i>	8,7	
Patógenos de la Piel		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,05	13,51%
<i>Staphylococcus coagulasa-negat</i> No identificados	2,7	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,7	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2,7	
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,68	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,68	
GRUPO SPICE (<i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus Vulgaris</i> , <i>Providencia spp</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> y <i>Enterobacter cloacae</i>)		6,00%
Hongos		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,35	2,7
<i>Candida spp.</i>	1,35	
Otros		14,87

Los sitios anatómicos como fuente primaria de la infección más frecuente son el sistema urinario y vascular con 35,8 y 28,3% respectivamente; sin embargo, llama la atención el aislamiento de piel y tejidos blandos en el 29,7%.

La mortalidad general fue del 29%, y se clasificó a la infección como intrahospitalaria (>48 horas posterior al ingreso hospitalario) en el 86,4% de los casos; estos datos se muestran en la Tabla No. 2. La mediana de días de hospitalización fue de 31 días (RIQ 19-53). En el 85,8% de los pacientes se utilizó antibioticoterapia empírica. La tabla No. 3 Muestra los parámetros de laboratorio de interés.

Tabla Nº 2. Sitios Anatómicos Primarios Fuente de Infección y Clasificación Temporal de La Infección en La Población General

Variable	Frecuencia	%
Sistema Primario Fuente de Infección		
Sistema Urinario	53	35,8
Piel y Tejidos Blandos	44	29,7
Sistema Vascular	42	28,3
Sistema Respiratorio	41	27,7
Abdominal	35	23,6
Clasificación Temporal de la Infección		
Mayor de 48 Horas	128	86,4
Menor de 48 Horas	20	13,5
Antibiótico Empírico Utilizado	127	85,8
<i>Desenlace Clínico</i>		
Alta para Domicilio	89	60,1
Muerte	45	30,4
Remisión o Traslado a otra institución	14	9,4

Tabla N° 3. Variables Clínicas y de Laboratorio de Interés

Variable	Unidad	Mediana	Rango Intercuartílico (25-75)
Edad	Años	55	41-70
Número de días de Hospitalización	No. Días	31	19-53
Número de días en el servicio de Urgencias	No. Días	3	2 a 7
Días Hospitalización previa	No. Días	7	4 a 17
Días de antibiótico utilizado	No. Días	7	2,7-12,2
Variables de laboratorio al ingreso			
leucocitos	cel/ul	8195	5072-12830
HgB	gr/dl	10,2	8,5-12,4
Plaquetas	cel/ul	229000	160000-313000
Creatinina	mg/dl	0,97	0,69-3,34
Bun	mg/dl	19,6	13,8-38,9
ALT	u/l	25,5	16,7-43
AST	u/l	28,5	18,4-54,5
Variables de laboratorio al momento de la toma de los hemocultivos			
Leucocitos	cel/ul	9715	4990-14505
HgB	gr/dl	9,1	8,1-10,7
Plaquetas	cel/ul	201500	18250-300000
Creatinina	mg/dl	1,08	0,66-2,19
Bun	mg/dl	23,6	13,7-43,9
ALT	u/l	27,1	18,5-58,5
AST	u/l	44	24-75,3
Variables clínicas al momento de la toma de los Hemocultivos			
Tensión arterial sistólica	mmHg	120	106-133
tensión arterial diastólica	mmHg	75	70-80
Frecuencia cardiaca	mmHg	93	79-110
Temperatura	C°	38,3	37-38,9

Debido a que se tuvieron en cuenta los criterios del CDC del 2008 para la clasificación de la infección, se realizó el análisis de los aislamientos de los patógenos de la piel, ya que estos se deben presentar en al menos 2 muestras de hemocultivo con signos o síntomas de infección como fiebre (temp >38°), escalofríos o hipotensión. Para estos microorganismos (*Diphtheroides* [*Corynebacterium spp*], *Bacillus* no *B anthracis*] spp, *Propionibacterium spp*, *staphylococcus coagulasa* negativos [ej, *S epidermidis*], *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Aerococcus spp* y *Micrococcus spp*) de 26 aislamientos positivos, el 46% eran de 2 o más muestras, 7,6% tenían hipotensión y 19% fiebre.

Los antibióticos empíricos más frecuentemente utilizados fueron Piperacilina tazobactam, Meropenem y Vancomicina con 42,4, 26,2, 31,3% respectivamente. La distribución de la resistencia a antibióticos se muestra en las tablas No. 4 y 5, teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentes y los antibióticos de interés clínico con lo que se pueden tomar decisiones desde el punto de vista terapéutico. Es llamativo la resistencia de *S. aureus* a oxacilina (57%) y la producción de BLEE en los Gram negativos con porcentajes cercanos al 30%, además de los aislamientos de *A. Baumanii* MDR y *P. aeruginosa* MDR con porcentajes cercanos al 15%.

Tabla N° 4. Resistencia Antimicrobiana para Los Microorganismos Más Frecuentes Gram Negativos

Antibiótico % de resistencia	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>E. coli</i> (%)	<i>A. baumanii</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)
Ampicilina sulbactam	-	-	-	-
Trimetropim sulfa	58,8	14,2	46,6	22,2
Ciprofloxacina	55,5	22,2	58,8	50
Gentamicina	50	0	50	22
Aztreonam	48,1	16,6	66,6	20

Antibiótico % de resistencia	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>E. coli</i> (%)	<i>A. baumannii</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)
Piperacilina tazobactam	33,3	14,2	50	20
Ceftazidime	29,6	25	38,8	26,6
Cefoxitin	25,9	18,1	87,5	73,3
Cefepime	19,2	9	53	28,5
Meropenem	16,6	12,5	46,1	30

Tabla N° 5. Resistencia Antimicrobiana para *S. aureus*

<i>Staphylococcus aureus</i>	
ANTIBIÓTICO	Resistencia (%)
Oxacilina	50
Ciprofloxacina	20
Gentamicina	15,3
Clindamicina	11,7
Trimetropim sulfa	0
Vancomicina	0
Rifampicina	0
Linezolid	0

Los indicadores de expresión de BLEE permiten deducir que *E. coli*, y *K. pneumoniae* presentan un porcentaje alto de expresión de dicha enzima; dada la resistencia relativamente alta a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación teniendo en cuenta la resistencia a: Cefepime (9 y 19,2%), Ceftazidime (25 y 29,6%) y las cefamicinas (Cefoxitin 18,1 y 25,9%) respectivamente.

Es llamativo además que entre los primeros lugares figure *A. baumannii* el cual se encuentra asociado principalmente a limitaciones en el control de infecciones ya que es un gran colonizador de ambientes y superficies y la vulnerabilidad de ciertos grupos de pacientes, con lo que se comprueba con estos resultados que la

microbiología de las infecciones hospitalarias ha cambiado a través del tiempo; sin embargo, la resistencia a ampicilina sulbactam tiene un porcentaje de 0% con lo que continúa siendo una alternativa terapéutica junto con esquemas conjugados con otros fármacos.

La proporción de infecciones Fúngicas fue cercana al 5% con lo que continúan siendo bajas en pacientes con patología médica y fuera del escenario del paciente críticamente enfermos y en UCI con aislamientos principalmente de *Candida albicans*.

El grupo de edad con mayor mortalidad fueron los pacientes entre 30 y 54 años (35% n=45) lo que deja ver que esta entidad causa gran mortalidad y discapacidad en población de edad media.

Se realizó la clasificación del Score de mortalidad de Pitt, el cual se encarga de evaluar la severidad específicamente de bacteriemia, siendo categorizado como leve en el 71,7% moderado 17,1% y severo 11,1%.

Para el grupo de pacientes con VIH (n= 44) el promedio de CD4 fue de 29 cel/mm³, el 55,8% no tenían tratamiento anti retroviral por ser diagnósticos nuevos y la mortalidad fue del 31,8%. El índice de severidad de Pitt fue clasificado como leve en el 68,1% y los patógenos más frecuentemente aislados fueron las Enterobacterias siendo la principal *K. Pneumoniae* con 25%. El porcentaje de gérmenes MDR (*E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeruginosa* MDR, *A. Baumannii* MDR y SAMR) fue del 26,9%. Lo cual refleja que se comportan de manera similar a los pacientes sin esta condición.

