



Asociación entre el desescalamiento antibiótico y el desarrollo de enfermedad grave en pacientes adultos con bacteriemia del Hospital Universidad Del Norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 a 2020.

Trabajo de grado para optar al título de Médico

Autores

**Ana María Parra Guerra.
Edwin Carvajal Diaz.
Miguel Ángel Ramos Mora.
Jorge Felix Soto Redondo.
Jesús David Guerra Zabaleta.**

ASESORES

**Dra. Tania Acosta, MD - Asesora de metodología
Doctora en epidemiología
Dr. Diego Viasus, MD - Asesor de contenido
Doctor en Infectología
Msc. Diana Consuegra - Asesora de contenido**

**Universidad del Norte
Programa de Medicina**

**Barranquilla
Mayo, 2021**

NOTA DE ACEPTACIÓN



Firma del asesor Dra. Tania Acosta, MD.



Diego Viasus

Firma del asesor Dr. Diego Viasus, MD.



Firma del asesor Msc. Diana Consuegra.

**Barranquilla, Atlántico
Mayo, 2021**

TABLA DE CONTENIDOS

1. MARCO TEÓRICO	10
1.1. Definición de bacteriemia	10
1.2. Definición de hemocultivo	11
1.3. Tratamiento de la bacteriemia	11
1.4. Desescalamiento antibiótico	11
1.5. Beneficios de tratamiento antibiótico	12
1.6. Complicaciones de la bacteriemia	12
2. HIPÓTESIS	13
2.1. Hipótesis alterna	13
2.2. Hipótesis nula	13
3. METODOLOGÍA	13
3.1. Tipo de estudio	13
3.2. Población	13
3.3. Variables	16
3.3.1. Sociodemográficas	16
3.3.2. Clínicas	16
3.3.3. Microbiológicas	17
3.4. Recolección y procesamiento de datos	17
3.5. Análisis estadístico	17
3.6. Aspectos éticos	18
4. RESULTADOS	18
4.1. Descripción de los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con bacteriemia.	18
4.2. Identificación de los microorganismos más frecuentes en las bacteriemias de la población estudiada y aquellos que están más asociados con la mortalidad intrahospitalaria.	21
4.3. Medición del desarrollo de enfermedad grave y otros desenlaces clínicos en cada grupo de estudio.	23

4.4. Determinación de la relación entre los factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos con el desarrollo de enfermedad grave.	24
5. DISCUSIÓN	26
6. CONCLUSIÓN	27
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTAS ESPECIALES

Listado de tablas

- Tabla 1.** Características de las bacteriemias según su lugar de adquisición. pág. 10
- Tabla 2.** Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt. pág. 12
- Tabla 3.** Características sociodemográficas y clínicas de pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020. pág. 19
- Tabla 4.** Frecuencia de microorganismos y su fenotipo de resistencia en pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020. pág. 22
- Tabla 5.** Microorganismos más frecuentes en bacteriemias y su mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020. pág. 23
- Tabla 6.** Desenlaces clínicos de pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020. pág. 24
- Tabla 7.** Factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos asociados a enfermedad grave en pacientes con tratamiento antibiótico desescalado y no desescalado en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020. pág. 25

Listado de figuras

- Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de pacientes. pág. 15

Listado de anexos

- Anexo 1:** Cuaderno de recolección de datos. pág. 32
- Anexo 2:** Carta de aceptación del comité de investigación. pág. 32
- Anexo 3:** Tabla de operacionalización de variables. pág. 33

GLOSARIO

Antibiograma: Estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas.

Antibiótico de amplio espectro: Es aquel antibiótico que actúa contra una amplia gama de bacterias patógenas, tanto gram positivas como gram negativas y no solo contra familias específicas.

Bacteriemia: Presencia de bacterias en la sangre.

Bacteremia clínicamente significativa: Cultivo con presencia de microorganismo que no es causa de contaminación en relación a un cuadro clínico que se corresponda.

Desescalamiento antibiótico: Cambio de antibióticos empíricos con buena cobertura a alternativas basadas en resultados de antibiograma, que tenga menor espectro al utilizado inicialmente o disminución en el número de antibióticos que está recibiendo el paciente.

Escalamiento antibiótico: Cambio de terapia antibiótica empírica a una terapia antibiótica de mayor espectro.

Presión selectiva: Potencial evolutivo que ejercen los antibióticos sobre las poblaciones de bacterias para desarrollar resistencia a los mismos.

Resistencia bacteriana: Cepas capaces de sobrevivir y reproducirse a pesar del uso de las dosis terapéuticas de antibióticos, como resultado de mecanismos benéficos de mutación y transferencia genética.

Terapia antibiótica dirigida: Es aquella terapia antibiótica que se administra luego de obtener los resultados de cultivos y antibiograma.

Terapia antibiótica empírica: Uso de antibióticos de amplio espectro que actúen en contra de una gran variedad de microorganismos patógenos antes de la obtención de un resultado de cultivos y antibiograma.

RESUMEN

Introducción: La información acerca del impacto del desescalamiento antibiótico en pacientes con bacteriemias, por gérmenes Gram negativos y Gram positivos, y el pronóstico es escasa. **Objetivo:** Evaluar si el desescalamiento antibiótico en pacientes con bacteriemias se asocia con el desarrollo de enfermedad grave. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectiva en la que se identificaron los hemocultivos con aislamientos de gérmenes, de los años 2018 a 2020, de pacientes adultos en el Hospital Universidad Del Norte. Se excluyeron aquellos hemocultivos repetidos, aquellos considerados contaminados, los realizados en pacientes con edad menor de 18 años y aquellos que fueran un segundo episodio de bacteriemia. En base a esto, se ejecutó una búsqueda de las historias clínicas correspondientes, aplicando criterios de elegibilidad, y posterior seguimiento de estas, evaluando múltiples variables; sociodemográficas, clínicas y microbiológicas. Por otro lado, se identificaron los grupos de pacientes que fueron sometidos a desescalamiento antibiótico (Exposición) y aquellos que permanecieron con tratamiento empírico durante sus esquemas terapéuticos (no expuestos), con el fin de medir el desarrollo de enfermedad grave correspondiente a cada grupo (desenlace). **Resultados:** La población quedó dividida en pacientes desescalados (61 pacientes, 49.5%), no desescalados (18 pacientes, 14.6%) y escalados (44 pacientes, 35.8%). Los pacientes desescalados presentaron menor riesgo de enfermedad grave [(RR= 0.78, IC 95%: 0.45-1.37) P= 0.21]. **Conclusión:** Los resultados de este estudio preliminar muestran que el desescalamiento antibiótico en bacteriemia no empeora el pronóstico y por lo tanto se debería considerar como una estrategia de uso apropiado de antibióticos en las instituciones de salud.

ABSTRACT

Introduction: Information about the impact of antibiotic de-escalation in patients with bacteremia, due to Gram negative and Gram positive germs, and the prognosis is scarce. **Objective:** To assess whether antibiotic de-escalation in patients with bacteremia is associated with the development of severe disease. **Methodology:** Retrospective cohort study in which blood cultures with germ isolates were identified, from 2018 to 2020, from adult patients at Hospital Universidad Del Norte. Repeated blood cultures, those considered contaminated, those performed in patients under 18 years of age, and those that were a second episode of bacteremia were excluded. Based on this, a search of the corresponding medical records was carried out, applying eligibility criteria, and subsequent monitoring of these, evaluating multiple variables; sociodemographic, clinical and microbiological. On the other hand, the groups of patients who underwent antibiotic de-escalation (Exposure) and those who remained with empirical treatment during their therapeutic regimens (not exposed) were identified, in order to measure the development of severe disease corresponding to each group (outcome). **Results:** The population was divided into de-escalated patients (61 patients, 49.5%), non-de-escalated (18 patients, 14.6%) and escalated (44 patients, 35.8%). De-escalated patients had a lower risk of severe disease [(RR = 0.78, 95% CI: 0.45-1.37) P = 0.21]. **Conclusion:** The results of this preliminary study show that antibiotic de-escalation in bacteremia does not worsen the prognosis and therefore should be considered as a strategy for the appropriate use of antibiotics in health institutions.

