



Evaluación del impacto de pruebas diagnósticas por reacción en cadena de la polimerasa multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones graves en un hospital de alta complejidad en Cali Colombia, 2018- 2019

**Brenda Marcela Coll Tello MD
Estudiante de Maestría en Epidemiología**

**Directores del Trabajo de Investigación
Ernesto Martínez, MD Internista Infectólogo
Lyda Osorio, MD, PhD Epidemiología**

**Escuela de Salud Pública
Universidad del Valle
Cali, Valle del Cauca
2021**

NOTA DE ACEPTACIÓN:

Firma del presidente del jurado:

Firma del jurado:

Firma del jurado:

Santiago de Cali, Mayo de 2021

Agradecimientos

Primero a Dios, por la fuerza que me ha dado en cada paso que doy, por levantarme en cada paso en el que sentí no podía continuar o cuando las pruebas fueron difíciles. A ti, padre celestial por cada una de las oportunidades que me has dado en este camino de la vida.

A mi madre María Eugenia Tello, por confiar siempre en mí, por darme ese apoyo moral y entusiasmo que siempre la caracteriza, porque esa admiración de verla triunfar en medio de las dificultades, me ha llevado al máximo, a ti madre mía por ser mi mejor modelo a seguir y mi mayor inspiración. A mi hermano Leonardo, a mi abuela Zoila y a mi padre por confiar en que podía realizarlo, así no comprendieran ninguna de mis teorías.

Definitivamente, agradezco a cada una de las integrantes del grupo de epidemiología que, en los días más grises, lo transformaron en un arcoíris, a Isabel Hurtado, Laura Torres, Daniela Sánchez y Laura Thomas, quienes siempre tenían una palabra de aliento o una idea para que este trabajo terminara como un producto de excelente calidad.

A mis compañeros de la maestría en Epidemiología que, durante estos 2 años siempre estuvieron detrás del telón dando ánimos, siendo divertidos y exponiendo sus críticas constructivas para mejorar cada uno de los trabajos de investigación, celebrando cada graduación porque esa motivación siempre me llevo a querer ser como ellos, y culminar la meta.

A la Dra. Lyda Osorio y al Dr. Ernesto Martínez, quienes durante estos dos años me enseñaron la epidemiología aplicada y siempre me hicieron cuestionar mis resultados a la luz de la mejor evidencia. Agradezco a la Dra. Lyda por la paciencia en cada una de las sesiones para resolver las dudas. A mis docentes de la Escuela de Salud Pública por sus enseñanzas para mi vida académica y personal. A la Universidad del Valle por recibirme y educarme como epidemióloga.

Al Hospital Universitario del Valle “Evaristo García”, mi segundo hogar, que me abrió las puertas siendo adolescente, el cual me permitió en cada espacio, en cada paciente, con cada docente enseñarme lo que ahora sé cómo profesional y como ser humano, sobre el trato digno a la humanidad.

Al Dr. Jesús Alberto Hernández, por su apoyo académico, moral y ético, por creer en mí, antes de iniciar el pregrado en Medicina y Cirugía.

A todos mis amigos, que siempre apoyaron esta idea de conquistar el universo de la epidemiología y mantener mi espíritu elevado en agradecimiento a Dios.

*Para los maestrantes que están en el proceso de hacer su tesis: **Respira y déjalo ir.** Lo importante realmente es aprender el método, la tesis y las ideas de investigación, son el mecanismo para aprender el método. **Después de esto veras la puerta del conocimiento.***

Brenda Coll T.

TABLA DE CONTENIDO

1. Planteamiento del problema.....	9
2. Estado del arte	11
2.1 Definición de Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA):.....	11
2.2. Pruebas diagnósticas en el PROA	11
2.3 Pruebas diagnósticas por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) múltiplex	13
2.4. Impacto de la prueba PCR multiplex	15
2.4.3 Implementación de la prueba de PCR multiplex en el HUV	17
3. Marco teórico	20
3.1 Tratamiento antibiótico adecuado.	21
3.2 Justificación del Propensity Score.	23
3.3 Comparativa de los métodos matching con ajuste de regresión.....	23
4. Objetivos	24
4.1 Objetivo general.....	24
5. Metodología	25
5.1 Tipo de estudio	25
5.2 Población del estudio y muestra.....	26
5.2.1 Criterios de Inclusión:.....	26
5.2.2. Criterios de exclusión:.....	27
5.3.Tamaño de la muestra y muestreo.....	27
5.3.1 Cálculo del tamaño de muestra.....	27
5.3.2. Selección de la muestra	28
5.4 Variables.....	29
5.5 Recolección y control de calidad de información.....	32
5.6 Control de sesgos y factores de confusión.....	33
5.7 Análisis estadístico	34
6. Consideraciones éticas	35
7. Resultados	36
7.1. Selección y emparejamiento de la cohorte.....	36
7.2 Características de la cohorte y factores asociados con la exposición	38
7.3 Frecuencia y análisis bivariado de factores asociados con el cambio en la decisión clínica	45
7.4. Análisis multivariado de factores asociados con cambio en la decisión clínica	51
7.5. Modelos por tipo de infección.....	52
7.5.1 Modelo de regresión logística condicional para Sepsis	52
7.5.2 Modelo de regresión logística condicional para meningitis/encefalitis	57
8. Discusión	62
8.1 Hallazgos principales	62
8.2 Otros hallazgos.....	67
8.3 Fortalezas y limitaciones.....	70
8.4 Implicaciones clínicas y en salud pública	71
8.5 Estudios futuros	75
9. Conclusiones	76
10 Referencias:.....	77

Índice de Tablas.