13.1 RESULTADOS EN PACIENTES VIH

Una revisión sistemática de la literatura de estudios en poblaciones africanas mostró un odds ratio (OR) de 3,4 de infección del torrente sanguíneo en pacientes con infección por VIH de esta región ($p > 0,001$).

A pesar de la disminución en la tasa de muertes relacionadas con el SIDA y la tasa de infecciones oportunistas, como consecuencia de la introducción del Tratamiento Antirretroviral de Alta Actividad (HAART, de sus siglas en inglés), la infección por el VIH sigue siendo una causa de mayor riesgo para presentar bacteriemias y presenta una mortalidad estimada a 30 días mayor que en pacientes que no tienen esta condición, según estudio español del año 2015. En un estudio realizado en Tanzania en el Hospital Nacional Muhimbili, alrededor del 28% de los adultos con fiebre tenían bacteriemia. También se observó que los pacientes con infección por VIH tenían más probabilidades que los VIH negativos de tener estas infecciones y, además, una mayor mortalidad, lo cual concuerda con los estudios previamente descritos.

Muchos factores predisponen a los pacientes infectados por el VIH a infecciones severas por bacterias, hongos o micobacterias, de los cuales los más reconocidos son la inmunidad mediada por células, la disfunción e infección directa de las células B por el virus, con la consiguiente falta de opsoninas séricas, así como los déficits cualitativos y cuantitativos de neutrófilos entre otros, como las rutas de transmisión de los microorganismos y las comorbilidades.

El ensayo START-INSIGHT demostró que el recuento de linfocitos T CD4⁺ es crucial para definir el estado inmunológico y para establecer el momento del inicio de HAART, en donde se señaló que los pacientes que comenzaron la terapia antirretroviral temprano tuvieron una probabilidad significativamente menor de eventos de SIDA y no SIDA (por ejemplo, infecciones bacterianas), y no son

completamente inmunes hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ aumenta a > 750 células/mL.

En pacientes infectados por VIH con recuento de linfocitos T CD4+ > 200 células/mL, el riesgo de enfermedades infecciosas e incluso de infecciones definitorias de SIDA (por ej., neumonía recurrente y tuberculosis extra-pulmonar) es mayor en comparación con la población general, incluso la probabilidad de tener diseminación hematógena de infecciones por micobacterias es mucho mayor.

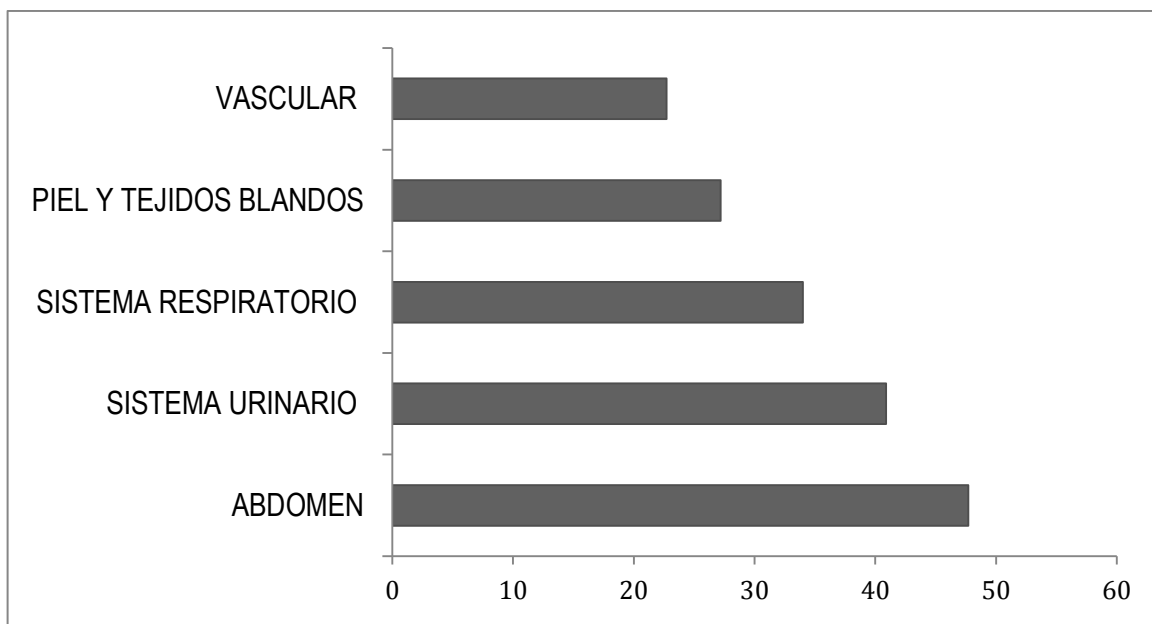
Nuestros resultados mostraron que el 59% eran hombres con un promedio de edad de 42 años (DE) 11,8. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 29 cél/mm³ (RIQ=18,7 – 57), el 55,8% no tenían tratamiento antirretroviral por ser diagnósticos nuevos y el 92% tenían recuentos menores de 200 cél/mm³. Además del recuento de linfocitos T CD4+, el 44,1% presentaban neutropenia al momento del ingreso con Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) < 500 células. Se encontró registro de carga viral en el 77,2% de pacientes (n=34), con mediana de 112429 copias (RIQ=21386 – 369019).

El 40,9% de los pacientes habían estado hospitalizados previamente y durante la hospitalización del episodio de bacteriemia, la duración de la misma presentó una media de 39 días (RIQ=25,2 – 67). El tiempo de estancia en el servicio de urgencias presentó una media de 3 días. La mortalidad en este grupo fue del 31,8%. Se calculó el índice de severidad de PITT el cual fue clasificado como leve en el 68,1% moderado y severo en el 15,9% para ambos grupos.

El porcentaje de gérmenes resistentes (*E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeruginosa* MDR, *A. Baumannii* MDR y *S. aureus* MR) fue del 26,9%, con 13,6% de infecciones poli microbianas.

Los sitios más frecuentes de Infección para este grupo se presentan en la figura No. 2 donde el abdomen como fuente primaria de infección fue identificado como el más frecuente, teniendo en cuenta que un paciente podía tener dos sitios como fuente primaria o el mismo aislamiento en dos sistemas diferentes. Las infecciones fueron clasificadas de acuerdo al momento de la documentación microbiológica, donde la presentación mayor de 48 horas con respecto al ingreso se observó en un 93,1% de los pacientes.

Figura N° 2. Distribución de los Sitios Anatómicos Más Frecuentes de Infección en Pacientes con VIH



13.2 DESCRIPCIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES

Para el análisis de éstas, el 65,5% (n=97) presentaron infecciones por gérmenes potencialmente resistentes que a su vez ocuparon los primeros lugares dentro de los más frecuentes.

El 55,6% (n=54) de todos los pacientes presentaban infecciones con bacterias con perfiles amplios de resistencia, incluidos *E. coli* y *K. Pneumoniae* (BLEE) en un 40%, SAMR 25,7%, *A. baumannii* MDR 22,8% y *P. aeruginosa* MDR 11,4%.