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Esta puede no ser manifiesta, y se diagnostica a través de un hemocultivo, donde se incuba una muestra de sangre en un medio que permita el crecimiento de las bacterias, y a partir del cual puedan identificarse. Dentro de las etiologías más frecuentes se encuentran las infecciones de piel y tejidos blandos, los catéteres venosos y las infecciones óseas y respiratorias (1). Las anteriores pueden ser adquiridas en la comunidad y se relacionan con altos índices de mortalidad si no se tratan correctamente (2).

Este cuadro corresponde a una de las complicaciones más importantes de las enfermedades infecciosas. En Estados Unidos, se estima que ocurren entre 200.000 a 300.000 casos cada año, con una mortalidad que varía entre el 20% y el 50% (3). La guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), una de las guías para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia, reporta que en las últimas décadas se ha presentado un incremento del 8.7% en su incidencia en la población general, reportando ya no 83 sino 240 casos por cada 100.000 habitantes (4), constituyéndose como una entidad de relevancia clínica a estudiar.

En un cuadro clínico de bacteriemia, además de una intervención quirúrgica o del drenaje del foco causante, en los casos en los que así sea necesario, y un soporte hemodinámico adecuado, la administración empírica y precoz de un tratamiento antibiótico adecuado ha demostrado ser un factor fundamental en la disminución de la mortalidad en los pacientes con bacteriemia (5). La terapia antibiótica empírica hace referencia al uso de antibióticos de amplio espectro antes de la obtención del antibiograma, los cuales actúan en contra de la gran variedad de microorganismos patógenos y tienen como finalidad reducir la mortalidad en los pacientes (6). Una vez se confirma la bacteriemia con la identificación del microorganismo y la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos, sumado a la evolución clínica del paciente, se convierten en la base para modificar, si es necesario, el tratamiento empírico e indicar la terapia antibiótica dirigida (4) que en la medida de lo posible, debe ser de menor espectro. Esto se conoce como desescalamiento antibiótico.

Una vez se identifica el microorganismo y la susceptibilidad farmacológica de este, se recomienda el uso del desescalamiento para reducir la presión selectiva que se pueda generar sobre las bacterias, reducir costos hospitalarios y posibles efectos tóxicos de una terapia no optimizada (2). Estas estrategias de desescalamiento han tenido beneficios en el pronóstico de pacientes con otras enfermedades infecciosas como sepsis severa, shock séptico (7) y neumonía asociada a ventilación mecánica (8).

Por otra parte, el exceso o mal uso de la terapia antibiótica de amplio espectro puede favorecer el surgimiento de fenómenos como la resistencia bacteriana (9). En consecuencia, la modificación de la cobertura de amplio espectro cuando se identifica el patógeno causante, reduce la duración de la exposición a estos antibióticos, y por ende, minimiza el potencial de

aparición de resistencias, proporciona ahorros y evita costos adicionales (2). Lo anterior deja en evidencia que la terapia desescalada influye de manera positiva en el pronóstico de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

A pesar de lo anterior, los estudios que relacionan estos beneficios, lo hacen en grupos de agentes bacterianos o patógenos específicos, por lo que la información sobre el impacto positivo en las bacteriemias por agentes causales de toda naturaleza, es limitada. Dada la escasa literatura que relaciona la estrategia de desescalamiento antibiótico en bacteriemias con el pronóstico clínico de los pacientes, tanto de microorganismos gram negativos como positivos, es propósito de este estudio contribuir al vacío en el conocimiento de esta, generando información que sustente la importancia del desescalamiento antibiótico y sus beneficios al momento de escoger un esquema terapéutico. Debido a que este tema es dependiente de epidemiología local y a una población pequeña y específica, se espera que los resultados del proyecto impacten en primera instancia a nivel local, pero que también constituya una base para próximos estudios relacionados.

Objetivo general

Evaluar la asociación entre el desescalamiento antibiótico y el desarrollo de enfermedad grave en pacientes con bacteriemia del Hospital Universidad Del Norte durante los años 2018 a 2020.

Objetivos específicos

1. Describir los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con bacteriemia.
2. Identificar los microorganismos más frecuentes en las bacteriemias de la población estudiada y aquellos que están más asociados con la mortalidad intrahospitalaria.
3. Medir el desarrollo de enfermedad grave y otros desenlaces clínicos en cada grupo de estudio.
4. Determinar la relación entre los factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos con el desarrollo de enfermedad grave.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Definición de bacteriemia

La bacteriemia es definida por Macedo M, y asociados como “la presencia de bacterias en la sangre, independientemente de su magnitud, persistencia o respuesta que provoca en el huésped” (10). Aunque la definición suena básica, resume el concepto en sí de la enfermedad, esta puede ser clasificada según el foco de infección y el lugar de adquisición; según el foco de infección se puede clasificar en 3 tipos: primaria, secundaria y asociada a catéter, la bacteriemia primaria hace referencia a una bacteriemia cuyo foco es desconocido, es decir, se desconoce el origen de la bacteriemia, mientras tanto la bacteriemia secundaria se refiere a una bacteriemia que si tiene un foco conocido y por último con bacteriemia asociada a catéter se habla de una bacteriemia cuyo origen es un acceso vascular. Por otro lado tenemos el lugar de adquisición, según este la bacteriemia puede ser de origen comunitario, es decir que tiene su origen en la comunidad y se detecta en las primeras 48 horas de hospitalización; asociada a cuidados intensivos, en este grupo se incluyen las bacteriemias asociadas a procesos terapéuticos o diagnósticos como el uso de sondas y por último tenemos la bacteriemia nosocomial que es la bacteriemia que aparece 48 horas después del ingreso y durante de la hospitalización (**ver tabla 1**)(4)(5).

En el ámbito clínico en general, es probable que los pacientes adultos con bacteriemia tengan bajas cantidades de bacterias en la sangre, incluso en casos de sepsis; además, la bacteriemia en adultos es generalmente intermitente. Por esta razón, se requieren múltiples hemocultivos, cada uno con grandes volúmenes de sangre, para llevar a cabo el diagnóstico de bacteriemia(11). Es necesario entonces aclarar otro concepto clave, la bacteriemia verdadera o clínicamente significativa, que corresponde a la presencia de microorganismos en sangre, pero con unas características clínicas y microbiológicas; En primera instancia, un cultivo en el cual tengamos la presencia de un microorganismo que no es causa usual de contaminación de los mismos (*P. Aeruginosa, S. Pneumoniae, E. coli*) en un contexto de un cuadro clínico que se corresponda con el hallazgo. En caso de que tengamos un microorganismo que si sea causa habitual de contaminación de cultivos (*Algunos Streptococcus, Corynebacterium spp*) se deberán aislar al menos en dos cultivos obtenidos de punciones de sitios anatómicos diferentes, todo esto en presencia de un cuadro clínico que se corresponda con el análisis del hemocultivo (4).

Tabla 1. Características de las bacteriemias según su lugar de adquisición

LUGAR DE ADQUISICION	ETIOLOGIA (%)			MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES	PMC (%)	ORIGEN (%)	MORTALIDAD (%)
	G+	G-	HONGOS				
COMUNITARIA	31	68	0	<i>E. coli, S. pneumoniae, S. aureus</i>	5-6	Urinario (46-53) Respiratorio(12-27) Desconocido(9)	11-16
ASOCIADA A CUIDADOS INTENSIVOS	32	64	0.3	<i>E. coli, S. aureus, K. pneumoniae</i>	7-8	Urinario(17 -43) Catéter(12 - 42) Desconocido (12)	20-34
NOSOCOMIAL	65	25	9.5	<i>ECN, S. aureus, enterococos</i>	13-53	Catéter (26-52) Urinario(18-33) Desconocido (16)	27-37

PMC:polimicrobiana. G+:gram positivo, G-:gram negativo ECN: estafilococos coagulasa negativo.

Fuente: Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) 2007.

1.2. Definición de hemocultivo

Antes de dar inicio a la terapia antimicrobiana, se hace necesario obtener las muestras para realizar el hemocultivo, tomadas en sitios de venopunción separados. Se define como hemocultivo, al cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente, este volumen de sangre se inocula en uno o más frascos de cultivo y constituye una muestra; cuya indicación clásica es la sospecha de bacteriemia en pacientes con o sin foco de infección (10)(12). Según el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) se recomienda, por lo tanto, que un volumen de sangre de al menos 20 ml se inoculen en cada uno de los dos juegos de cultivos de sangre tomadas de diferentes sitios de venopunción (13). Si bien, el hemocultivo es el principal método diagnóstico por ser el que ha demostrado mejor sensibilidad, hay algunos factores que la disminuyen, como el uso de tratamiento antibiótico previo o incluso la contaminación de hemocultivos por la microbiota de la piel, que pudieran llevar a que algunos microorganismo no puedan ser aislados o un error diagnóstico, respectivamente (14).