Tabla 1. Criterios para toma de la prueba panel meningitis/encefalitis	18
Tabla 2. Criterios para toma de la prueba panel es BCID.....	19
Tabla 3. Atributos de la vía de prueba-tratamiento que afectan la salud del paciente	22
Tabla 4. Variables del proyecto de investigación.....	29
Tabla 5. Características y análisis bivariado en el grupo de expuestos (PCR multiplex) y no expuestos (hemocultivo y Cultivo en LCR)	39
Tabla 6. Parámetros de laboratorio en el grupo de expuestos y no expuestos.....	42
Tabla 7 Tiempos de resultado posterior a prescripción médica de las pruebas convencionales y de PCR Multiplex.....	43
Tabla 8. Características y análisis bivariado de factores asociados con cambio de decisión clínica en pacientes con infecciones severas por meningitis y bacteriemia	45
Tabla 9. Cambio de decisión clínica según tipo de antibióticos en terapia empírica.	49
Tabla 10. Análisis Multivariado de factores asociados con cambio de decisión clínica posterior a conocer los resultados del cultivo y la PCR multiplex en infecciones severas por meningitis y bacteriemia.....	51
Tabla 11. Análisis bivariado de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en Sepsis....	52
Tabla 12. Microorganismos en contexto de Sepsis, identificado por PCR multiplex (Panel BCID) y hemocultivo.	55
Tabla 13. Análisis Multivariado de factores asociados con el uso de la PCR multiplex por BCID y hemocultivos en infecciones severas en el torrente sanguíneo.....	56
Tabla 14. Análisis bivariado de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en meningitis/encefalitis	57
Tabla 15. Microorganismos en contexto de meningitis, identificado por PCR multiplex (Panel meningitis/encefalitis) y cultivo en LCR.	60
Tabla 16. Análisis Multivariado de factores asociados con el uso de la PCR multiplex y Cultivo en LCR en infecciones severas en Sistema Nervioso Central.	61

Abreviaturas usadas.

- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- BCID: Por sus siglas en ingles Blood Culture Identification Panel.
- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Por sus siglas en inglés Centers for Disease Control and Prevention.
- CE-IVD: Por sus siglas en ingles Comunidades europeas – Diagnostico In vitro.
- CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.
- CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, por sus siglas en inglés (Clinical & Laboratory Standards Institute)
- DDD: Dosis diaria definida.
- EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
- FDA: Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos. Por sus siglas en inglés Food and Drug Administration.
- IPS: Institución Prestadora de Salud
- LCR: Líquido ceforraquídeo.
- MALDI-TOF: Por sus palabras en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (desorción/ionización láser asistida por matriz) y "TOF" alude al detector de iones que se acopla al MALDI, que es del tipo de tiempo de vuelo.
- ME: Panel de Meningitis/Encefalitis
- MIC: Concentración mínima inhibitoria.

- NNT: número necesario a tratar
- OMS : Organización Mundial de la Salud.
- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- PCR/ESI-MS: Espectrometría de masas por ionización por electropulverización por PCR (por sus siglas en ingles PCR-electrospray ionization mass spectrometry).
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. Por sus siglas en inglés Polymerase Chain Reaction
- PNA FISH: Hibridación in situ de fluorescencia de ácido nucleico peptídico. Por sus siglas en ingles Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridisation.
- PPA: porcentaje de acuerdo positivo
- PROA: Programas de optimización de uso de antibióticos (o Antimicrobial Stewardship Programs por sus siglas en inglés ASP).
- RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

Resumen.

Se estima que la mortalidad actual por resistencia bacteriana es de 700 mil vidas por año, y para el 2050 esta frecuencia podría aumentar a 10 millones, si no se realiza un control a la resistencia bacteriana. En las últimas décadas el consumo de antibióticos incremento en Latinoamérica, en consecuencia en Colombia las carbapenemasas han aumentado y diseminado en todo el territorio. Para la institución en la que se desarrollo el estudio los mecanismos de resistencia son mayores al 20% a algunos antibióticos, ante esta situación de resistencia bacteriana se buscaron posibles estrategias de intervención. En este caso se implemento una prueba de PCR multiplex (Filmarray®). En esta investigación se propuso evaluar el impacto de pruebas moleculares de detección multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del SNC y del torrente sanguíneo, en un hospital de alta complejidad en Cali Colombia, 2018-2019.

Es un estudio observacional de cohorte retrospectivo apareado 1:1, mediante las variables diagnóstico, edad, fecha de hospitalización, ubicación. Definición: Expuestos: Pacientes con prueba de PCR multiplex y cultivos. No expuestos: No se les realizó la PCR multiplex pero si cultivos. Evento a estudio: Cambio de decisión clínica posterior a conocer el resultado de las pruebas diagnósticas. El tamaño de muestra estimado fue 382 individuos. El emparejamiento se realizó por medio de puntuación de propensión. El análisis estadístico se realizó en STATA16.0. Se realizó un análisis bivariado y posteriormente modelos multivariados de regresión logística condicional con las variables $p < 0.02$.

Entre los resultados se encontró que el cambio de decisión clínica en 71,9% [IC95% 67,1–76,4] que se distribuye así: suspender 28,37%, escalar 44,36% y desescalamiento 27,27% de los casos. El tiempo de prescripción global de la PCR fue 8,06 horas (RIC 3,6-18,9). La diferencia de tiempos de resultado, entre los cultivos de LCR y la PCR multiplex fue de 86,5 horas (IC95% -93,5 a -79,5 $p < 0,001$) en sospecha de meningitis. De forma similar, se encontró una diferencia de aproximadamente 63,5 horas (IC95% -69,7a -57,4 $p < 0,001$) entre el hemocultivo y el Panel de Sepsis.

La PCR multiplex no estuvo asociado con el cambio en la decisión clínica, pero si estuvo asociado la terapia empírica, siendo que no recibir terapia empírica tiene 5,5 veces la oportunidad de presentar cambio de decisión clínica OR: 5,59 (IC 95% 1,03 -30,36 $p = 0,004$). Esta asociación fue más fuerte, cuando se inició la terapia antibiótica empírica inadecuada OR: 34,8 (IC95% 2,69 - 449,7 $p = 0.007$) ambos grupos comparados con terapia antibiótica adecuada.