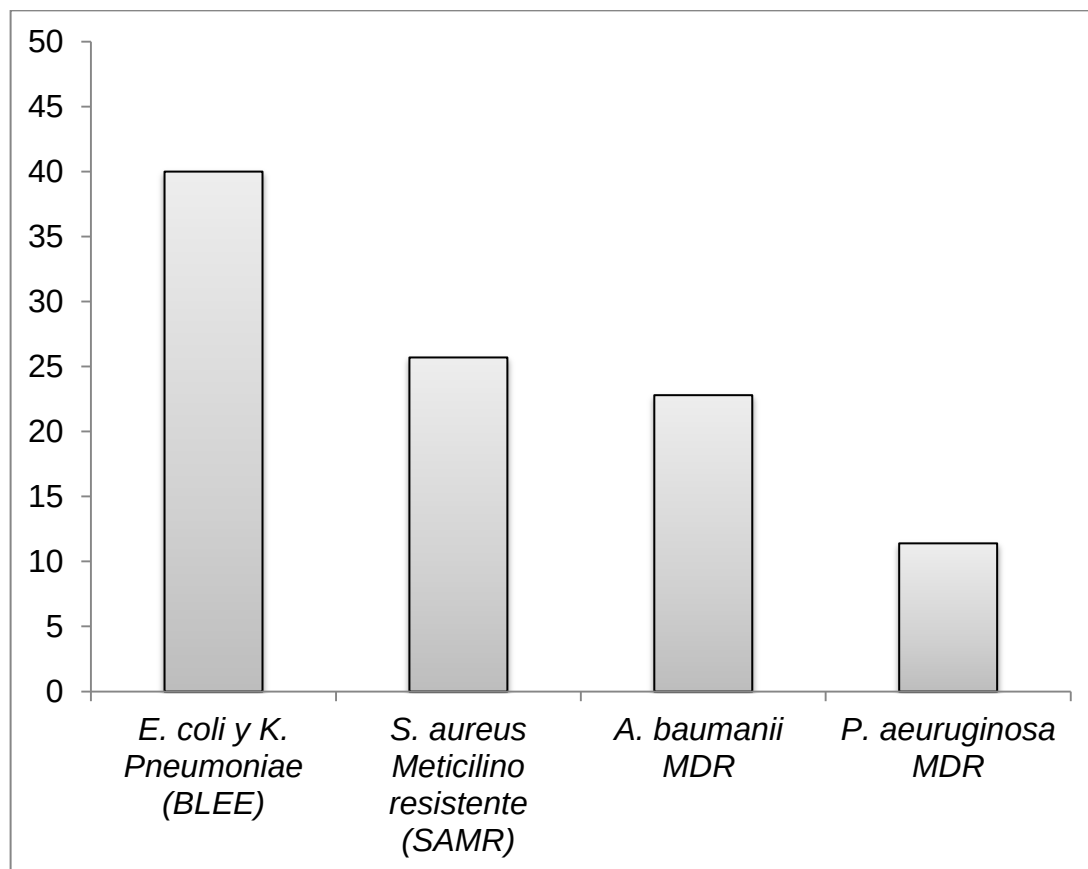
El promedio de edad en los pacientes que presentaban algún grupo de bacterias resistentes fue de 55,5 años (DE 18,2) y el de los que no presentaban bacterias resistentes fue de 57,6 (p=0,5). De los pacientes con gérmenes resistentes el 51,4% eran mujeres.

Uno de los antecedentes más importantes fue el de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (n=38), de los cuales el 27% tenían infecciones por gérmenes resistentes teniendo el 92% recuentos de CD4 < a 200 células/mm³ y la mayoría fueron diagnósticos nuevos sin tratamiento antirretroviral.

De los pacientes que presentaron aislamientos de gérmenes resistentes, el 37,8% habían estado hospitalizados previamente con un promedio de 11,7 días. La mortalidad general fue del 30%, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de resistentes y no resistentes.

La distribución de las bacterias resistentes se presenta en la Figura No. 3, sus perfiles de resistencia en la Tabla No. 4 y 5, teniendo en cuenta las diferencias clínicas entre las enterobacterias y el representante de los Gram positivos *S. aureus*.

Figura N° 3. Distribución de Los Microorganismos con Perfiles Amplios de Resistencia



Teniendo en cuenta que los pacientes fueron atendidos en un servicio de medicina Interna y la diversidad de sus patologías, se presentan en la Tabla No. 6 los sitios anatómicos fuentes de la infección más frecuentemente documentados y los hallazgos con respecto al aislamiento de bacterias resistentes, teniendo en cuenta que un paciente podía tener más de un sitio anatómico como fuente de infección o aislamiento del mismo microorganismo en más de un sitio.

Tabla N° 6. Fuente Primaria de La Infección y Aislamientos de Bacterias Resistentes

N=54					
Fuente de la infección	<i>E. coli</i> y <i>K. Pneumoniae</i> (BLEE)	<i>A. baumannii</i> (MDR)	<i>P. aeruginosa</i> (MDR)	<i>S. aureus</i> Meticilino R (SARM)	TOTAL
Urinario	7	4	3	4	18
Vascular	2	4	2	6	14
Piel y tejidos blandos	5	3	0	0	8
Respiratorio	3	2	1	1	7
Abdomen	6	0	1	0	7

El 85,8% de los pacientes recibieron manejo antibiótico empírico, de los cuales el 59,7% recibieron monoterapia, 21,6% terapia dual y el 4,1% tres o más antibióticos. Los antibióticos empíricos más frecuentemente utilizados fueron piperacilina tazobactam en un 47,4%; vancomicina 28,8%; meropenem 17,5%; ceftriaxona 4%; ampicilina sulbactam 2%; linezolid 2%; y oxacilina 1%. Las variables cualitativas y cuantitativas se presentan en la tabla No. 7.

Tabla N° 7. Comparación de Variables Cualitativas y Cuantitativas de los Pacientes con Infecciones por Microorganismos Resistentes y No Resistentes

Variables cuantitativas	Pacientes con infecciones por bacterias resistentes (n=35)	Pacientes con infecciones por bacterias no resistentes (n=62)
Edad (años)	55,5	57,6
Hospitalización Previa (%)	37,8	62,1
Tiempo de hospitalización previa (días)	11,7	13,7
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	48,9	40

Variables cuantitativas	Pacientes con infecciones por bacterias resistentes (n=35)	Pacientes con infecciones por bacterias no resistentes (n=62)
Tiempo estancia en el servicio de Urgencias (días)	5,1	5,1
Hemocultivos positivos	2	2
Creatinina al momento de los Hemocultivos (mg/dL)	2,8	2,4
Variables Cualitativas / Categóricas	Pacientes con infecciones por bacterias resistentes	Pacientes con infecciones por bacterias no resistentes
Leucocitos al momento de la Toma de los hemocultivos mayores a 12000 cel/mm ³ (%)	37,8	62,1
Anemia (%)	38,5	61,4
Fiebre (%)	28,5	71,4
Índice de Mortalidad de PITT moderado (%)	33,3	66,6
Índice de Mortalidad de PITT severo (%)	100	0
Sitio Primario Piel y Tejidos Blandos (%)	28	72
Sitio Primario Sistema Urinario (%)	47	53
Sitio Primario sistema vascular (%)	45	55
Infección clasificada mayor a 48 horas del ingreso (%)	33,7	66,3
Muerte (%)	39	61
Cultivos con aislamientos poli microbianos (%)	31,2	68,7

14. DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta las variables analizadas se observaron algunas similitudes y diferencias con respecto a otros estudios. La utilización de antibióticos empíricos previos a la determinación de la bacteriemia se realiza en el 88,3% lo cual es muy cercano a otros trabajos en Colombia donde su uso alcanza porcentajes cercanos al 85,8% (2, 33).

Es destacable el tercer lugar que ocupan las infecciones clasificadas con sitio primario de tejidos blandos (29,7%) y la gran proporción de hemocultivos positivos, contrario a lo descrito en otras series (38) lo cual podría ser debido a la complejidad de nuestros pacientes o a que algunos aislamientos eran de más de 2 sitios anatómicos, sin embargo, esto representa una gran diferencia con respecto a la literatura disponible hasta el momento.

La mortalidad de nuestros pacientes continua siendo elevada con porcentaje próximo al 30% lo cual concuerda con la literatura disponible, teniendo en cuenta que la mayoría son estudios de otros escenarios (1, 2, 6, 24, 33, 37), y se ratifica que la presencia de bacteriemia le confiere peor desenlace a los pacientes hospitalizados con patologías médicas y que se asemeja a pacientes hospitalizados por patologías quirúrgicas sobre quienes originalmente se documentó esta entidad secundaria a procesos sépticos de origen abdominal (5, 33, 36).

Es llamativo que para los patógenos de la piel menos del 20% de los pacientes en quienes se aíslan estos microrganismos cumplen los criterios de definición de caso, y aproximadamente la mitad tienen mas de 2 muestras positivas lo que impacta en tratamientos antibioticos inadecuados, aunque deja ver que para estos patógenos el diagnóstico continúa siendo difícil, por lo cual estos criterios deberían actualizarse.