1.3. Tratamiento de la bacteriemia

El abordaje de tratamiento de la bacteriemia requiere antibióticos urgentes y apropiados que cubran los organismos más probables, una buena atención de apoyo, un cuidadoso monitoreo de los pacientes y el control de la fuente de infección, el cual puede requerir drenaje quirúrgico o extracción de un catéter intravascular. La terapia antimicrobiana para la bacteriemia se puede dividir en dos fases de tratamiento distintas con enfoques únicos: terapia empírica y desescalada. La terapia empírica ocurre cuando se sospecha una infección, pero aún no se ha confirmado un agente etiológico claro, ante esta situación de incertidumbre se intenta cubrir la mayoría de posibles agentes causales de la infección con las terapias antimicrobianas de amplio espectro que tenemos disponibles. La terapia desescalada ocurre cuando el clínico ha confirmado el tipo de infección a través de hemocultivos concluyentes, el patógeno causante y la susceptibilidad a los antimicrobianos disponibles haciendo uso de medicamentos de menor espectro (15).

1.4. Desescalamiento antibiótico

En un consenso de varios expertos en enfermedades infecciosas, microbiología clínica y cuidados intensivos se definió el desescalamiento de la siguiente manera “El desescalamiento antibiótico es un enfoque terapéutico que tiene como objetivo reducir tanto el espectro de la terapia antimicrobiana como su potencial para promover la resistencia al impulsar una presión selectiva sobre la microbiota” (16) . Al realizar desescalamiento antibiótico se deben considerar los agentes infecciosos, la resistencia antibiótica local, el costo y los mecanismos de acción y la vía de administración del fármaco. Los estudios, han demostrado que se reduce la

mortalidad si se comienza con una terapia empírica más amplia y apropiada y luego, con conocimiento del agente causal, se reduce a un antimicrobiano más específico (17)

1.5. Beneficios de tratamiento antibiótico

Al referirnos a un mayor beneficio de un enfoque de tratamiento antibiótico sobre otro, en bacteriemia, se debe entender que haya mayor impacto en la reducción de los desenlaces como pueden ser mortalidad, días de hospitalización, días de fiebre, estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica o soporte vasopresor (18)(19). Al hablar de mortalidad, el índice de Pitt (**ver tabla 2**) es una herramienta utilizada como predictor de está, en los pacientes que cursan con bacteriemia, calculado a partir de la medición de ciertos signos vitales como la temperatura, el estado mental y la funciones circulatoria y respiratoria del paciente. Cuando se tiene un puntaje del índice de Pitt >3 indica que hay una mayor probabilidad de fracaso terapéutico y muerte.

Tabla 2. Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt.

Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt

Parámetro	Puntaje
Temperatura	
- 35 o ≥ 40 °C	2
- 35,1-36 °C o 39-39,9 °C	1
- 36,1-38,9 °C	0
Hipotensión	2
- Hipotensión aguda con descenso de presión arterial sistólica y diastólica >30 y 20 mmHg, respectivamente, o uso de agentes vasopresores, o PA sistólica < 90 mmHg.	
Ventilación mecánica	2
Fracaso cardíaco	4
Estado mental	
- Alerta	0
- Desorientado	1
- Estupor	2
- Coma	4

Fuente: Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) 2007.

1.6. Complicaciones de la bacteriemia

También es necesario tener en cuenta que la bacteriemia es una condición clínica sumamente volátil que depende en gran medida del contexto clínico de cada paciente. Esta enfermedad considera un alto riesgo de alterar el estado hemodinámico de los pacientes. En términos de infecciones de tejidos blandos es relativamente más riesgoso presentar bacteriemias que conllevan a complicaciones como la sepsis, especialmente en presencia de comorbilidades

como Diabetes Mellitus y enfermedad renal crónica (20) Incluso en bacteriemias causadas por agentes anaerobios (Como *B. Fragilis*), que representan un menor porcentaje de causas asociadas, se vinculan factores de riesgo para mortalidad importantes a considerar, como son las personas mayores de 60 años, inadecuado manejo quirúrgico, presencia de coinfecciones con otros agentes etiológicos y sobre todo, comorbilidades como enfermedad hepática crónica y falla cardíaca congestiva (21).

En conclusión, como se ha logrado exponer, el desescalamiento antibiótico busca disminuir la mortalidad y aumentar los beneficios de tratamiento para el paciente, como la reducción de la presión selectiva sobre los microorganismos, costos hospitalarios y posibles efectos tóxicos; esto debido a que el tratamiento desescalado ataca de manera mucho más directa al agente causal de la bacteriemia.

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis alterna

Existe una asociación o diferencia estadísticamente significativa entre los grupos desescalados y no desescalados en cuanto al riesgo de desarrollar enfermedad grave.

2.2. Hipótesis nula

No existe una asociación o diferencia estadísticamente significativa entre los grupos desescalados y no desescalados en cuanto al riesgo de desarrollar enfermedad grave.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el periodo 2018 a 2020, en el que se relacionó el uso de una terapia antibiótica desescalada (**exposición o variable independiente**) con el desarrollo de enfermedad grave (**desenlace o variable dependiente**). Para esto, se usaron fuentes secundarias ya que la información fue tomada de una base de datos de historias clínicas y no de los pacientes directamente.

3.2. Población

La población diana fueron los pacientes adultos con diagnóstico de bacteriemia en la ciudad de Barranquilla durante el periodo comprendido entre los años 2018 a 2020, partiendo de ahí la población elegible fueron los pacientes adultos con diagnóstico de bacteriemia atendidos en el Hospital Universidad Del Norte y la población accesible fueron aquellos adultos con

bacteriemia que estuvieran en la base de datos del registro de las historias clínicas de pacientes del Hospital Universidad Del Norte que cumplieran criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Grupo expuesto (Desescalados)

Pacientes en edad adulta según la legislación Colombiana (22), 18 años en adelante; que ingresaron al Hospital Universidad Del Norte entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020 y fueron diagnosticados con bacteriemia verdadera o clínicamente significativa, por medio de uno o dos hemocultivos positivos tomados por venopunción de sitios separados, en un contexto de un cuadro clínico compatible y que fueron sometidos a terapia antibiótica empírica, y posteriormente se les hizo desescalamiento según antibiograma e identificación de microorganismo hasta finalizar su correspondiente esquema terapéutico en la institución o en su domicilio.

- Grupo no expuesto (No desescalados)

Pacientes en edad adulta según la legislación Colombiana (22) 18 años en adelante; que ingresaron al Hospital Universidad Del Norte entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020 y fueron diagnosticados con bacteriemia verdadera o clínicamente significativa, por medio de uno o dos hemocultivos positivos tomados por venopunción de sitios separados, en un contexto de un cuadro clínico compatible, y que fueron sometidos a terapia antibiótica empírica hasta finalizar su correspondiente esquema terapéutico, a pesar de haberse podido desescalar en base al reporte de antibiograma, en la institución o en su domicilio.