En este estudio la PCR multiplex no se asoció con el cambio de decisión clínica, contrario a estudios que demostraron este tipo de prueba produjo cambio en la conducta clínica en el 54% de los pacientes. Otros estudios, describen que la implementación de la PCR multiplex, influye en una menor utilización de antibióticos empíricos inapropiados similar a estos resultados. Como también, no iniciar terapia antibiótica empírica esta asociado a cambio de decisión clínica, lo cual se contrasta con estudios previos en el que el uso de la prueba ayuda al clínico a tomar la decisión de no iniciar antibióticos. La credibilidad del medico tratante al resultado de la prueba o a las recomendaciones del equipo del PROA, puede influir en que la prueba no tenga efecto en la terapia antibiótica sobre otros parámetros de evolución clínica o marcadores inflamatorios que no fueron evaluados en el estudio. En nuestros datos se

encontró una reducción de tiempo de resultado de la prueba, similar a lo reportado por Radmard y cols, en el señalan que uno de los principales beneficios de la prueba es la rapidez de los resultados

Finalmente, se encontró que los pacientes con alta sospecha de infección grave tienen diferencias de tiempos de 2 días y medio para sospecha de sepsis y 3 días y medio para sospecha de meningitis, entre la prueba de PCR multiplex y los cultivos, con potenciales beneficios en la oportunidad de realizar un cambio en la decisión clínica. Además, el cambio de decisión clínica ocurre en 7 de cada 10 pacientes que fueron evaluados posterior a conocer las pruebas diagnósticas, situación que puede estudiarse en mayor profundidad. Como conclusión final, la terapia empírica inadecuada y no recibir terapia empírica se asociaron con cambio de decisión clínica independiente de otros factores incluyendo la PCR multiplex.

El impacto de este trabajo contribuye a proveer evidencia para la toma de decisiones a nivel institucional y estrategias de implementación de estas pruebas diagnósticas, frente al programa de uso optimizado de antibióticos en un contexto real de la atención aguda en pacientes con infecciones graves.

Palabras claves: Bacteremia , Multiplex Polymerase Chain Reaction , Clinical Decision-Making

1. Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo (1). En línea con el incremento en la resistencia, se observó entre 1997 y 2007 una tendencia al aumento en el consumo de antibióticos en Latinoamérica y Colombia, por ejemplo, betalactámicos, cefalosporinas y carbapenémicos sobrepasaron el percentil 90 de dosis diaria definida (DDD) en comparación con Estados Unidos(2). Como parte de la estrategia de regular el uso de antibióticos, se han propuesto en el mundo desde hace aproximadamente una década los programas de optimización de uso de antibióticos–PROA (o Antimicrobial Stewardship Programs por sus siglas en inglés ASP)(3–5). en el contexto de los PROA se plantea garantizar un tratamiento antibiótico adecuado para el paciente infectado, conocer el microorganismo causante y su perfil de resistencia y así, formular esquemas que se ajusten a la realidad del hospital y de la infección(4), ya que no cubrir eficazmente un agente infeccioso desde el principio se verá reflejado en un incremento en la mortalidad del paciente (6–10).

Las tecnologías de detección de patógenos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su nombre en inglés Polimerase Chain Reaction) multiplex podrían contribuir a que los PROA alcancen los objetivos de reducir la exposición innecesaria a los antimicrobianos, la selección de organismos patógenos, la aparición de resistencia y optimizar la atención del paciente(10). La contribución de este tipo de pruebas radica en que proporciona al clínico información de la identificación de patógenos de manera rápida (2 horas) y confiable (11,12).

El panel molecular por detección multiplex en muestra directa de líquido cefalorraquídeo (LCR) para meningitis/encefalitis demostró una sensibilidad del 100% para 9 de 14 microorganismos que detecta (3 bacterias y 6 virus), el enterovirus demostró una sensibilidad del 95,7% y para el herpes virus humano tipo 6 la sensibilidad corresponde a un 85,7%. La especificidad para este panel fue mayor del 99,2% para todos los microorganismos (13).

El panel BCID (Blood Culture Identification Panel) utilizado en los hemocultivos que resultan positivos abarca 26 microorganismos (11 especies y 15 géneros de bacterias gram positivas y gram negativas) además de las 5 especies de *Candida* más frecuentes y 4 genes de resistencia (*mecA*, *vanA*, *vanB*, *blaKPC*). La sensibilidad para identificar estos microorganismos es del 100%, excepto para el *S. pyogenes*, *S. aureus* y *E. coli*, los cuales tienen una sensibilidad del 88%, 93% y 90%, respectivamente (14,15), 100% para detectar los genes de resistencia *mecA* y 85% para detectar resistencia para *van A/B/C*(16). En el caso de infecciones del torrente sanguíneo y del sistema nervioso central, existe evidencia que soporta(16) el uso de las pruebas de detección de PCR multiplex como método complementario al cultivo(17), no solo para la detección temprana de microorganismos en la sangre o en LCR sino en la identificación de genes de resistencia antibiótica en los casos de bacteriemia (15,18,19). En este orden de ideas, el panel de sepsis demostró permite reducir el tiempo para tener el resultado del microorganismo(20), por consiguiente, reduce el tiempo para llegar a un tratamiento eficaz (21,22) y en efecto, permitió un cambio de conducta médica oportuna(23), como también demostró reduce la estancia hospitalaria, las

tasas de mortalidad (21) y los costos asociados a la atención en salud (24).

En cuanto, al desarrollo tecnológico de las pruebas diagnósticas, después de estimaciones de confiabilidad, se requiere evaluar su utilidad e impacto bajo condiciones reales (13,25–27). Se ha descrito el impacto clínico de la prueba en tiempo real para diagnósticos rápidos en hemocultivos positivos, en cuanto a la decisión de la administración de antibióticos con una disminución en la mediana del tiempo hasta la terapia óptima de aproximadamente 1 día (28). También, se encontró una disminución en tiempo para una terapia antimicrobiana efectiva de aproximadamente 3 horas (28). Respecto al panel de meningitis/encefalitis se observó, en los pacientes pediátricos con sospecha de infecciones del sistema nervioso central, disminución del tiempo diagnóstico en 10,3 horas, a quienes se les inició terapia dirigida para los casos con encefalitis viral (29). Por consiguiente, la PCR en infecciones graves, junto con la intervención del PROA, son consideradas en conjunto una herramienta rentable para mejorar la atención al paciente (30). Entre las limitaciones que se encuentran en estos estudios, es que en su mayoría presentan un análisis de antes y después de la intervención, situación que podría afectar los resultados reales del rendimiento terapéutico. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que estas tecnologías podrían tener un menor impacto si se implementan sin los PROA, como se demostró en un metaanálisis que muestra una reducción en la mortalidad, una disminución en el tiempo de tratamiento efectivo y una disminución en la duración de la estancia con diagnóstico rápido más un diagnóstico por PROA, en comparación con solo el diagnóstico rápido en infecciones graves (31). También, varios estudios han demostrado un ahorro de costos significativo en la atención al paciente cuando se incluyen diagnósticos rápidos en la PROA (32,33).