Es de resaltar el antecedente de la infección por VIH que representa una gran carga de enfermedad en nuestro medio, y ya que Santander es uno de los departamentos de mayor notificación de la enfermedad a nivel nacional y que según estudio de Cuervo *et al.*, esta comorbilidad solo se presenta aproximadamente en 4% de los pacientes según diferentes cohortes analizadas, nuestros datos resaltan la importancia de las infecciones no oportunistas tradicionalmente descritas (34-37). Es importante mencionar que nuestros pacientes se presentan con recuentos de CD4+ con media de 29 cel/mm³, lo que deja ver que el grado de inmunosupresión es el principal factor para desarrollar infecciones graves y que en nuestro hospital se realizan diagnósticos de infecciones avanzadas y que más de la mitad son diagnósticos nuevos (38, 39).

La gran proporción de pacientes VIH y su estado inmunológico severamente comprometido refleja condiciones sociales y de nuestra realidad propia que no eran objetivo del estudio pero que muestran el probable diagnóstico tardío de la infección en nuestro hospital con impacto en mortalidad, aunque sin diferencias en la severidad con respecto a los pacientes sin esta infección teniendo en cuenta el índice de Pitt (42,43).

Dado que la infección por VIH fue uno de los antecedentes más frecuentes y que de estos pacientes la mayoría fueron diagnósticos nuevos y sin tratamiento antirretroviral, esto refleja que el departamento de Santander continúa siendo uno de los primeros en la detección y notificación de esta entidad y que las infecciones bacterianas están emergiendo como causa de mortalidad sumado a los oportunistas clásicamente descritos (26, 27).

Los resultados obtenidos son diferentes con respecto a otras series con respecto de pacientes con VIH y bacteriemia, por ejemplo, en el estudio de Lee *et al.*, En Taiwán se encontró que el 50% de los pacientes habían recibido tratamiento antirretroviral previamente, lo cual contrasta con lo encontrado en nuestro estudio.

Sumado a lo anterior, el promedio de linfocitos T CD4+ para dicho estudio fue de 355 células/mm³, así como en otro estudio realizado por Jaliff *et al.* (46) en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* en Dinamarca donde la mediana de estos fue de 243 células/mm³ (RIQ 47-421), lo que también deja ver que el estado de inmunosupresión del ámbito local puede ser mayor por ciertas variables como las dificultades en el acceso a los medicamentos y el nivel socioeconómico; sin embargo, la gran mayoría de nuestros pacientes tenían este diagnóstico de novo, siendo este porcentaje mucho mayor comparado con una serie africana en donde los diagnósticos nuevos fueron del 30% (47).

En el estudio de Lee *et al.* (48) y el realizado por Jaliff *et al.* (46), el promedio de edad fue similar al encontrado en el estudio, lo que refleja que la infección por VIH continúa siendo predominante en la edad joven y media con las implicaciones en discapacidad y mortalidad de la población productiva para una ciudad o país.

Dentro de los sitios primarios de infección para los pacientes con VIH, llama la atención que el abdomen fue el primero en frecuencia en el estudio, lo cual contrasta con las series asiáticas y africanas donde los sitios anatómicos de infección más frecuentes son las válvulas cardíacas y las bacteriemias primarias por el antecedente de uso de drogas intravenosas (45-48). En contraste con estas series este hallazgo sugiere que nuestros pacientes tienen mayor inmunocompromiso del sistema gastrointestinal y que las rutas de transmisión de infecciones como la Hepatitis B y C en Colombia pueden ser diferentes a Europa, Norte América y Asia (49).

La mortalidad dentro de este grupo de pacientes es elevada con cifras cercanas al 30%, cifra muy similar a los otros estudios, sin embargo, esta cifra supera la mortalidad esperada para un paciente con una condición potencialmente tratable; y es así como se han reportado tasas de mortalidad a 30 días hasta del 14,6% en los pacientes con infección por VIH versus 9,8% en pacientes no VIH (46-49), lo

que refleja que ser portador del virus le confiere peor desenlace a cualquier condición clínica.

El índice de PITT tuvo una predominancia en este estudio de puntajes leves, lo cual no está en discordancia con otros estudios donde se han reportado proporciones mayores, con puntajes en gravedad en pacientes con infección por VIH hasta del 12,3% (14). De las bacterias encontradas, no hay mayor discordancia entre series como la publicada por Bryce AN *et al.*, quien reportó que las bacteriemias en sus pacientes con infección por VIH eran causadas predominantemente por *S. pneumoniae*, *E. coli* y *K. pneumoniae*, siendo este último el más frecuente en el presente estudio. Por otro lado, este último reporte realizado en un país desarrollado como lo es Reino Unido, encontró que el sitio primario de infección más frecuente fue a nivel torácico, seguido del abdominal el cual fue el predominante en nuestro estudio.

A pesar de que no era un objetivo del estudio medir la relación entre haber recibido tratamiento antirretroviral o no, con la presentación de estas infecciones es posible inferir que el comportamiento de la infección por VIH está variando en el ámbito local. Datos epidemiológicos de un informe de la situación actual del VIH en Colombia para el año 2015 evidenciaron que el número de personas que viven con VIH se encuentra en ascenso pasando de 37325 casos en 2012 a 61174 casos en 2015. Para Colombia, el 50% de los pacientes VIH positivos tienen una edad entre 30 a 48 años, el 73% son hombres y sorprendentemente, hasta el 61,92% de los pacientes reportados se encuentran afiliados a un régimen de seguridad social contributivo. Por otro lado, para el departamento de Santander la prevalencia, tasa de incidencia y mortalidad por infección por VIH se encuentran por debajo del promedio nacional, no obstante, se encuentra entre los departamentos con mayores valores para estos indicadores del país. Una vez más es importante resaltar la necesidad de realizar estudios epidemiológicos que suministren mayor información acerca del comportamiento clínico, microbiológico y

los patrones de resistencia antibiótica de este tipo de infecciones en estos pacientes, con el fin de contar con información suficiente para guiar un manejo ideal en el ámbito asistencial.

A pesar las limitaciones descritas para la extrapolación de los resultados, algunas características clínicas, los porcentajes de resistencia y la mortalidad son semejantes a las series africanas, asiáticas, de países desarrollados y similar al ámbito local, por lo que se observa que aspectos como la resistencia bacteriana siguen en aumento a nivel mundial, las infecciones en pacientes con VIH están cambiando con respecto a los oportunos clásicamente descritos, el grado de inmunosupresión continúa siendo uno de los factores más importantes para desarrollar complicaciones asociadas a la infección por VIH y para el departamento de Santander y probablemente para Colombia se deben reforzar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección por VIH debido a que una gran proporción de pacientes tienen diagnósticos nuevos con altos grados de inmunocompromiso.

Pese a que se trata de un estudio retrospectivo este estudio deja ver que los gérmenes MDR son una preocupación creciente, que deben llevar al adecuado uso e implementación de los programas o estrategias susceptibles de modificar ciertas condiciones, con el fin de reducir la mortalidad en los pacientes con infecciones asociadas a la atención en salud.

Con estos resultados se justifica analizar la introducción prioritaria de técnicas de biología molecular como la Reacción en cadena de la polimerasa PCR (Del inglés *Polymerase Chain Reaction*) ya que las técnicas fenotípicas de identificación vienen en desuso dadas sus deficiencias en sensibilidad y especificidad y el impacto que esto genera en la atención hospitalaria y finalmente en la mortalidad (4,5,23,35).

Con la tendencia de la resistencia bacteriana en aumento es probable que se tengan que fortalecer las políticas institucionales y nacionales del uso racional de antimicrobianos, en conjunto con las estrategias de curación de los pacientes, su seguridad, programas de vigilancia, control, protocolización e intervención en el uso de antibióticos (*antibiotic stewardship*), y el empleo de antibióticos que garanticen una respuesta terapéutica equivalente a la de las moléculas innovadoras y con ello la reducción final de la resistencia (4, 33, 40, 41).