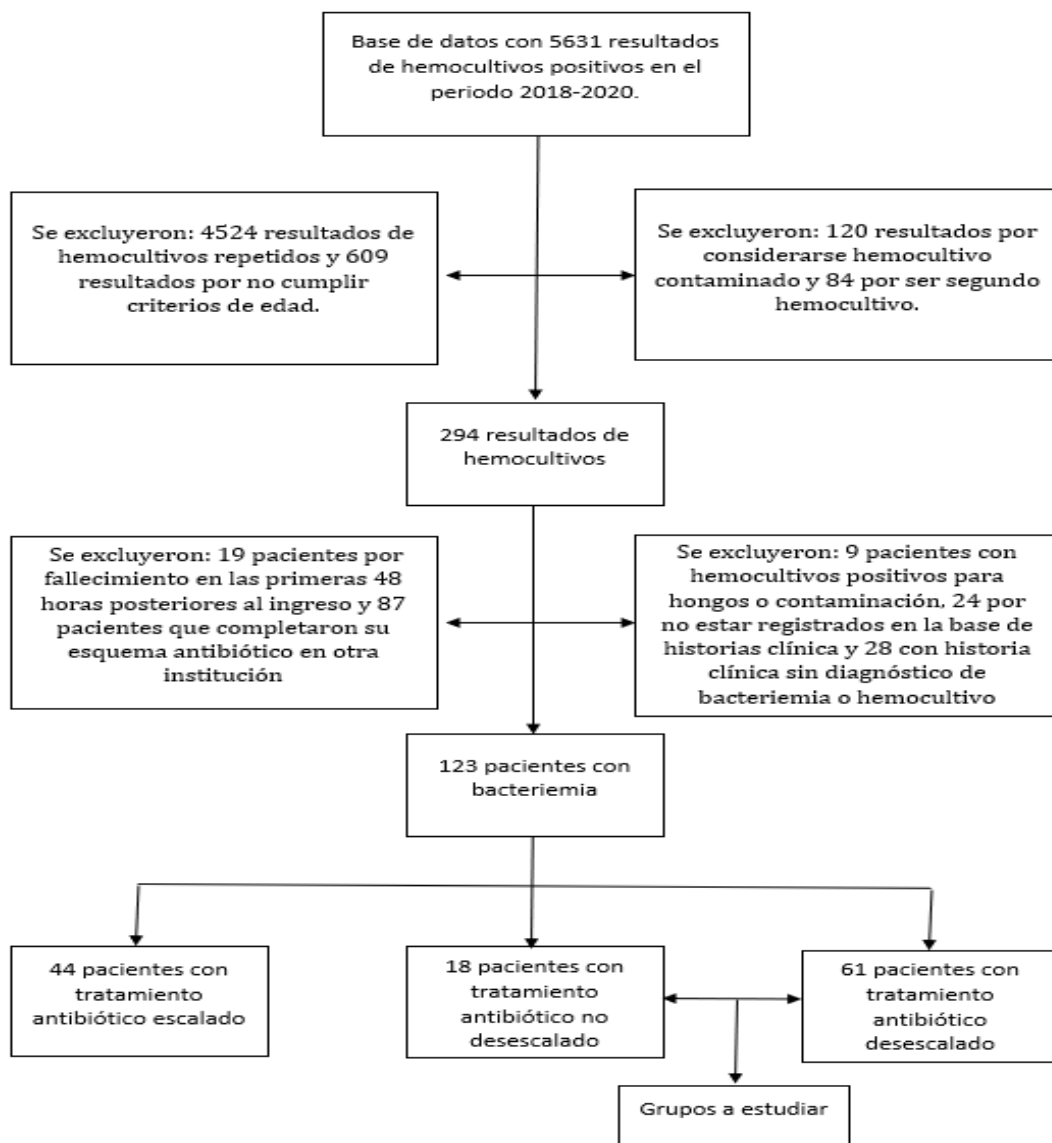
Criterios de exclusión:

- Pacientes a los cuales no se les ha podido identificar un microorganismo específico en los hemocultivos.
- Pacientes que completaron su esquema terapéutico en otra institución.
- Mortalidad en las primeras 48 horas del ingreso.

El registro se inició con una base de datos de 5631 resultados de hemocultivos positivos del periodo 2018-2020 de los cuales se tomó únicamente el primer hemocultivo positivo de cada paciente mayor de 18 años, se excluyeron 4524 resultados repetidos, 609 resultados por no cumplir criterios de edad, 120 resultados por considerarse hemocultivo contaminado y 84 por ser segundo hemocultivo, por lo que incluimos únicamente 294 resultados. A partir de ahí, se buscaron las historias clínicas de estos resultados de hemocultivos y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, donde se descartaron 19 pacientes por fallecimiento en las primeras 48

horas posteriores al ingreso, 87 que completaron su esquema antibiótico en otra institución por lo tanto era imposible conocer su desenlace, 9 cuyo hemocultivos fueron reportados en las historias clínicas como positivos para hongos o contaminación a pesar de haberse hecho anteriormente el filtro en la base de datos de hemocultivos positivos, 24 por no estar registrados en la base de historias clínicas del Hospital Universidad del Norte, y 28 en cuya historia clínica no había diagnóstico de bacteriemia o hemocultivo positivo. Como resultado final se obtuvo una población de 123 pacientes con bacteriemia clínicamente significativa, de los cuales 44 pertenecen al grupo de escalamiento antibiótico, 61 al grupo de desescalados y 18 al de no desescalados. **(ver figura 1).**

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de pacientes.



Fuente: Elaboración propia.

3.3. Variables

3.3.1. Sociodemográficas

Se tomaron en cuenta variables sociodemográficas como: Edad, entendida como el tiempo que ha vivido una persona (en años) (23) y sexo, entendido por la condición orgánica masculino o femenino (23). Estas variables nos permitieron realizar una caracterización de la población, para así clasificar de la manera más homogénea posible, repercutiendo directamente en la interpretación de resultados y en la extrapolación de la información que se obtuvo.

3.3.2. Clínicas

Se midieron variables clínicas como comorbilidades, de las cuales medimos: diabetes, insuficiencia renal leve, dada por una creatinina entre 1.5 - 3 mg/dl; insuficiencia renal moderada/severa, dada por una creatinina mayor de 3 mg/dl o diálisis. Estas comorbilidades hacen parte del Índice de Charlson las cuales se midieron como una manera de controlar factores que podrían alterar el resultado de riesgo de mortalidad en el estudio (24). Además medimos comorbilidades que no hacen parte de este índice, por sus altas prevalencias, como la hipertensión arterial.

Hallazgos de laboratorio del día de la bacteriemia, tales como recuento leucocitario, recuento de granulocitos, hematocrito, glicemia, creatinina sérica y pH de sangre arterial, obtenidos en la muestra más cercana a la toma del hemocultivo en las 24 horas anteriores o posteriores a este.

También se evaluaron variables asociadas a la infección del paciente como: bacteriemia nosocomial, si fue adquirida en el ámbito hospitalario; foco de infección, que se refiere al lugar donde se localizan los reservorios o la fuente de infección de una enfermedad; días de fiebre desde la toma de hemocultivos, entendiéndose fiebre por una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (19), por lo que se observó el periodo de tiempo (en días) comprendido desde que el paciente presenta su primer episodio febril después de la toma de hemocultivo hasta el último pico febril medido; complicaciones posteriores a toma de hemocultivos como ingreso a UCI y días de estancia en UCI, requerimiento de soporte vasopresor, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, dada por intubación; ventilación mecánica no invasiva.

3.3.2.1. Tipo de tratamiento

Se observó el tipo de tratamiento, es decir, la terapia antibiótica utilizada hasta finalizar su esquema terapéutico, los cuales pueden ser terapia antibiótica empírica, definida como aquella que se administra inicialmente en casos de bacteriemia y que en desconocimiento del agente causal se intenta cubrir el espectro de los microorganismos causales más probables, que en caso de tener la posibilidad de reducir el espectro antibiótico en base al reporte del

antibiograma y no se hace, se toma esta como terapia antibiótica no desescalada. Por otra parte, la terapia antibiótica desescalada (**Variable independiente**), que se define como aquella terapia antibiótica con la que se reduce el espectro antimicrobiano administrado en la terapia empírica, una vez se tiene el reporte de antibiograma, o por reducción del número de antibióticos, independiente de la molécula retirada o de su familia (16).

3.3.2.2 Enfermedad grave

Por último, de las variables clínicas, se midió la enfermedad grave (**variable dependiente o desenlace**), definida como aquellos pacientes que ingresaron a UCI o murieron por bacteriemia.

3.3.3. Microbiológicas

Además de las variables ya mencionadas, decidimos complementar midiendo variables microbiológicas como: frecuencia de microorganismo, que hace referencia a la cantidad de veces que se presentó o se encontró un microorganismo específico en las bacteriemias; mortalidad asociada a microorganismo, que significa el número de pacientes fallecidos con respecto al microorganismo causante de la bacteriemia y el fenotipo de resistencia, definido como la presencia de microorganismos BLEE, Carbapenemasa y meticilino resistentes.

3.4. Recolección y procesamiento de datos

La recolección de datos se hizo a través de un cuadernillo de variables (**ver anexo 1**), que posteriormente se adaptó a la herramienta digital Google Forms, en la que se registraron las identificaciones de los pacientes, junto con las variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas de cada historia clínica; seguido a esto, se generó una base de datos en Excel con las respuestas registradas, que fue sujeta a triple verificación para asegurar que los datos y variables hubieran sido registradas correctamente según las definiciones que se habían establecido. Así entonces, se obtuvo una base de datos con las variables medidas, de 123 historias clínicas de pacientes con bacteriemia significativa que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Para el procesamiento de la información recopilada se emplearon los programas estadísticos Epi. Info™ 7 e IBM SPSS Statistics base Version 22.