En el Hospital Universitario del Valle se implementó, a partir de marzo de 2018, la prueba de Filmarray para los 4 paneles: respiratorio, gastrointestinal, sepsis y meningitis/encefalitis, en el marco del PROA, pero hasta la fecha no se ha evaluado si esta prueba ha tenido el efecto esperado en el uso de antibióticos a nivel institucional. En consecuencia, este proyecto de investigación busca responder ¿Cuál es el impacto de las pruebas de diagnóstico molecular de detección Multiplex en la prescripción de antibióticos en pacientes con infecciones graves, en un hospital de alta complejidad en Cali Colombia, en 2018-2019? Los resultados de este trabajo de investigación contribuirían a proveer evidencia para la toma de decisiones a nivel institucional en la continuidad y estrategias de implementación de estas pruebas diagnósticas. A nivel de la comunidad clínica y científica se espera generar conocimiento sobre el impacto que tienen las pruebas de diagnóstico molecular por PCR multiplex frente a los programas de administración de antimicrobianos, en el contexto real de la atención aguda en pacientes con infecciones graves que requieren hospitalización.

2. Estado del arte

2.1 Definición de Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA):

La guía de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Por sus siglas en inglés Centers for Disease Control and Prevention, CDC) de 2006 sobre la gestión de organismos resistentes a múltiples drogas en entornos de atención médica estableció que, el control de organismos resistentes a múltiples drogas en la asistencia sanitaria “debe incluir la atención a la utilización de antimicrobianos de forma responsable”(34). En 2009, el CDC puso en marcha el primer esfuerzo educativo para promover un mejor uso de los antibióticos en los hospitales (35). En reconocimiento de la necesidad urgente de mejorar el uso de antibióticos en hospitales y los beneficios de los programas de administración de antibióticos, en 2014 los CDC recomendaron que todos los hospitales con unidades de cuidados intensivos implementaran PROAs (36). McDougall y Polk definen los PROA como “la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de: 1) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones graves, 2) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias), y 3) garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces(37).

La optimización del uso de antimicrobianos engloba todas las actividades que pretenden mejorar los resultados en los pacientes con infección, y minimizar las consecuencias negativas como las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y el desarrollo de resistencias bacterianas. Por lo tanto, un PROA requiere la vigilancia de la sensibilidad a antibióticos, supervisión de la práctica de prescripción medida con indicadores de proceso, y una valoración del efecto sobre los resultados clínicos (11). Dentro del PROA se requiere documentar la dosis, la duración y la indicación de todos los ciclos de antibióticos y hacer accesible esta información para ayudar a que los antibióticos se modifiquen según sea necesario y / o se suspendan de manera oportuna. Las recomendaciones de tratamiento específicas, basadas en pautas nacionales y susceptibilidades locales y opciones de formulario, pueden optimizar la selección y duración de antibióticos, particularmente para indicaciones comunes de uso de antibióticos, como neumonía adquirida en la comunidad, infección del tracto urinario, infecciones intraabdominales e infecciones de tejidos blandos y profilaxis quirúrgica (38).

2.2. Pruebas diagnósticas en el PROA

Las pruebas diagnósticas microbiológicas tienen un papel crítico en el PROA, ya que proporcionan la identificación de los patógenos implicados en el proceso infeccioso y aportan la sensibilidad a los diferentes antibióticos. Las pruebas microbiológicas deben ser realizadas y supervisadas por una persona experimentada, calificada en microbiología o su equivalente. Como recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el personal debe tener entrenamiento básico en microbiología y experiencia práctica relevante

antes de ser autorizado para realizar ensayos microbiológicos (39). Esta información es valiosa para optimizar el tratamiento antimicrobiano individual ya que indica la elección del antibiótico y permite el desescalamiento, pero además se puede utilizar como estrategia para evitar el uso de antimicrobianos de amplio espectro y favorecer el uso de otros también activos, pero con menor impacto ecológico. Por otra parte, esta información sirve de ayuda en el control de la infección mediante la vigilancia de microorganismos resistentes (38).

En este orden de ideas, los cultivos aportan tipificación del patógeno y el antibiograma cuyo reporte e interpretación se basan en normas estandarizadas y desarrolladas por diferentes comités nacionales o internacionales como el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, por sus siglas en inglés (Clinical & Laboratory Standards Institute – CLSI) (3–6,36) o el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) aportan el perfil de sensibilidad(40). Del mismo modo, se deben estandarizar los métodos para detectar fenotipos de resistencia nuevos o emergentes (Ácido Borónico, detección de carbapenemasas). La realización de pruebas de determinación de sensibilidad a antimicrobianos debe establecer prioridades en cuanto a los antimicrobianos a estudiar, que permita la inferencia adecuada de mecanismos de resistencia, determinación de su actividad cualitativamente (categorización clínica de sensible, resistente u otras) o cuantitativamente por medio del valor Concentración mínima inhibitoria (MIC)(38). La selección de los antimicrobianos a informar en el antibiograma varía según la prevalencia de resistencia en el hospital y en el área extrahospitalaria, el costo y las indicaciones aprobadas y debe estar consensuada entre el laboratorio y los especialistas implicados en el manejo de las enfermedades infecciosas. En los casos de resistencias emergentes (a vancomicina o carbapenémicos), los reportes desde el laboratorio de microbiología deben incluir comentarios a manera de pie de nota, que le ayuden al clínico a interpretar el significado de los aislamientos, la susceptibilidad y algunas advertencias de manejo, que ayudan a realizar una mejor elección del antimicrobiano a utilizar (38).