La mortalidad general se acerca a otros estudios que han documentado infecciones por microorganismos resistentes de índole local, como el estudio de Navarro-Oliveros *et al.*, realizado en la ciudad de Medellín, Colombia, donde la mortalidad relacionada con la bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas fue del 40% (24), y esto es preocupante pues representa una cifra bastante alta, y dado que esta entidad es difícil de diagnosticar por los métodos estandarizados usuales, se debe procurar la utilización de técnicas de laboratorio diferentes, como los métodos de biología molecular o PCR.

Llama la atención que a diferencia de lo que ocurría en las décadas de los 90's, los aislamientos microbiológicos han cambiado y gérmenes como *S. aureus* que ocupaba el primer lugar ahora ha cedido su lugar a las enterobacterias, como se evidencia en la UCI según un estudio de Díaz-Tello *et al.*, en Perú (25), donde estas incluso en muestras diferentes a hemocultivos ocupan los primeros lugares.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las variables cualitativas y cuantitativas entre los grupos de pacientes con infecciones por microorganismos resistentes y no resistentes, no obstante, esto pudo deberse el tamaño de muestra y además no era uno de los objetivos del estudio.

En este estudio se encontró que la utilización de antibióticos empíricos es superior al 80% , lo que demuestra lo difícil del diagnóstico y la necesidad de iniciar

antibioticoterapia oportunamente, sin embargo, dado que la mayoría eran antibióticos de amplio espectro puede traer consecuencias en la resistencia bacteriana a futuro, con algunas diferencias en dicho porcentaje según algunos otros estudios aunque estos han sido realizados en diferentes escenarios distintos a pacientes con bacteriemia (28).

Podemos concluir que este es el primer estudio observacional retrospectivo en el nororiente colombiano y en la región de Santander, diferente a otras series donde se han incluido pacientes en contextos diferentes al expuesto tales como pacientes con necesidad de quimioterapia, trasplante de médula ósea, en servicios de urgencias o la UCI tanto en Colombia como en otras latitudes, con el objetivo de describir las características de los pacientes con patologías médicas incluidos aquellos con el diagnóstico de infección por VIH que presentan infecciones del torrente sanguíneo.

A pesar de que es un estudio de índole retrospectivo y se reconocen las debilidades por ser un estudio en un solo centro por lo que no se establecieron medidas de asociación ni modelos de predicción y que por el modelo de selección pudieron presentarse sesgos; consideramos que complementa la información existente teniendo en cuenta la literatura disponible consultada hasta el momento y es de resaltar que suplementa la información disponible sobre las infecciones del torrente sanguíneo en un escenario diferente a los que se han descrito previamente con conclusiones importantes desde el punto de vista de resistencia bacteriana donde se demuestra que esta se ha extendido de diferentes contextos, los demás escenarios de los hospitales diferentes a UCI, e incluso se ha diseminado al contexto ambulatorio y comunitario y también es importante la conclusión acerca de la proporción de pacientes con infección VIH y su cómo se enfrenta el médico internista a esta población en nuestro hospital.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Iniciativa mundial en pro de la seguridad del paciente y directrices sobre higiene de las manos en la atención sanitaria. Geneva: WHO; 2005.
2. Christian José Pallares, Ernesto Martínez, Factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones relacionadas con la atención en salud en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia, *Biomédica* 2014;34(Supl.1):148-55.
3. Stéphane Hugonnet, Hugo Sax, Philippe Eggimann, Jean-Claude Chevrolet, Didier Pittet, Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis, *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10: (1), 76-81.
4. Teresa C. Horan, Mary Andrus, Margaret A. Dudeck, 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;36:309-32.
5. Jaimes B Fabian, Valencia Z marta, Velez G Lazaro, significado clínico de los hemocultivos, una cohorte retrospectiva en el hospital San Vicente de Paul, *INFECTIO* 2, (2) 1998.
6. Weinstein, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB, The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults, *Clin Infect Dis.* 1997 Apr;24(4):584-602.
7. Youn Jeong Kim, Yoon Hee Jun, Yang Ree Kim, Kang Gyun Park, Yeon Joon Park, Ji Young Kang Sang Il Kim, Risk factors for mortality in

- patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy, *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:161 doi:10.1186/1471-2334-14-161.
8. Cheol-In Kang, Doo Ryeon Chung, Kwan Soo Ko, Kyong Ran Peck, Jae-Hoon Song, Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy, *Ann Hematol* (2012) 91:115–121 DOI 10.1007/s00277-011-1247-7
 9. Q.F. Ye, J. Zhao, Q.Q. Wan, B.B. Qiao, J.D. Zhou. Frequency and clinical outcomes of ESKAPE bacteremia in solid organ transplantation and the risk factors for mortality. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 767–774.
 10. José Luis Piñana, Pau Montesinos, Rodrigo Martino, Lourdes Vazquez, Montserrat Rovira, Javier López et al, Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients, *Ann Hematol* (2014) 93:299–307.
 11. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
 12. Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Su-Mi Choi, Dong-Gun Lee, Sun Hee Park, Jung-Hyun Choi et al, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome, *Ann Hematol* (2013) 92:533–541 DOI 10.1007/s00277-012-1631-y.

13. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, *et al.* Bloodstream infections caused by extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agent Chemother.* 2006;50(2):498-504.
14. Diego adrianzén, ángela arbizu, jimmy ortiz, frine samalvides, mortalidad por bacteriemia causada por *escherichia coli* y *klebsiella spp.* productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de lima, Perú, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2013; 30(1):18-25.
15. Yoon Soo Park, Il Kwon Bae, Juwon Kim, Seok Hoon Jeong, Seung-sik Hwang, Yiel-Hea Seo, *et al.* Risk Factors and Molecular Epidemiology of Community Onset Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia, *Yonsei Med J* 55(2):467-475, 2014.
16. Pitout JD, Laupland KB. Extended spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-66.
17. Felipe Francisco Tuon, Margot Kruger, Marcos Terreri, Sergio R. Pentead-Filho, Lucas Gortz, *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors, *Braz J Infect Dis* 2011; 15(6):594-598.
18. Onur Kaya, Fusun Zeynep Akcam, Ibak Gonen, Onur Unal, Tennure Ceylan, Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital, *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(7):507-512. doi:10.3855/jidc.2788.
19. Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, *et al.* Factores de riesgo para bacteriemia adquirida en el hospital por *Pseudomonas*

aeruginosa resistente a carbapenémicos en un hospital colombiano. Biomédica. 2016;36 (Núm. Esp. 1).

20. Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Su-Mi Choi, Dong-Gun Lee, Sun Hee Park, Jung-Hyun Choi et al, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome, *Ann Hematol* (2013) 92:533–541 DOI 10.1007/s00277-012-1631-y.
21. F. Hanses, C. Spaeth, B. P. Ehrenstein, H.-J. Linde, J. Schömlerich, B. Salzberger, Risk factors associated with long-term prognosis of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Infection* (2010) 38:465–470 DOI 10.1007/s15010-010-0059-3.
22. Liliana I. Barrero, Juan S. Castillo, Aura L. Leal, Ricardo Sánchez, Jorge A. Cortés, Carlos A. Álvarez, Andrés L. González, GREBO2, Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá, *Biomédica* 2014;34:345-53.
23. Juan S. Iasa, María I. Fernández Recalde, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, José Peroni, Pablo Young, bacteriemia en pacientes internados con celulitis, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2011; 71: 298-304.
24. 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;36:53-9. <http://dx.doi.org/10.1086/345476>
25. A. Oliveros Navarro et al, Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems, Un estudio transversal. *Infectio*. 2015;19(2):60-66.

26. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2012;32(5):343–50.
27. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouveleki LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A clinical perspective. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(12):1393-404.
28. Valderrama Sandra, González Pedro, Caro María, Ardila Natalia, Ariza Beatriz, Gil Fabián, Álvarez Carlos, Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano, Biomédica 2016;36(Supl.1):69-77.
29. Christina Routsis Maria Pratikaki Evangelia Platsouka Christina Sotiropoulou Vasileios Papas Theodoros Pitsiolis et al, Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients, Intensive Care Med (2013) 39:1253–1261 DOI 10.1007/s00134-013-2914-z.
30. Heuer JG, Sharma GR, Zhang T, Ding C, Bailey DL, Stephens EJ, **et al**. Effects of hyperglycemia and insulin therapy on outcome in a hyperglycemic septic model of critical illness. J Trauma. 2006;60:865-72. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000215565.29846.ab>
31. Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. Crit Care. 2007;11:R114. <http://dx.doi.org/10.1186/cc6167>.