3.5. Análisis estadístico

Se realizaron medidas estadísticas conforme a la naturaleza de las variables. En lo que respecta a las variables de naturaleza cuantitativa se utilizaron la media y la desviación estándar, mientras que para las variables cualitativas se utilizó el porcentaje para identificar la frecuencia de presentación de las mismas. Para el análisis de la asociación entre el esquema terapéutico y la mortalidad o el desarrollo de enfermedad grave, se utilizaron tablas 2x2 en las

que se cruzaron dichas variables, identificando el Riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza (IC) y el valor P para comprobar su significancia estadística.

3.6. Aspectos éticos

Según lo establecido por el Ministerio de salud colombiano en la resolución 8430 de 1993 en el capítulo 1, artículo 11, nuestro estudio se consideró una investigación sin riesgo por hacerse mediante una revisión de historias clínicas y no implicar realización de intervenciones o modificaciones intencionadas en los individuos. Asimismo, de acuerdo al artículo 16 del mismo capítulo, dispensamos de la obtención de un consentimiento informado (25).

Nuestro proyecto se llevó a cabo luego de contar con el aval del comité de Ética en Investigación en el Área de Salud de la Universidad del Norte, el cual lo aprobó el 24 de septiembre de 2020 mediante el acta de evaluación N° 220; y el del comité de Investigación del Centro de Investigación del Hospital Universidad del Norte, que lo aprobó el 03 de diciembre de 2020 con el acta de evaluación N° 24 (**ver anexo 2**).

La base de datos estuvo a cargo de Ana María Parra Guerra, Edwin Carvajal Diaz, Miguel Ángel Ramos Mora, Jorge Felix Soto Redondo y Jesús David Guerra Zabaleta , quienes fueron los únicos con acceso y todos los datos tomados fueron anónimos.

4. RESULTADOS

4.1. Descripción de los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con bacteriemia.

4.1.1. Características sociodemográficas y clínicas de todos los pacientes con bacteriemias.

Las características de los pacientes con bacteriemias se muestran en las tabla 3. El total de la población estudiada tuvo una media de edad de 65.5 años, y más de la mitad de los pacientes fueron de sexo femenino (55%). La principal comorbilidad encontrada fue hipertensión arterial, seguida de diabetes mellitus. La comorbilidad menos frecuente fue la enfermedad coronaria. El foco infeccioso que más causó bacteriemias fue el urinario, seguido de la neumonía y piel y tejidos blandos. Las bacteriemias primarias representaron el 21.3%.

En cuanto al tratamiento antibiótico empírico, 66 pacientes sólo recibieron 1 antibiótico, 43 pacientes recibieron 2 antibióticos y 14 pacientes recibieron hasta 3 antibióticos empíricos. El antibiótico empírico más utilizado fue piperacilina/tazobactam, seguido de ceftriaxona y vancomicina. Para el tratamiento antibiótico dirigido, en 3 pacientes se utilizó terapia con 3 antibióticos, en 17 pacientes terapia con 2 antibióticos y en 101 pacientes solo se necesitó 1 antibiótico como terapia dirigida. El antibiótico dirigido más utilizado fue el meropenem.

4.1.2. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con tratamiento antibiótico desescalado comparados con aquellos no desescalados.

Las características de los pacientes desescalados y no desescalados fueron comparadas en la tabla 3. En el grupo de pacientes desescalados la media de edad fue mayor comparado con los pacientes no desescalados, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. En ambos grupos el sexo predominante fue el femenino y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial seguida de diabetes mellitus. No se encontró diferencia significativa en los grupos de estudio en la frecuencia de género o la mayoría de las comorbilidades. Sin embargo, en el grupo de desescalamiento, encontramos con mayor frecuencia pacientes con falla renal moderada/severa.

La media de leucocitos, neutrófilos, hematocrito, glicemia, creatinina y pH fueron similares en ambos grupos de estudio. En cuanto al foco de la bacteriemia, el urinario fue el más frecuente en ambos grupos de estudio, seguido de la neumonía y piel y tejidos blandos. No se documentó diferencias significativas en la frecuencia de focos de bacteriemia comparando los grupos de estudio.

En el grupo de pacientes desescalados, el antibiótico empírico más utilizado fue piperacilina/tazobactam, seguido de vancomicina y ceftriaxona. En los no desescalados, los más usados fueron piperacilina tazobactam y ceftriaxona con una frecuencia similar, seguidos por el meropenem. Sin embargo, ninguno demostró una diferencia significativa. Por otro lado, los antibióticos dirigidos más utilizados en el grupo de pacientes desescalados fueron ampicilina/sulbactam y ceftriaxona. Solo en el uso de ampicilina/sulbactam se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos de estudio, siendo mayor en pacientes desescalados. En el grupo de no desescalados el antibiótico dirigido más utilizado fue meropenem, que demostró una diferencia significativa comparado con el grupo de pacientes desescalados **(Ver tabla 3)**.

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020.

	Pacientes con Bacteriemia N= 123	Grupo Desescalados N= 61	Grupo No desescalados N= 18	P- Valor
Factores sociodemográficos				
Edad (años), Media (\pmDS*)	65.5 (\pm 17.7)	66.6 (\pm 17.2)	58.6 (\pm 18.3)	0.09
Mujeres	68 (55.3)	33 (54.1)	12 (66.6)	0.18

Factores clínicos				
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	68 (60.1)	39 (64)	7 (38.9)	0.06
Diabetes	40 (32.4)	20 (32.8)	4 (22.2)	0.20
Insuficiencia renal moderada/ severa	17 (13.8)	11 (18)	0 (0)	0.02
Otras comorbilidades*	90 (73.1)	6 (9.8)	2 (11.1)	
Hallazgos de laboratorio del día de la Bacteriemia				
Leucocitos (x10e3 /uL), Media (±DS)	16.82 (±8.15)	16.64 (±8.87)	17.43 (±8.14)	0.72
Neutrófilos (x10e3 /uL), Media (±DS)	15.07 (±7.91)	14.9 (±7.86)	15.5 (±7.77)	0.79
Hematocrito (%), Media (±DS)	32.7 (±6.1)	33.4 (±7.02)	31.9 (±4.7)	0.43
Glicemia (mg/dl), Media (±DS)	130.5 (±108)	143 (±70)	156.6 (±91.7)	0.70
pH arterial, Media (±DS)	7.41 (±0.11)	7.40 (±0.14)	7.41 (±0.76)	0.24
Creatinina (mg/dl), Media (±DS)	1.9 (±1.7)	2.04 (±1.8)	1.4 (±0.7)	0.89
Bacteriemia nosocomial	25 (20.5)	14 (23.3)	4 (22.2)	0.47
Foco				
Primario	26 (21.3)	10 (16.3)	2 (11.1)	0.31
Urinario	56 (45.5)	27 (44.2)	7 (38.8)	0.68
Neumonía	14 (11.3)	10 (16.4)	2 (11.1)	0.58
Piel y tejidos blandos	13 (10.6)	6 (9.8)	3 (16.7)	0.42
Otros focos**	14 (11.3)	8 (13.3)	4 (22.3)	
Terapia antibiótica empírica				

Ampicilina sulbactam	12 (6.1)	7 (11.4)	1 (5.5)	0.46
Ceftriaxona	37 (19.1)	17 (27.9)	6 (33.3)	0.65
Piperacilina tazobactam	54 (27.8)	28 (46)	6 (33.3)	0.70
Meropenem	22 (11.3)	9 (14.8)	5 (27.7)	0.20
Vancomicina	34 (17.5)	21 (34.4)	3 (16.6)	0.18
Terapia antibiótica dirigida				
Ampicilina sulbactam	15 (10.4)	14 (23)	0 (0)	0.03
Ciprofloxacino	16 (11.1)	13 (21.3)	0 (0)	0.06
Ceftriaxona	23 (16)	14 (23)	5 (27.7)	0.75
Meropenem	35 (24.3)	0 (0)	6 (33.3)	0.0004
Vancomicina	18 (12.5)	7 (11.4)	5 (27.7)	0.13
DS: Desviación estándar Otras comorbilidades*: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (11), asma, (3) insuficiencia cardiaca (9), enfermedad coronaria (1), infarto de miocardio (11), enfermedad cerebrovascular(14), enfermedad arterial periférica (4), enfermedad hepática (3), hemiplejía, (7) enfermedad del tejido conectivo (5), neoplasia (8), úlcera gastroduodenal (5), demencia (9) Otros focos**: Herida quirúrgica, abdominal, colangitis, peritonitis o colección intra abdominal, endocarditis Nota: Los valores de la tabla son expresados en frecuencia y porcentaje, salvo que se indique algo diferente.				