Los hemocultivos aún se consideran el estándar de oro para el diagnóstico de las bacteriemias o fungemias, ya que detectan el organismo y determinan su especie y su susceptibilidad antibiótica. Sin embargo, existen inconvenientes que han sido insuperables con esta técnica. Dependiendo de la etiología, los hemocultivos requieren incubaciones de hasta 96 horas y tienen una baja sensibilidad para microorganismos de crecimiento lento, intracelulares, fastidiosos y en pacientes con terapia antibiótica previa (41). Se estima que la sensibilidad de los cultivos es superior al 95%, pero en infecciones del torrente sanguíneo esta sensibilidad varía entre el 30 o 40% dependiendo del patógeno que se cultive (42). A pesar de que el tiempo de detección de organismos se ha reducido significativamente con el desarrollo de medios líquidos innovadores, suplementos de crecimiento, agentes que absorben y neutralizan inhibidores del crecimiento, y la introducción de instrumentos que permiten el monitoreo constante, el promedio de positivización es de 12,7 horas (rango 10,08–17,58 horas)(43) y el tiempo total para identificación final es de aproximadamente 36-50 horas para bacterias(44) y entre 40 a 80 horas para hongos dependiendo el tipo de hongo(45), incluso semanas (46). El tiempo para la positivización de los cultivos depende de la severidad de la enfermedad, la carga bacteriana o fungemia, el tipo de sistema que se usó para obtener y procesar el cultivo, el tiempo entre la obtención y el procesamiento de la muestra y la presencia de inhibidores. Por consiguiente, los hemocultivos en la

actualidad no corresponden al estándar de oro ideal, dado que los resultados son lentos, incompletos y pueden no reflejar toda la evidencia microbiológica (44). En la actualidad existen dos formas de detectar infecciones del torrente sanguíneo por medio de ácido desoxirribonucleico (ADN): identificación a partir de hemocultivos positivos o identificación directamente en muestras de sangre. El ADN permite también la búsqueda simultánea de múltiples patógenos, utilizando una amplificación inicial con PCR de una secuencia común, seguida de múltiples estrategias de identificación, como secuenciamiento, análisis del tamaño de fragmentos o hibridación (15,46–49).

El cultivo del LCR es el método óptimo de confirmación en infecciones del sistema nervioso central y hoy en día continúa siendo el método de referencia. El aislamiento de la bacteria, además del diagnóstico etiológico, permite la realización de pruebas complementarias, como pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y estudios de tipificación. La principal limitación del cultivo bacteriano es su baja sensibilidad cuando las muestras investigadas provienen de personas que han recibido tratamiento antibiótico previo (50). Cabe destacar que las recomendaciones de la OPS frente a los Cultivos en muestras de LCR, describen que en los medios de cultivo indicados crecen las bacterias que con mayor frecuencia son las responsables de las infecciones meníngeas, como *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, así como otras que eventualmente pueden alcanzar las meninges como enterobacterias, *Listeria sp* entre otras (51). La aplicación de técnicas moleculares permite la identificación de patógenos difíciles de cultivar, o que se demoran en su crecimiento, evitando potencialmente tratamientos prolongados con antimicrobianos empíricos de amplio espectro, disminuyendo la selección de bacterias resistentes, o evitando el uso de antibióticos cuando se presenta un proceso infeccioso viral. Además, estas pruebas son de gran ayuda para la investigación de brotes dado que permiten identificación inmediata y análisis de epidemiología molecular que ayudan a enfocar las adecuadas intervenciones y conducen a reducir las infecciones nosocomiales y los costos(52). Estas pruebas incluyen: 1) PNA-FISH, 2) MALDI-TOF, 3) Gene Xpert®, 4) FilmArray®, 5) PCR/ESI-MS, 6) Secuenciación del genoma completo, 7) PCR en tiempo real (RT-PCR) y 8) PCR(11). Como la mayoría de estas tecnologías no se han implementado en la práctica diaria de los laboratorios asistenciales, las pruebas rápidas que se pueden utilizar como marcadores inflamatorios o sugestivos de infección son: 1. La coloración clásica de Gram, 2. Medios de cultivo cromogénicos, 3. Aglutinación en látex, 4. Antígenos en orina, 5. Detección de carbapenemasas por Carba NP, y 6. Pruebas de sinergia por difusión con disco (11).

2.3 Pruebas diagnósticas por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) múltiplex

La PCR es una tecnología de biología molecular utilizada para amplificar una o múltiples copias de ADN, generando miles o millones de copias de una secuencia particular(30). Fue desarrollada en la década de los ochenta y actualmente es una técnica indispensable en laboratorios médicos y de investigación (53,54). El método consiste en ciclar la temperatura a la que se expone una secuencia de ADN para separar las cadenas de ácidos nucleicos y permitir la replicación enzimática de la secuencia de interés, empleando fragmentos cortos de ADN complementarios de la región de interés (primers) y una ADN polimerasa (55). A

medida que la reacción progresa, el ADN generado se utiliza como fuente de un nuevo ciclo de replicación y se produce una reacción en cadena en la cual la secuencia original de ADN se amplifica exponencialmente. Una de sus principales aplicaciones médicas consiste en la detección e identificación de microorganismos (56). En los últimos años, este método se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada para la detección de patógenos respiratorios, en parte por su alta sensibilidad, rápido tiempo de respuesta y habilidad para identificar patógenos difíciles o lentos para cultivar (56). La pandemia de influenza A 2009 H1N1 demostró que estos nuevos métodos moleculares pueden desarrollarse rápidamente para uso clínico y, recientemente, se han creado tecnologías que permiten la detección rápida de múltiples patógenos en un solo test (57). La aplicación de estos test rápidos ha demostrado una reducción del tiempo y costos de hospitalización (30,58,59).

Existen pruebas moleculares disponibles comercialmente en Colombia, como son: el sistema de detección de microorganismos por PCR, por ejemplo, Seeamp de Seegene (60), el Sistema de BD MAX™ de Becton Dickinson (61), la plataforma de GeneXpert de Cepheid (62), el Sistema de LightCycler® 480 de Roche (63,64), y el sistema de PCR multiplex por FilmArray de Biomérieux (65). El FilmArray, de Biomérieux, es un sistema multiplex de reacción en cadena de polimerasa (PCR) certificado por la Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y las Comunidades europeas – Diagnostico In vitro (CE-IVD por sus siglas en inglés)(66), que integra la preparación, amplificación, detección y análisis de la muestra en un sistema cerrado, minimizando la contaminación. Permite realizar pruebas moleculares que facilitan el diagnóstico sindrómico y realiza pruebas simultáneas para una amplia variedad de gérmenes patógenos, incluyendo bacterias, virus y levaduras, así como de genes de resistencia a antimicrobianos, utilizando paneles integrales que incluyen el de hemocultivos, respiratorio, gastrointestinal, y de meningoencefalitis. La identificación se realiza a partir de una única muestra (LCR o hemocultivo positivo) y cubre la mayoría de los organismos detectados en hemocultivos pediátricos y de adultos. El FilmArray lleva a cabo todos los pasos del ensayo, desde la extracción de los ácidos nucleicos hasta la interpretación de los datos en un sistema cerrado y totalmente automatizado(66). Basta con introducir en la estación de carga la bolsa autónoma FilmArray, que almacena todos los reactivos necesarios, e inyectar la solución de hidratación junto con la muestra. El vacío en la bolsa asegura que se están suministrando los volúmenes correctos y elimina la necesidad de pipeteo. Al insertar la bolsa, el sistema comienza a ejecutar la prueba y entrega los resultados en una hora (67).