32. Jorge Alberto Cortes, Aura Lucía Leal, Anita María Montañez, Giancarlo Buitrago, Juan Sebastián Castillo, Lucy Guzman, On behalf of GREBO, Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles, *braz j infect dis.* 2013;17(3):346–352.
33. Andrés Leonardo González, Aura Lucía Leal, Jorge Alberto Cortés, Ricardo Sánchez, Liliana Isabel Barrero, Juan Sebastián Castillo, Carlos Arturo Álvarez, Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, *Biomédica* 2014;34(Supl.1):58-66.
34. Cortés, j. a.; garzón, d. c.; navarrete, j. a.; contreras, k. m. Impact of inappropriate antimicrobial therapy on patients with bacteremia in intensive care units and resistance patterns in Latin America *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 42, núm. 3, 2010, pp. 230-234.
35. Marin H. Kollef, Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients, *CID* 2000;31 (Suppl 4).
36. Katri Abraham, Heather S. Dolman, Lisa Hall Zimmerman, Janie Faris, David A. Edelman, Alfred Baylor, Impact of inappropriate initial antibiotics in critically ill surgical patients with bacteremia, *The American Journal of Surgery* (2016) 211, 593-598.
37. Takumi Umemura, Yukihiro Hamada, Yuka Yamagishi, Hiroyuki Suematsu, Hiroshige Mikamo, Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia, *Anaerobe* 39 (2016) 45e50.

38. J. S. Christensen & T. G. Jensen & H. J. Kolmos & C. Pedersen & A. Lassen, Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: sepsis and other risk factors for 30-day mortality—a hospital-based cohort study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:2719–2725 DOI 10.1007/s10096-012-1619-5.
39. Elisa García-Vázquez, Helena Albendín, Alicia Hernández-Torres, Manuel Canteras, Genoveva Yagüe4 Joaquín Ruiz, Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp. Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglicósidos, *Rev Esp Quimioter* 2013;26(3):203-213.
40. Conway, L.J., Carter, E.J., & Larson, E.L. (2015). Risk factors for nosocomial bacteremia secondary to urinary catheter-associated bacteriuria: A systematic review. *Urologic Nursing*, 35(4), 191-203.
41. Carlos A. Diaz Granados, Shanta M. Zimmer, Mitchel Klein, John A. Jernigan, Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin- Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis, *CID* 2005:41 (1 August), 327.
42. Sebastián mathurin, celia jaimet, andrés agüero, juan moro, alejandra del pino, andrea arosio, estudio prospectivo observacional de bacteriemia neumocócica en adultos. aspectos clínicos y factores pronósticos, *rev. méd. rosario* 74: 108-121, 2008.
43. Jean-Marc Gabastou, Clara Inés Agudelo, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Elizabeth Castañeda, Ana Paula Silva de Lemos, José Luis Di Fabio y el Grupo de Laboratorio de SIREVA II, Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en

América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000–2005, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 24(1), 2008.

44. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, et al. (2014) Bloodstream Infections in Community Hospitals in the 21st Century: A Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 9(3): e91713. doi:10.1371/journal.pone.0091713.
45. F.J. Molina, C.A. Díaz, L. Barrera, G. De La Rosa, R. Dennis, C. Dueñas, et al, Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia), *Med Intensiva*. 2011;35(2):75—83.
46. Jaliff BS, Dahl-Knudsen J, Petersen A, Skov R, Benflied T. Outcome and reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case-control study. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004075.
47. Moon TD, Silva WP, Buene M, Morais L, Valverde E, et al. (2013) Bacteremia as a Cause of Fever in Ambulatory, HIV-Infected Mozambican Adults: Results and Policy Implications from a Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 8(12): e83591. doi: 10.1371/journal.pone.0083591.
48. Lee C-C, et al., Clinical predictors of the leading pathogens in human immunodeficiency virus-infected adults with community-onset bacteremia in the emergency department: The importance of transmission routes, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.001>
49. Afessa B, Morales I, Weaver B, Bacteremia in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: A prospective, cohort study, *BMC Infectious Diseases* 2001, **1**:13.

BIBLIOGRAFÍA

A. Oliveros Navarro et al, Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems, Un estudio transversal. Infectio. 2015;19(2):60-66.

Afessa B, Morales I, Weaver B, Bacteremia in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: A prospective, cohort study, BMC Infectious Diseases 2001, 1:13.

Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, et al. (2014) Bloodstream Infections in Community Hospitals in the 21st Century: A Multicenter Cohort Study. PLoS ONE 9(3): e91713. doi:10.1371/journal.pone.0091713.

Andrés Leonardo González, Aura Lucía Leal, Jorge Alberto Cortés, Ricardo Sánchez, Liliana Isabel Barrero, Juan Sebastián Castillo, Carlos Arturo Álvarez, Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, Biomédica 2014;34(Supl.1):58-66.

Carlos A. Diaz Granados, Shanta M. Zimmer, Mitchel Klein, John A. Jernigan, Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis, CID 2005;41 (1 August), 327.

Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(5):343–50.

Cheol-In Kang, Doo Ryeon Chung, Kwan Soo Ko, Kyong Ran Peck, Jae-Hoon Song, Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy, *Ann Hematol* (2012) 91:115–121 DOI 10.1007/s00277-011-1247-7

Christian José Pallares, Ernesto Martínez, Factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones relacionadas con la atención en salud en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia, *Biomédica* 2014;34(Supl.1):148-55.

Christina Routsis Maria Pratikaki Evangelia Platsouka Christina Sotiropoulou Vasileios Papas Theodoros Pitsiolis et al, Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients, *Intensive Care Med* (2013) 39:1253–1261 DOI 10.1007/s00134-013-2914-z.

Conway, L.J., Carter, E.J., & Larson, E.L. (2015). Risk factors for nosocomial bacteremia secondary to urinary catheter-associated bacteriuria: A systematic review. *Urologic Nursing*, 35(4), 191-203.

Cortés, j. a.; garzón, d. c.; navarrete, j. a.; contreras, k. m. Impact of inappropriate antimicrobial therapy on patients with bacteremia in intensive care units and resistance patterns in Latin America *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 42, núm. 3, 2010, pp. 230-234.

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;36:53-9. <http://dx.doi.org/10.1086/345476>

Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouveleki LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1393-404.

Diego adrianzén, ángela arbizu, jimmy ortiz, frine samalvides, mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de lima, Perú, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2013; 30(1):18-25.

Dissanaike S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*. 2007;11:R114. <http://dx.doi.org/10.1186/cc6167>.

Elisa García-Vázquez, Helena Albendín, Alicia Hernández-Torres, Manuel Canteras, Genoveva Yagüe4 Joaquín Ruiz, Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp. Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglicósidos, *Rev Esp Quimioter* 2013;26(3):203-213.

F. Hanses, C. Spaeth, B. P. Ehrenstein, H.-J. Linde, J. Schötlmerich, B. Salzberger, Risk factors associated with long-term prognosis of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Infection* (2010) 38:465–470 DOI 10.1007/s15010-010-0059-3.

F.J. Molina, C.A. Díaz, L. Barrera, G. De La Rosa, R. Dennis, C. Dueñas, et al, Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia), Med Intensiva. 2011;35(2):75—83.

Felipe Francisco Tuon, Margot Kruger, Marcos Terreri, Sergio R. Penteado-Filho, Lucas Gortz, Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors, Braz J Infect Dis 2011; 15(6):594-598.

Heuer JG, Sharma GR, Zhang T, Ding C, Bailey DL, Stephens EJ, et al. Effects of hyperglycemia and insulin therapy on outcome in a hyperglycemic septic model of critical illness. J Trauma. 2006;60:865-72. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000215565.29846.ab>

J. S. Christensen & T. G. Jensen & H. J. Kolmos & C. Pedersen & A. Lassen, Bacteremia with Streptococcus pneumoniae: sepsis and other risk factors for 30-day mortality—a hospital-based cohort study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:2719–2725 DOI 10.1007/s10096-012-1619-5.