Fuente: Elaboración propia.

4.2. Identificación de los microorganismos más frecuentes en las bacteriemias de la población estudiada y aquellos que están más asociados con la mortalidad intrahospitalaria.

Al momento de revisar los hemocultivos, encontramos que el más frecuente fue *Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. La frecuencia de distintos fenotipos de multidrogoresistencia bacteriana fue, en primer lugar, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los gérmenes Gram negativos, seguido de los *S. aureus* meticilino resistentes entre los cocos Gram positivos. Se documentó una muy baja frecuencia de gérmenes productores de carbapenemasas (**ver tabla 4**).

Tabla 4. Frecuencia de microorganismos y su fenotipo de resistencia en pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020

Microorganismos	Pacientes con Bacteriemia N= 123	Grupo Desescalados N= 61	Grupo No desescalados N= 18	P- Valor
<i>Escherichia coli</i>	45 (36.6)	21 (34.5)	3 (16.7)	0.15
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (16.3)	15 (24.6)	2 (11.1)	0.22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (13.0)	6 (9.8)	4 (22.2)	0.16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (6.5)	6 (9.8)	0 (0)	0.16
Otros microorganismos *	34 (27.6)	13 (21.3)	9 (50)	
Fenotipo de resistencia				
BLEE	19 (15.4)	1 (1.6)	1 (5.5)	0.2
Carbapenemasa	3 (2.4)	0 (0)	1 (5.5)	0.1
Meticilino resistente	16 (13.0)	12 (19.7)	1 (5.5)	0.05
<p>Otros microorganismos*:<i>Acinetobacter baumannii</i> (1), <i>Citrobacter koseri</i> (1), <i>Enterobacter aerogenes</i> (1), <i>Enterobacter cloacae</i>(7), <i>Enterococcus faecalis</i>(2), <i>Klebsiella oxytoca</i> (1), <i>Proteus mirabilis</i>(4), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3), <i>Salmonella enterica ssp</i> (2), <i>Serratia marcescens</i> (2), <i>Streptococcus infantarius ssp coli</i> (1), <i>Streptococcus pyogenes</i> (3), <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> (1), otros (5)</p> <p>BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.</p> <p>Nota: Los valores de la tabla son expresados en frecuencia y porcentaje.</p>				

Fuente: Elaboración propia.

En relación con la mortalidad asociada a estos microorganismos, encontramos que la bacteria con mayor mortalidad fue la *K. pneumoniae*, seguida de *S. aureus*. La *E. coli* fue el patógeno más frecuente, pero cursó con una mortalidad muy baja (**ver tabla 5**).

Tabla 5. Microorganismos más frecuentes en bacteriemias y su mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020

Microorganismo	Muerte		Total N=123	P valor
	Si N=19	No N=104		
<i>Escherichia coli</i>	1 (5.2)	44 (42.3)	45 (36.6)	0.002
<i>Estafilococo aureus</i>	4 (21)	16 (15.4)	20 (16.3)	0.53
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	5 (26.3)	11 (10.6)	16 (13)	0.061
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	1 (5.3)	7 (6.7)	8 (6.5)	0.81
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	7 (6.7)	7 (5.7)	0.24
Otras*	8 (42.4)	19 (18.3)	27 (22.2)	
<p>Otras: <i>Acinetobacter baumannii</i> (1), <i>Citrobacter koseri</i> (1), <i>Enterobacter aerogenes</i> (1), <i>Enterococcus faecalis</i>(2), <i>Klebsiella oxytoca</i> (1), <i>Proteus mirabilis</i>(4), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3), <i>Salmonella enterica ssp</i> (2), <i>Serratia marcescens</i> (2), <i>Streptococcus infantarius ssp coli</i> (1), <i>Streptococcus pyogenes</i> (3), <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> (1), otros (5)</p> <p>Nota: Los valores de la tabla son expresados en frecuencia y porcentaje.</p>				

Fuente: Elaboración propia.

4.3. Medición del desarrollo de enfermedad grave y otros desenlaces clínicos en cada grupo de estudio.

Al observar los desenlaces en la población general, alrededor de la mitad de los pacientes presentó al menos una de las siguientes complicaciones: ingreso a UCI, necesidad de soporte vasopresor y ventilación mecánica. Por último, menos de la mitad de la población estudiada presentó enfermedad grave (39.8%).

También se compararon los desenlaces en los grupos de estudio. Los días de fiebre fueron similares en ambos grupos. De forma similar, aunque los pacientes desescalados tuvieron menores porcentajes de ingreso a UCI, uso de soporte vasopresor, uso de ventilación mecánica y de fallecimientos, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Por último, en cuanto al desarrollo de enfermedad grave evidenciamos que los pacientes desescalados fueron quienes menos la presentaron, también sin diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes no desescalados. La mitad de los pacientes no desescalados presentó enfermedad grave (**ver tabla 6**).

Tabla 6. Desenlaces clínicos de pacientes adultos con bacteriemia en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020.

Desenlaces	Pacientes con Bacteriemia N= 123	Grupo Desescalados N= 61	Grupo No desescalados N= 18	P- Valor
Días de fiebre, Media (\pmDS)	3.8 (\pm 8.1)	3.8 (\pm 7.8)	3.4 (\pm 5.2)	0.83
Complicaciones	62 (50.4)	34 (55.7)	7 (38.9)	0.10
Ingreso en UCI	36 (30.3)	17 (27.9)	6 (33.3)	0.35
Días de estancia en UCI, Media (\pmDS)	8.2 (\pm 6.2)	6.1(\pm 4.5)	9.2 (\pm 6)	0.19
Soporte vasopresor	27 (22.1)	10 (16.7)	5 (27.8)	0.15
Ventilación mecánica	23 (19.5)	6 (10.2)	4 (23.5)	0.09
Mortalidad	19 (15.4)	8 (13.1)	5 (27.7)	0.08
Enfermedad Grave	49 (39.8)	24 (39.3)	9 (50)	0.21
Nota: Los valores de la tabla son expresados en frecuencia y porcentaje, salvo que se indique algo diferente.				

Fuente: Elaboración propia.

4.4. Determinación de la relación entre los factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos con el desarrollo de enfermedad grave.

En este análisis univariado examinamos la asociación entre algunas variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas con respecto al desarrollo o no de enfermedad grave en la población de estudio.

El desescalamiento antibiótico fue un factor protector frente al desarrollo de enfermedad grave. Sin embargo, este resultado carece de significancia estadística. Así mismo, también hallamos que el presentar una bacteriemia de origen nosocomial, fue un factor de riesgo frente al desarrollo de enfermedad grave, siendo esta, la única variable evaluada que demostró tener significancia estadística. (ver tabla 7).

Tabla 7. Factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos asociados a enfermedad grave en pacientes con tratamiento antibiótico desescalado y no desescalado en el Hospital Universidad Del Norte en el periodo 2018 a 2020.

	Enfermedad Grave N= 33	Enfermedad No grave N= 46	RR (IC 95%) No ajustado
Desescalamiento	24 (72.7)	37 (80.4)	0.78 (0.45-1.37)
Femenino	21 (63.6)	24 (52.1)	1.32 (0.76-2.29)
Edad (≥ 65 años)	20 (60.6)	23 (50)	1.28 (0.75-2.21)
Diabetes	9 (27.3)	15 (32.6)	0.85 (0.47-1.56)
Hipertensión arterial	19 (57.5)	27 (58.7)	0.97 (0.57-1.64)
Leucocitosis (≥ 12000)	22 (70.9)	32 (71.1)	0.99 (0.54-1.80)
Foco urinario	10 (30.3)	24(52.1)	0.57 (0.31-1.04)
Foco neumonía	6 (18.1)	6 (13.0)	1.24 (0.65-2.34)
Foco piel y tejidos blandos	2 (6.0)	7(15.2)	0.50 (0.14-1.75)
Bacteriemia nosocomial	11 (33.3)	7 (15.5)	1.67 (1.01-2.73)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (18.1)	4 (8.7)	1.53 (0.85-2.75)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (24.2)	9 (19.6)	1.16 (0.64-2.1)
Nota: Los valores de la tabla son expresados en frecuencia y porcentaje.			