El panel de identificación de hemocultivos FilmArray en la identificación de bacterias y levaduras a partir de frascos de hemocultivos positivos responde a la necesidad de 26 microorganismos (11 especies y 15 géneros de bacterias gram positivas y gram negativas) además de las 5 especies de *Candida* más frecuentes y 4 genes de resistencia (*mecA*, *vanA*, *vanB*, *blaKPC*). La sensibilidad de la identificación del hemocultivo para todas las detecciones superó el 96%, excepto para *Klebsiella oxytoca* (92,2%) (15,68,69). La sensibilidad y especificidad para *vanA*, *B* y *bla KPC* fueron 100%; Los de *mecA* fueron 98,4 y 98,3%, respectivamente (69).

El panel de meningitis / encefalitis (ME) de FilmArray es un panel molecular múltiple aprobado por la FDA que permite la detección de 14 patógenos (6 bacterianos, 7 virales, y 1 patógeno fúngico del LCR). En un estudio realizado por Green et al, se evaluaron las características de rendimiento del panel FilmArray ME utilizando muestras clínicas de LCR residuales. El panel FilmArray ME demostró un porcentaje de acuerdo positivo total (PPA) de 97,5% (78/80) para patógenos bacterianos, 90,1% (145/161) para virus y 52% (26/50) para *Cryptococcus neoformans* / *C. gattii*. A pesar del bajo acuerdo general (52%) entre el panel ME y las pruebas de antígeno para la detección de *C. neoformans* / *C. gattii*, el porcentaje de acuerdo positivo del ensayo FilmArray para *C. neoformans* / *C. gattii* fue del 92,3% (12/13) cuando los resultados se compararon directamente con los resultados de los frotis de hongos de rutina o cultivo (70). Para este panel se reportó una sensibilidad del 100% para 9 de 14 microorganismos, para el enterovirus demostró una sensibilidad del 95,7% y para el herpes virus humano tipo 6 de 85,7%. La especificidad para este panel fue mayor al 99,2% para todos los microorganismos (13).

2.4. Impacto de la prueba PCR multiplex

Para la evaluación de pruebas diagnósticas basadas en ADN en el contexto clínico de infecciones graves en instituciones de alta complejidad, es necesario considerar aspectos como: susceptibilidad antibiótica, la detección de marcadores de resistencia, el tiempo de respuesta, la complejidad técnica, el tiempo, esfuerzo y experiencia requerida para la realización y los costos (71). Además, es fundamental diferenciar entre microorganismos vivos y organismos no viables, considerando la principal dificultad el ADN circulante en sangre (ADN de microorganismos vivos versus ADN de microorganismos muertos). Al comparar el ADN con el hemocultivo estándar para el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo, es importante considerar el escenario en el que un test por ADN sea positivo en presencia de un hemocultivo negativo. Esto puede presentar un reto en la interpretación, pues puede reflejar tres posibles escenarios. Primero, dada la alta sensibilidad del ADN, es posible detectar ciertos organismos de lento crecimiento o fastidiosos que no se aíslan con el hemocultivo (47,72); segundo, puede representar ácidos nucleicos circulantes resultantes de patógenos no proliferativos, pero con repercusión clínica, especialmente en pacientes con terapias antibióticas previas; y finalmente, puede reflejar contaminación (71).

En cuanto, al panel de BCID para bacteriemias, Timbrook et al.(31) realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis, en el que evaluó el efecto de las pruebas de diagnóstico rápido molecular sobre los resultados clínicos en las infecciones del torrente sanguíneo. El riesgo de mortalidad fue significativamente menor con las pruebas de PCR, que con los métodos de microbiología convencionales (odds ratio [OR], 0,66; [IC] del 95%, 0,54-0,80), con un número necesario a tratar (NNT) de 20 pacientes. El riesgo de mortalidad fue ligeramente más bajo con las pruebas de PCR asociado a PROA (OR, 0,64; IC 95%, 0,51-0,79), en este orden de ideas, los estudios sin PROA no demostraron una disminución

significativa en el riesgo de mortalidad (0,72; 0,46-1,12). Se observaron disminuciones significativas en el riesgo de mortalidad para microorganismos Gram positivos (OR, 0,73; 95% CI, 0,55-0,97) y Gramnegativos (0,51; 0,33-0,78). El tiempo de la terapia efectiva disminuyó con un promedio ponderado a menos de 5,03 horas (IC 95%, -8,60 a -1,45 horas), y la duración de la estancia disminuyó en -2,48 días (-3,90 a -1,06 días)(31). De igual forma, Messacar et al, describió el Impacto clínico y aceptabilidad del usuario, apoyados por la decisión de la administración de antibióticos en tiempo real para diagnósticos rápidos en niños con resultados positivos en hemocultivos, la cual mostró una disminución en promedio de tiempo hasta la terapia óptima de 60,2 horas antes de la intervención a 26,7 horas después de la intervención. Entre los niños con hemocultivos que contenían patógenos verdaderos, el tiempo para una terapia antimicrobiana efectiva disminuyó de 6,9 a 3,4 horas. La iniciación innecesaria de antibióticos para niños con un cultivo que contenía organismos considerados como contaminantes disminuyó del 76% al 26%. Siendo estos resultados significativos estadísticamente. Por consiguiente, se evidencia que los diagnósticos rápidos están asociados con un mejor uso de antimicrobianos y las altas calificaciones de satisfacción por parte de los usuarios(28). En este orden de ideas, esta revisión describe que en las infecciones de torrente sanguíneo las pruebas de diagnóstico rápido molecular se asociaron con disminuciones significativas en el riesgo de mortalidad en presencia de un PROA, pero no en su ausencia. Las pruebas de diagnóstico molecular rápido, también disminuyeron el tiempo de terapia efectiva y la duración de la estancia. En este orden de ideas, las pruebas de diagnóstico rápido molecular se deben considerar como parte de la atención estándar en pacientes con bacteriemias (31).