Jaimes B Fabian, Valencia Z marta, Velez G Lazaro, significado clínico de los hemocultivos, una cohorte retrospectiva en el hospital San Vicente de Paul, INFECTIO 2, (2) 1998.

Jaliff BS, Dahl-Knudsen J, Petersen A, Skov R, Benflid T. Outcome and reinfection after Staphylococcus aureus bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case-control study. BMJ Open. 2014;4(4):e004075.

Jean-Marc Gabastou, Clara Inés Agudelo, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Elizabeth Castañeda, Ana Paula Silva de Lemos, José Luis Di Fabio y el Grupo de Laboratorio de SIREVA II, Caracterización de aislamientos invasivos de S.

pneumoniae, H. influenzae y N. meningitidis en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000–2005, Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 24(1), 2008.

Jorge Alberto Cortes, Aura Lucía Leal, Anita María Montañez, Giancarlo Buitrago, Juan Sebastián Castillo, Lucy Guzman, On behalf of GREBO, Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles, braz j infect dis. 2013;17(3):346–352.

José Luis Piñana, Pau Montesinos, Rodrigo Martino, Lourdes Vazquez, Montserrat Rovira, Javier López et al, Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients, Ann Hematol (2014) 93:299–307.

juan s. lasa, maría l. fernández recalde, bárbara c. finn, julio e. bruetman, josé peroni, pablo Young, bacteriemia en pacientes internados con celulitis, MEDICINA (Buenos Aires) 2011; 71: 298-304.

Katri Abraham, Heather S. Dolman, Lisa Hall Zimmerman, Janie Faris, David A. Edelman, Alfred Baylor, Impact of inappropriate initial antibiotics in critically ill surgical patients with bacteremia, The American Journal of Surgery (2016) 211, 593-598.

Lee C-C, et al., Clinical predictors of the leading pathogens in human immunodeficiency virus-infected adults with community-onset bacteremia in the emergency department: The importance of transmission routes, Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.001>

Liliana I. Barrero, Juan S. Castillo, Aura L. Leal, Ricardo Sánchez, Jorge A. Cortés, Carlos A. Álvarez, Andrés L. González, GREBO2, Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá, *Biomédica* 2014;34:345-53.

Marin H. Kollef, Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients, *CID* 2000;31 (Suppl 4).

Moon TD, Silva WP, Buene M, Morais L, Valverde E, et al. (2013) Bacteremia as a Cause of Fever in Ambulatory, HIV-Infected Mozambican Adults: Results and Policy Implications from a Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 8(12): e83591. doi: 10.1371/journal.pone.0083591.

Onur Kaya, Fusun Zeynep Akcam, Ibak Gonen, Onur Unal, Tennure Ceylan, Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital, *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(7):507-512. doi:10.3855/jidc.2788.

Organización Mundial de la Salud. Iniciativa mundial en pro de la seguridad del paciente y directrices sobre higiene de las manos en la atención sanitaria. Geneva: WHO; 2005.

Pitout JD, Laupland KB. Extended spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66.

Q.F. Ye, J. Zhao, Q.Q. Wan, B.B. Qiao, J.D. Zhou. Frequency and clinical outcomes of ESKAPE bacteremia in solid organ transplantation and the risk factors for mortality. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 767–774.

Sebastián mathurin, celia jaimet, andrés agüero, juan moro, alejandra del pino, andrea arosio, estudio prospectivo observacional de bacteriemia neumocócica en adultos. aspectos clínicos y factores pronósticos, rev. méd. rosario 74: 108-121, 2008.

Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Su-Mi Choi, Dong-Gun Lee, Sun Hee Park, Jung-Hyun Choi et al, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome, Ann Hematol (2013) 92:533–541 DOI 10.1007/s00277-012-1631-y.

Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Su-Mi Choi, Dong-Gun Lee, Sun Hee Park, Jung-Hyun Choi et al, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome, Ann Hematol (2013) 92:533–541 DOI 10.1007/s00277-012-1631-y.

Stéphane Hugonnet, Hugo Sax, Philippe Eggimann, Jean-Claude Chevrolet, Didier Pittet, Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis, Emerging Infectious Diseases, 2004, 10: (1), 76-81.

Takumi Umemura, Yukihiro Hamada, Yuka Yamagishi, Hiroyuki Suematsu, Hiroshige Mikamo, Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia, Anaerobe 39 (2016) 45e50.

Teresa C. Horan, Mary Andrus, Margaret A. Dudeck, 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;36:309-32.

Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agent Chemother*. 2006;50(2):498-504.

Valderrama Sandra, González Pedro, Caro María, Ardila Natalia, Ariza Beatriz, Gil Fabián, Álvarez Carlos, Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano, *Biomédica* 2016;36(Supl.1):69-77.

Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, et al. Factores de riesgo para bacteriemia adquirida en el hospital por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital colombiano. *Biomédica*. 2016;36 (Núm. Esp. 1).

Weinstein, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB, The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults, *Clin Infect Dis*. 1997 Apr;24(4):584-602.

Yoon Soo Park, Il Kwon Bae, Juwon Kim, Seok Hoon Jeong, Seung-sik Hwang, Yiel-Hea Seo, et al, Risk Factors and Molecular Epidemiology of Community Onset ExtendedSpectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia, *Yonsei Med J* 55(2):467-475, 2014.

Youn Jeong Kim, Yoon Hee Jun, Yang Ree Kim, Kang Gyun Park, Yeon Joon Park, Ji Young Kang Sang Il Kim, Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy, *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:161 doi:10.1186/1471-2334-14-161.

ANEXOS

Anexo A. Tabla de Definición de Las Variables

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
Edad	Edad en años cumplidos en el momento en que el paciente consulta por primera vez al hospital Universitario de Santander o es remitido al mismo.	Cuantitativa / Continua	Años
Género	Sexo del paciente consignado en la historia clínica o en el sistema de información.	Cualitativa / dicotómica	Masculino: M Femenino: F
Antecedentes personales consignados en la historia clínica	Criterio clínico y/o diagnóstico por el cual el profesional de la salud decide consignar cada una de las condiciones en la historia clínica. Diabetes mellitus: La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa en la sangre (hiperglucemia) de manera persistente o crónica. La American Diabetes Association, clasifica la diabetes mellitus en 3 tipos: la diabetes mellitus tipo 1, en la que existe una destrucción total de las células β, lo que conlleva una deficiencia absoluta de insulina; la diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente, generada como consecuencia de un defecto	Cualitativa / politómica	0: NO 1: SI Para cada condición.

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	progresivo en la secreción de insulina, así como el antecedente de resistencia periférica a la misma; la diabetes gestacional, que es diagnosticada durante el embarazo; y otros tipos de diabetes ocasionados por causas diferentes. Los criterios diagnosticos comprenden • Niveles de hemoglobina glicosilada >6,5%. • Glucosa en ayunas >126mg/dl • Glucosa al azar >200mg/dl mas síntomas. • Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con resultado >200mg/dl. Hipertensión arterial: La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. Se define según el joint comisión VIII como la elevación de cifras de tensión arterial >140/90 mmHg. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC: es un trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías		

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	respiratorias generalmente progresiva e irreversible. Se encuentra una mayor incidencia en personas expuestas al humo del tabaco y produce como síntoma principal una disminución de la capacidad respiratoria, que avanza lentamente con el paso de los años y ocasiona un deterioro considerable en la calidad de vida de las personas afectadas, pudiendo ocasionar una muerte prematura. Definida con valores de espirometría de la relación VEF1/CVF <70% con valores del VEF1 < <80%. Se hace claridad que es un estudio que no se practica de rutina dentro del medio hospitalario. Cirrosis: Esencialmente se trata de una enfermedad degenerativa acelerada del parénquima hepático, que, como expresión final de múltiples etiologías, traduce una desestructuración difusa del lobulillo hepático por fibrosis incrementada. VIH: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (de la familia		