Fuente: Elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

En este estudio nosotros evaluamos las características clínicas y desenlaces de pacientes con bacteriemia en un hospital de tercer nivel en Soledad, Atlántico. Encontramos que la estrategia de desescalamiento antibiótico fue muy frecuente en comparación a la de no desescalamiento. La enfermedad grave se presentó en menos de la mitad de la población. En el análisis univariado el desescalamiento antibiótico no se asoció con el desarrollo de enfermedad grave. Por el contrario, tener una bacteriemia nosocomial fue el único factor que se asoció a esta complicación, de forma directa.

Los resultados arrojados por nuestro estudio mostraron similitud con otros estudios. Algo que resaltar, de estos datos parecidos, es que se encontró consistencia en que la edad juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes con bacteriemia. En nuestro estudio los pacientes ≥ 65 años tuvieron mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave y por lo tanto peor pronóstico. En otros estudios, este pronóstico estaría dado solo por la mortalidad, y también mostraron que los pacientes de ≥ 60 o ≥ 65 años tuvieron peor pronóstico (26)(27). Demás hallazgos similares entre nuestro estudio y otros estudios, fueron: que se observó que los pacientes a los que se les realizó desescalamiento antibiótico eran más a menudo mujeres (9). Los microorganismos gram negativos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* y *klebsiella pneumoniae* (26). Los focos más frecuentes fueron las infecciones urinarias y respiratorias (neumonía), mientras que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus (27). En nuestros resultados encontramos que el grupo de pacientes que fueron desescalados tuvieron menos días de estancia e ingreso en UCI y murieron menos. Aunque los días de fiebre fueron mayores en este grupo. Ching-Chi Lee y colaboradores tuvieron hallazgos similares. Los pacientes que fueron desescalados ingresaron menos a UCI, en los 5 días posteriores a la aparición de la bacteriemia. Además de menos días de estancia en UCI. El grupo de Ching-Chi Lee midió la mortalidad a los 7, 14, 28 días y al momento del alta hospitalaria; y esta siempre fue menor en el grupo desescalado. Por otro lado, un dato clínico que se mantuvo desfavorable para el grupo de pacientes desescalados fue los días hasta la defervescencia ya que fue mayor en estos pacientes (26).

También hubo hallazgos que fueron diferentes en relación a otros grupos de estudios. Encontramos que los antibióticos empíricos más utilizados fueron piperacilina tazobactam, ceftriaxona y vancomicina, mientras que el estudio hecho por Zaira R Palacios-Baena y colaboradores, los antibióticos empíricos más utilizados fueron piperacilina tazobactam, imipenem y meropenem (27). En nuestro estudio el foco más frecuente, después del urinario y el respiratorio, es el de piel y tejidos blandos, mientras que para otros estudios son la infección intraabdominal y biliar (9)(26)(27). Es probable que esto se deba a que en nuestro estudio se tuvo en cuenta agentes causales de bacterias tanto gram negativas como positivas.

En un análisis crudo en nuestro estudio, el desescalamiento antibiótico se asoció con menor riesgo de desarrollar enfermedad grave. Al hacer la comparación con otros estudios los

resultados son similares, si se hace la salvedad que estos estudios toman el pronóstico sólo en base a la mortalidad y no en mortalidad y/o ingreso a UCI. El metanálisis de M. Paul y asociados mostró que hacer desescalamiento antibiótico en bacteriemia se asoció a menor mortalidad a 30 días (28). Por su parte, el mayor estudio de desescalamiento antibiótico en bacteriemia cuyo diseño fue una cohorte prospectiva multicéntrica, evidencio que el desescalamiento antibiótico se asociaba con menor mortalidad (27). Y por último, un estudio, con un diseño similar al nuestro, hecho en un hospital de Taiwán, encontró que los pacientes a los que se les hizo desescalamiento antibiótico tuvieron mayor supervivencia que aquellos en quienes no hubo una disminución del espectro antibiótico (9). Es importante resaltar que todos esos resultados, en relación a la mortalidad, dejaron de tener diferencias estadísticamente significativas una vez se hizo el análisis ajustado.

En cuanto a las limitaciones del estudio, habría que mencionar el tamaño relativamente pequeño de nuestra población, junto con una diferencia proporcional, casi de 3:1, del tamaño entre los grupos de tratamiento desescalados y no desescalados. Lo que puede generar sesgos al momento de analizar los datos. Dado que este se puede considerar un estudio preliminar que posteriormente seguirá en desarrollo, se tiene planeado aumentar el tamaño de la población adicionando dos años más al estudio (2016 - 2017), con lo cual se espera aumentar el número de pacientes, y a la vez, el número del grupo no desescalado, logrando así que la población sea más homogénea. El esquema terapéutico que recibieron los pacientes también tuvo inconvenientes durante el estudio. Los pacientes con bacteriemia no solo se les administró desescalamiento antibiótico o no desescalamiento antibiótico, según la definición del estudio, sino que también hubo pacientes que recibieron terapia antibiótica escalada. Los pacientes escalados no entran en la definición de “No desescalamiento” ya que no sólo no disminuyen su espectro antibiótico sino que, por el contrario, lo aumentan. Adicionalmente, por lo general los pacientes que reciben escalamiento antibiótico tienen un tratamiento antibiótico empírico inadecuado lo que llevaría a un peor pronóstico clínico. Por tal motivo, y para evitar sesgos, se decidió usar este grupo de pacientes escalados para la descripción de las bacteriemias de la población en general pero no para el análisis relacionado con el pronóstico de bacteriemia y desescalamiento antibiótico. Otra de las limitaciones que encontramos, y que suele ser frecuente en estos estudios, es que se enfoca en la epidemiología local, no hay gran variabilidad en la población y por ser un estudio retrospectivo presenta una limitación en sí misma. Por ser un estudio retrospectivo y obtener los datos de historias clínicas, debemos trabajar con información de terceros, que en ocasiones no suministran información adecuadamente diligenciada o la que se requiere para el estudio. Lo ideal sería un estudio donde se pudiera seguir a los pacientes por los propios investigadores, y de esa manera evaluar la información pertinente. Para disminuir en medida de lo posible los errores que se pudieran presentar por este factor se hizo seguimiento y verificación rigurosa de la información.

6. CONCLUSIÓN

Este estudio preliminar dio como resultado que el desescalamiento antibiótico fue un factor protector frente al desarrollo de enfermedad grave. Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. Esto se puede interpretar como que desescalar no se asocia a un peor pronóstico. Por el contrario, hacerlo trae beneficios como que se utilicen antibióticos de menor espectro y que por tal motivo se tenga menor daño colateral y menor riesgo de generar resistencia bacteriana. Lo que lleva a que sea seguro y conveniente hacer uso del desescalamiento sin afectar el pronóstico del paciente. El bajo número de pacientes limita nuestros resultados. Por lo que se planea continuar con el estudio con una cohorte más grande de pacientes, en el cual se realice un análisis multivariado para establecer con mayor validez los hallazgos encontrados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. Elsevier España; 2016.
2. Kollef MH. Broad-Spectrum Antimicrobials and the Treatment of Serious Bacterial Infections: Getting It Right Up Front. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Sep 15;47(S1):S3–13.
3. Magadia RR, Weinstein MP. LABORATORY DIAGNOSIS OF BACTEREMIA AND FUNGEMIA. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2001 Dec;15(4):1009–24.
4. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2007 Feb;25(2):111–30.
5. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*. 2009 Oct;33(7):336–45.

6. Silva BN, Andriolo RB, Atallah ÁN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Mar 28.
7. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before–after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock*. *Critical Care Medicine*. 2006 Nov;34(11):2707–13.
8. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*. 2006 Oct;12(5):452–7.
9. Lee C-C, Wang J-L, Lee C-H, Hung Y-P, Hong M-Y, Tang H-J, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017 Sep;50(3):371–6.
10. Macedo M, Algorta G, Vola M, Pardo L. Bacteriemias y sepsis. *Endocarditis*. 2012;1:197–212.
11. Doern G V. Detection of bacteremia: Blood cultures and other diagnostic tests [Internet]. UpToDate. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/detection-of-bacteremia-blood-cultures-and-other-diagnostic-tests>
12. Sánchez Bermejo R, Rincón Fraile B, Cortés Fadrique C, Fernández Centeno E, Peña Cueva S, Heras Castro EM de las. Hemocultivos: ¿Qué te han contado y qué haces? *Enfermería Global*. 2012 Apr;11(26):146–63.
13. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC)

and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Medicina Intensiva*. 2018 Jan;42(1):5–36.

14. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Microbiological diagnosis of bacteraemia and fungaemia: Blood cultures and molecular methods. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 2019 May;37(5):335–40.

15. Moehring R MD. UpToDate [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults>

16. Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Jul;21(7):649.e1-649.e10.

17. Luppi M. El concepto de terapia de “desescalación.” *Medwave*. 2003 Jul 1;3(6).

18. Pluma C, Flores L, Martinez C, Torres J. Eficacia y eficiencia del tratamiento antibiótico mediante guías de práctica clínica en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Med int Mex*. 2012;0:554–9

19. Hann W, Keane RE, Caratti J, Bourgeron PS. Fever. In 1995. doi: 10.1016/B978-0-323-71184-5.00006-9

20. Chang C-P, Hsiao C-T, Fann W-C. Risk factors associated with bacteremia correlated with mortality in patients with acute bacterial skin and skin structure infection. *Internal and Emergency Medicine*. 2018 Oct 25;14(2):259–64.

21. Paisley, Jhon W; Rosenblatt, Jon E; Hall, Marshall; Washington JA. Evaluation of a Routine Anaerobic Subculture of Blood Cultures for Detection of Anaerobic Bacteremia. Vol. 388, *Nature*. 2020. p. 539–47.

22. Ley 27/1997. Por la cual se fija la mayoría de edad a los 18 años. Bogotá D.C: Congreso de Colombia; 1977.
23. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. <<https://dle.rae.es>> Consultado [27/05/2020]
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987 Jan;40(5):373–83.
25. Artículo 11, RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993 (Octubre 4). Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud; 1993.
26. Lee C-C, Lee N-Y, Chen P-L, Hong M-Y, Chan T-Y, Chi C-H, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2015 Jun;82(2):158–64.
27. Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, Almirante B, Gómez-Zorrilla S, Borrell N, et al. Impact of De-escalation on Prognosis of Patients With Bacteremia due to Enterobacteriaceae: A Post Hoc Analysis From a Multicenter Prospective Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Dec 8;69(6):956–62.
28. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Dec;22(12):960–7.

ANEXOS

Anexo 1. Cuadernillo de recolección de datos.

<https://drive.google.com/file/d/1NowxQjSZLGWU93OTtk0DQKppbFVhyyhv/view?usp=sharing>

Anexo 2. Carta de aceptación del comité de investigación.

**HOSPITAL
UNIVERSIDAD
DEL NORTE**
Servimos con Corazón

Soledad, 05 de Febrero de 2021

Investigadores: Ana María Guerra Parra, Edwin Carvajal Díaz, Miguel Ángel Ramos, Jorge Félix Soto Redondo, Jesús David Guerra Zabaleta y Juan David Blanco Barba.

Asesores del estudio: Dra. Tania Matilde Acosta Vergara, Dr. Diego Fernando Viasus Pérez, y Enf. Diana Carolina Consuegra Cabally.

Asunto: *“Asociación entre el desescalamiento antibiótico en pacientes adultos con bacteriemia y mortalidad en el Hospital Universidad del Norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 a 2020.”*

Estimados investigadores:

En reunión del comité de investigación del Centro de Investigación del Hospital Universidad del Norte, el 03 de Diciembre del 2020, legalizada según acta N°24, el consenso de sus miembros da el aval para la recolección de la información requerida y el desarrollo del estudio de investigación: *“Asociación entre el desescalamiento antibiótico en pacientes adultos con bacteriemia y mortalidad en el Hospital Universidad del Norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 a 2020.”*

En las instalaciones de nuestra institución, el cual será conducido por los investigadores: **Ana María Guerra Parra, Edwin Carvajal Díaz, Miguel Ángel Ramos, Jorge Félix Soto Redondo, Jesús David Guerra Zabaleta y Juan David Blanco Barba.**

Para estos efectos, es necesaria la suscripción de acuerdo de confidencialidad y no divulgación anexa, previo al inicio de las actividades relacionadas con el estudio de investigaciones que se autoriza en la presente misiva.

Lo anterior, con el compromiso que al concluir la investigación seremos retroalimentado con los hallazgos de este estudio.

En este sentido, nos comprometemos a participar en este proceso ofreciendo la información y el apoyo necesario para el desarrollo de la propuesta, para lo cual agradecemos contactarse con la oficina Docencia Servicio HUN, correo electrónico: docenciaserviciohun@uninorte.edu.co, Tel. 3715610 Ext: 557 y Centro de Investigación, correo electrónico: huninvestigacion@uninorte.edu.co, Tel. 3715510.

Cordialmente,



Dr. Hugo Macareno
Director Científico
Hospital Universidad Del Norte

Anexo 3. Tabla de operacionalización de variables.

Macrovariable	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Criterio de clasificación
Sociodemográficas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años	Cuantitativa discreta	Razón	18,19,20,21... años
	Sexo	Condición orgánica de masculino o femenino	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Masculino/femenino
Clínicas	Comorbilidades	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona, implican interacción mutua y peor pronóstico.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	EPOC, SAOS, asma, DM, daño a órganos por diabetes, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria (anginas o revascularización sin antecedente de IAM, IAM, ECV (por antecedente de ACV o AIT), hemiplejía de cualquier causa), enfermedad arterial periférica (aneurisma de la aorta), insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada, enfermedad hepática leve, enfermedad hepática severa (cirrosis, varices esofágicas y ascitis); enfermedades del tejido conectivo (Lupus, AR, polimiositis o vasculitis), neoplasia sólida sin metástasis, neoplasia con metástasis, leucemia, linfoma, úlcera gastroduodenal, demencia (deterioro cognitivo crónico con dependencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)), inmunosupresión (VIH, quimioterapia, medicamentos inmunosupresores o terapia biológica), HTA, HBP.
	Hallazgos de laboratorio	Hallazgos del laboratorio del día de la bacteriemia, obtenidos en la muestra más cercana a la toma del hemocultivo en las 24 horas anteriores o posteriores.	Cuantitativa continua	Razón	Recuento leucocitario ($\times 10^3/\mu\text{L}$), recuento de granulocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), hematocrito (%), glicemia (mg/dL), creatinina (mg/dL) sérica, pH de sangre arterial.

	Foco de infección	Lugar donde se localizan los reservorios o la fuente de infección de una bacteriemia	Cualitativa	Nominal	Primario, urinario, neumonía, piel y tejidos blandos, otros focos
	Tratamiento empírico	Antibiótico inicialmente dado al paciente en desconocimiento del agente causal de la bacteriemia y resultado del antibiograma	Cualitativa	Nominal	Ampicilina sulbactam Ceftriaxona Piperacilina tazobactam Meropenem Vancomicina
	Tratamiento dirigido	Antibiótico suministrado al paciente después de conocer el germen causal y su antibiograma	Cualitativa	Nominal	Ampicilina sulbactam Ciprofloxacino Ceftriaxona Meropenem Vancomicina
	Tipo de tratamiento	Terapia antibiótica usada hasta finalizar esquema terapéutico	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Empírica/ Desescalada
	Complicaciones	Complicaciones posteriores a toma de hemocultivos	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Soporte vasopresor, ventilación mecánica, mortalidad, enfermedad grave
	Días de estancia en UCI	Días que el paciente ingresa UCI hasta su alta médica o su muerte	Cuantitativa discreta	Razón	1,2,3,4,... días
	Días de fiebre desde el ingreso hospitalario	Periodo de tiempo en el que el paciente presenta una temperatura > 38°C.	Cuantitativa discreta	Razón	1,2,3,4,... días
Microbiológicas	Frecuencia de microorganismo	Cantidad de veces que se encontró un microorganismo específico en las bacteriemias.	Cuantitativa continua	Razón	1,2,3,4,...
	Fenotipo de resistencia	Presencia de microorganismos BLEE, carbapenemasa positivo y metilino resistentes	Cualitativa	Nominal	BLEE, carbapenemasa positivo, metilino resistente.