Una revisión sistemática estimó la efectividad de intervenciones profesionales, solas o combinadas, para promover la prescripción prudente de antibióticos en pacientes hospitalizados, a fin de evaluar la repercusión de estas intervenciones en la reducción de la incidencia de infección por patógenos resistentes a los antimicrobianos (73). Como resultado se reporta que el 84% de las intervenciones se dirigieron al antibiótico prescrito (elección de antibiótico, momento adecuado de la primera dosis y vía de administración). El 26% de las intervenciones restantes se enfocaron en el cambio de la exposición de los pacientes a los antibióticos al dirigirse a la decisión de tratar o a la duración del tratamiento. Actualmente, se evaluaron las repercusiones clínicas y económicas de un método que permite la identificación rápida del estafilococo áureos meticilino-resistente a partir de hemocultivos positivos. En comparación con el método estándar, se determinó que en pacientes en quienes se aplicó este nuevo método y tenían una infección por estafilococo áureo meticilino-sensible, el uso de vancomicina era de 1,7 días menos, la estancia hospitalaria era 6,2 días más corta y los costos de hospitalización eran 21.387 dólares menos (74).

Las pruebas que se realizan antes o que producen resultados rápidos pueden mejorar el desenlace en términos de salud (75). Recientemente, Banerjee y colaboradores validaron el impacto beneficioso del panel BCID en el uso de antibióticos (48). Ellos describen que, si bien los resultados del panel BCID dieron como consecuencia un uso optimizado de los antibióticos, la adición de la intervención de PROA mejoró el desescalonamiento de antibióticos, respaldando aún más la hipótesis de la ventaja de un enfoque integrado que

incorpora PROA para implementar diagnósticos rápidos. En este estudio, no hubo diferencias en los resultados clínicos o microbiológicos entre los grupos. Sin embargo, ninguno de los informes anteriores representó la contribución de la intervención de PROA solo, ni evaluó si la adición de resultados moleculares rápidos a un PROA, mejora la calidad de atención en salud. Por lo que sabemos, este estudio fue el primero en evaluar estos puntos finales de forma secuencial (sin intervención, solo intervención de PROA e intervención de PROA y el panel BCID)(48).

Por lo tanto, es importante describir los resultados obtenidos por algunos investigadores, entre ellos Radmard et al(18). realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados que se sometieron a las pruebas FilmArray ME, en el Centro Médico de la Universidad de Columbia y en el Hospital de Niños de Nueva York. Encontrando que el tiempo promedio de resultado rápido de FilmArray ME impactó en la interrupción del tratamiento con Aciclovir (2 horas) y antibiótico (25,6 horas). El panel también influye en los médicos para agregar terapia dirigida en algunos de los casos verdaderos positivos. Sin embargo, los investigadores aclaran que el impacto de las pruebas de FilmArray ME, en particular en los resultados falsos positivos, requiere una evaluación prospectiva adicional con respecto al uso de antimicrobianos y el resultado del paciente(18). Messacar et al(29), también describe un posible impacto clínico en los pacientes pediátricos a quienes se les aplicó el panel encefalitis/meningitis con sospecha de infecciones del sistema nervioso central. Estos resultados se compararon con los métodos de diagnóstico convencionales, obteniendo un rendimiento diagnóstico comparable (96% de acuerdo), también mejoró el tiempo hasta el diagnóstico en 10,3 horas, con terapia dirigida en el caso de los resultados a encefalitis viral, instaurando un antiviral adecuado, para este caso Aciclovir, lo que permitió un enfoque integral a estos pacientes pediátricos(29). Este tipo de pruebas ha permitido la detección de virus que previamente no era posible, reduciendo el tiempo requerido para reportar su presencia y mejorando la calidad del servicio médico(76). Un metaanálisis realizado por Chartrand et al(77), que evaluó el impacto de las pruebas rápidas para identificación viral en la realización de cultivos, uso de antibióticos y tiempo de observación de salas de emergencia, demostró que estos estudios disminuyen la tasa de obtención de radiografías de tórax y pueden ser útiles para reducir el uso de antibióticos y exámenes de sangre y orina(77).

En este orden de ideas, los resultados más rápidos son beneficiosos solo si producen un diagnóstico o tratamiento más temprano. No obstante, la adición de las pruebas moleculares al análisis convencional de frotis nasofaríngeos para distinguir entre las causas virales y bacterianas de la infección del tracto respiratorio inferior, no disminuyó el tiempo de tratamiento, ya que los médicos no estaban dispuestos a basar las decisiones de tratamiento únicamente en estas pruebas, prefiriendo esperar resultados bacterianos menos rápidos(78). Por lo tanto, este panel molecular no se incluirá en los análisis de este estudio.

2.4.3 Implementación de la prueba de PCR multiplex en el HUV

La plataforma PCR multiplex se implementó a partir de marzo de 2018, como parte de las pruebas diagnósticas de la institución por las siguientes características: se encuentra avalada para uso por la FDA y el INVIMA en Colombia, cuenta con un Plataforma tecnológica Syndromic Trends que permite la visualización en tiempo real y la exportación de los hallazgos (patógenos y genes de resistencia) detectados en la institución a través

de su equipo de diagnóstico por biología molecular FilmArray, así como la visualización de la frecuencia de cada patógeno, la temporalidad y los canales endémicos, combinados a partir los equipos ya conectados en diferentes ciudades del país y las plataformas instaladas a nivel mundial permitiendo identificar brotes o estacionalidad de virus y bacterias; esta plataforma también permite la disminución en costos, dado que cuenta con paneles integrales, sin requerir un panel específico por cada microorganismo posible a identificar. Otras ventajas es que permite identificar microorganismos con alta prevalencia en la institución, como también mecanismos de resistencia previamente identificados por estudios genotípicos en las salas de Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) del Hospital Universitario del Valle; Por otro lado, esta plataforma es usada ampliamente en el territorio nacional, por consiguiente, podrían ser comparables los resultados obtenidos con otras instituciones del país.