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	Retroviridae), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de sida por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T CD4. Anotación del antecedente en la historia clínica, o anticuerpos positivos para VIH como registro de laboratorio.		
Antecedente de hospitalización previa Número y duración de cada 1 si las hubo.	El servicio de hospitalización es un servicio orientado a proporcionar cuidados básicos y especializados seguros en ambiente hospitalario a los usuarios, además que propicie su participación en el proceso de atención con respeto de la autonomía y dignidad humana, así como el derecho a la intimidad y confidencialidad.	Cualitativa / dicotómica Duración en días continua	0: NO 1: SI duración No. De días

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	Desarrolla actividades médicas y de enfermería encaminadas al tratamiento y recuperación de la salud del paciente hospitalizado, ofreciendo la prestación de los servicios con recurso humano calificado.		
Uso previo de antibióticos. Tiempo de uso	Antibiótico: es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente son fármacos usados en el tratamiento de infecciones por bacterias, de ahí que se les conozca como antibacterianos. Tiempo de uso: tiempo en días durante los cuales recibió antibióticos.	Cualitativa / dicotómica Duración en días continua	0: NO 1: SI duración No. De días
Pruebas de Laboratorio (paraclínicos)	Laboratorio Clínico es una especialidad médica básica, perteneciente al grupo de las que se denominan comúnmente medios de diagnóstico. Datos de laboratorios de interés en el estudio de pacientes con bacteriemia: Hemocultivo: es un cultivo microbiológico de la sangre. Es un método diagnóstico en medicina empleado para detectar infecciones	Cuantitativa / Continua	

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	por bacterias (Bacteriemia) u hongos en la sangre. Bacteriemia: El paciente tiene un patógeno de reconocida capacidad patógena aislado en 1 muestra para hemocultivo. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas: fiebre (temp >38°), escalofríos o hipotensión, signos o síntomas y un patógeno de la flora normal de la piel como diphtheroides [<i>Corynebacterium spp</i>], <i>Bacillus</i> [no <i>B anthracis</i>] spp, <i>Propionibacterium</i> spp, <i>staphylococcus</i> coagulasa negativos [ej, <i>S epidermidis</i>], <i>Streptococcus</i> del grupo viridans, <i>Aerococcus spp</i> y <i>Micrococcus spp</i>) en 2 muestras separadas en el tiempo. El termino patógeno con reconocida capacidad patógena no incluye los microorganismos de la flora normal de la piel como <i>S aureus</i>, <i>Enterococcus spp</i>, <i>E coli</i>, <i>Pseudomonas spp</i>, <i>Klebsiella spp</i>, <i>Candida spp</i>, y otros. Fungemia: muestra de hemocultivo positivo para formas fúngicas o de distintas especies de hongos.		

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
Pruebas de Laboratorio (paraclínicos)	Hemograma: Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada de sangre y de las proporciones entre ellas. Creatinina: Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina. Bun: es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es una sustancia secretada a nivel del hígado, producto del metabolismo proteico, a su vez, es eliminada a través de los riñones. ALT: La alanina aminotransferasa (ALT), también llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado. El nivel en sangre de alanina aminotransferasa es un parámetro muy útil en medicina, pues la elevación de las cifras normales puede indicar lesión hepática por destrucción	Cuantitativa / continua	

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	de hepatocitos (citólisis). Tiene una vida media en sangre de 18 horas AST: o Glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), localizada sobre todo en la mitocondria y en el citosol, por lo que se la llama enzima bilocular. Ésta está presente, además del hígado, en otros órganos, como son, en orden de abundancia: el miocardio, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el páncreas, el pulmón, los leucocitos y los eritrocitos		
Neutropenia	Neutropenia: disminución en el recuento absoluto de neutrófilos < 500cel /mm ³	Cualitativa / dicotómica	0:NO 1: SI
Tiempo de estancia hospitalaria.	Tiempo definido en número de días desde el ingreso a la institución de salud hasta su egreso por diferentes motivos.	Cuantitativa	No. De días
-Foco Primario Origen (sitio anatómico) de la bacteriemia.	Diferentes posibilidades dependiendo la infección detectada por el profesional de la salud. Sitio anatómico o corporal que presume o confirma el mismo germen aislado en sangre Piel y tejidos blandos: es con frecuencia el sistema orgánico más extenso de un animal ya que lo recubre por completo, tanto externamente, como numerosas cavidades internas. Su función es	Cualitativa / politómica	

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	la de separar, proteger e informar al animal del medio que le rodea; en ocasiones actúa también como exoesqueleto. Está formado por la piel y las faneras. Sistema urinario: es un conjunto de órganos encargados de la producción de orina mediante la cual se eliminan los desechos nitrogenados del metabolismo (urea, creatinina y ácido úrico), y de la osmorregulación. Sistema respiratorio: es el encargado de captar el oxígeno (O₂) del aire e introducirlo en la sangre, y expulsar del cuerpo el dióxido de carbono (CO₂) —que es un desecho de la sangre y subproducto del anabolismo celular. Sistema vascular: es la estructura anatómica compuesta por el sistema cardiovascular que conduce y hace circular la sangre, y por el sistema linfático que conduce la linfa unidireccionalmente hacia el corazón. En el ser humano, el sistema cardiovascular está formado por el corazón, los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) y la sangre, y el sistema		0: no identificado 1: piel y tejidos 2: urinario 3: respiratorio 4: intravascular 5: intraabdominal

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	linfático que está compuesto por los vasos linfáticos, los ganglios, los órganos linfáticos (el bazo y el timo), la médula ósea, los tejidos linfáticos (como la amígdala y las placas de Peyer) y la linfa. La sangre es un tipo de tejido conjuntivo fluido especializado, con una matriz coloidal líquida, una constitución compleja y de un color rojo característico. Tiene una fase sólida (elementos formes), que incluye a los leucocitos (o glóbulos blancos), los eritrocitos (o glóbulos rojos), las plaquetas y una fase líquida, representada por el plasma sanguíneo. Abdomen: es una cavidad del cuerpo humano situada entre la cara inferior del tórax y la cara superior de la pelvis y las extremidades inferiores, en los mamíferos, separada de la caja torácica por el diafragma. Casi todas las vísceras que contiene la cavidad abdominal pertenecen al aparato digestivo, localizadas en los dos tercios frontales del abdomen.		
Origen de la infección intrahospitalaria o extra hospitalaria.	Intrahospitalaria: aquella infección detectada 48 horas posterior a la admisión en un paciente sin signos o síntomas de infección al momento del ingreso.	Cualitativa	

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	Naturaleza	Códigos de respuesta
	Extra hospitalaria: aquella infección detectada dentro de las primeras 48 horas de la admisión en un paciente con signos o síntomas de infección al momento del ingreso. Signos o síntomas de infección: fiebre (temp >38°), escalofríos o hipotensión.		
Antibiótico empírico utilizado	Definido como la utilización de por lo menos 1 antibiótico con efectividad para el germen aislado según antibiograma en las primeras 48 horas de obtención del hemocultivo a la dosis y vía de administración adecuada.	Cualitativa / dicotómica	0: SI 1: NO
Resultado final	Destino del paciente una vez resuelto el cuadro clínico o alta por diferentes motivos: Muerte Alta para domicilio Remisión o traslado intrahospitalario Traslado a otro servicio de atención.	Cualitativa / politómica	1: muerte 2: alta para domicilio 3: remisión o traslado intrahospitalario 4: traslado para otro servicio de atención

Anexo B. Definición de Bacteriemia Adaptada según los Criterios de CDC 2008.

1. El paciente tiene un patógeno de reconocida capacidad patógena aislado en 1 muestra para hemocultivo.
2. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas: fiebre (temp >38°), escalofríos o hipotensión, y un patógeno de la flora normal de la piel como diphtheroides [*Corynebacterium* spp], *Bacillus* [no *B anthracis*] spp, *Propionibacterium* spp, *staphylococcus coagulasa negativos* [ej, *S epidermidis*], *Streptococcus* del grupo viridans, *Aerococcus* spp y *Micrococcus* spp) en 2 muestras separadas en el tiempo.
3. El termino patógeno con reconocida capacidad patógena no incluye los microorganismos de la flora normal de la piel como *S aureus*, *Enterococcus* spp, *E coli*, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp, *Candida* spp, y otros.