En la institución la estrategia de implementación incluye el siguiente proceso: El médico tratante solicita al equipo de infectología la autorización de la prueba cuando el paciente cumple los criterios definidos institucionalmente (Tabla 1 y 2). Eventualmente, cuando no se cumplen los criterios el grupo de infectólogos de la institución recomendará otro tipo de pautas (otras pruebas o alternativas terapéuticas). Las recomendaciones consisten en suspender el tratamiento, cambiarlo de la vía intravenosa a la vía oral, sustituirlo por otro de menor espectro antibacteriano, o por otro antibiótico de mayor espectro antimicrobiano.

Tabla 1. Criterios para toma de la prueba panel meningitis/encefalitis

Panel Meningitis / Encefalitis	
Indicaciones	Médico responsable de la Orden
1. Paciente con diagnóstico presuntivo de neuroinfección con LCR anormal (pielocitos y/o niveles anormales de glucosa o proteínas)	Especialista Infectólogo o Intensivista e Internista con previa autorización por infectólogo.
2. Paciente con microorganismos visible en el LCR por tinción de gram o tinta china.	
3. Paciente inmunocomprometido con diagnóstico presuntivo de neuroinfección.	
4. Paciente con cuadro clínico sugestivo de meningococcemia (púrpura acompañada o no de signos de alteración al sistema nervioso central)	
5. Paciente con sospecha de neuroinfección y signos neurológicos muy alterados al ingreso o con evolución rápida (coma, Glasgow bajo, convulsiones, ataxia, afasia, taquicardia, etc.) sin esperar el resultado del examen citoquímico del LCR.	
6. Neonatos y pacientes pediátricos<5 años con diagnóstico presuntivo de neuroinfección, sin esperar el resultado del examen citoquímico del LCR.	
7. Paciente de >50 años con diagnóstico presuntivo de neuroinfección, sin esperar el resultado del examen citoquímico del LCR.	
8. En otras condiciones diferentes a las mencionadas anteriormente se debe contar siempre con el concepto del departamento de infectología	
Exclusiones	
9. Paciente con derivación ventriculoperitoneal (shunt).	
10. Paciente con etiología no infecciosa que puede explicar sus síntomas neurológicos	
11. Paciente con tuberculosis diagnosticada y tinción de Ziehl - Neelsen positiva	

Tabla 2. Criterios para toma de la prueba panel es BCID.

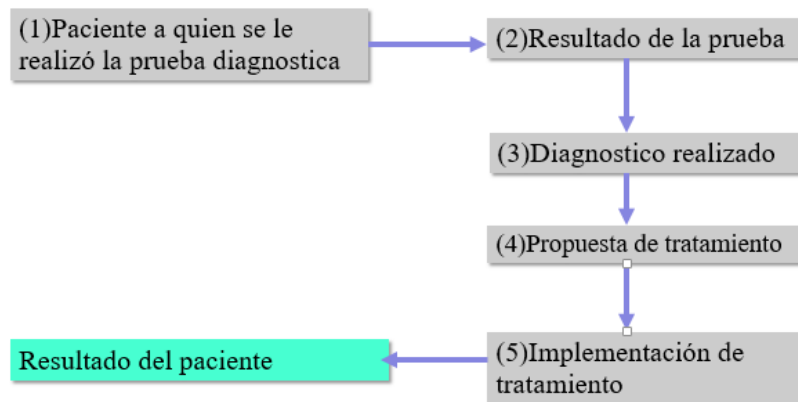
panel BCID	
Indicaciones	Médico responsable de la Orden
1. Paciente con hemocultivo positivo y cocos Gram positivos visibles en la coloración de Gram. Se espera la segunda botella positiva para descartar una contaminación y se procesa el panel a partir de la segunda botella.	Especialista Infectólogo o Intensivista e Internista con previa autorización por infectólogo.
2. Paciente con hemocultivo positivo y bacilos gram negativos visibles en la coloración de Gram. Se procesa panel a partir de la primera botella positiva.	
3. Paciente con hemocultivo positivo y levaduras visibles en la coloración de Gram. Se procesa el panel a partir de la primera botella.	
4. Paciente con hemocultivo positivo y varios microorganismos diferentes visibles en la coloración Gram. Se procesa el panel a partir de la primera botella positiva.	
5. Paciente con hemocultivo positivo y bacilos Gram positivos visibles en el Gram, y/o si el paciente tiene factores de riesgo para listeriosis. Los factores de riesgo incluyen: - Mujeres embarazadas y recién nacidos, adultos mayores, pacientes inmunocomprometidos, consumidores de leche cruda o lácteos no pasteurizados, consumidores de alimentos no cocinados (alimentos ahumados, conchas, alimentos crudos como frutas, verduras, pescado y carnes)	
6. Paciente con hemocultivo positivo y riesgo de candidemia invasiva, aun si ninguna levadura es visible en la coloración de Gram. Los factores de riesgo incluyen: - Cirugía en particular abdominal, nutrición parenteral, colonización por Candida, tratamiento antibiótico previo de amplio espectro, estancia en UCI, ventilación mecánica>10 días, diabetes, transfusión de eritrocitos, hemodiálisis.	
Exclusiones	
7. Botellas no positivas o sangre. No se puede realizar el panel directamente a partir de sangre.	
8. Botellas positivas, sembradas a partir de otros líquidos estériles, a menos de que el laboratorio valide este uso (off-label, bioMeriux no asegura el resultado)	

Las recomendaciones del equipo de infectología se dejan por escrito en la historia Clínica, en la que pueden acceder los médicos tratantes. Además, se les comenta verbalmente la recomendación si coinciden con ellos en la sala de hospitalización durante la revista médica o se informa por medio del Residente a la sala. En las 24- 48 horas siguientes se verifica la aceptación de las recomendaciones. Además, se evalúan los resultados de los cultivos y pruebas diagnósticas adicionales que se tomaron en conjunto con la prueba de detección molecular por PCR múltiplex. Se evalúa el tiempo en tener cambio de decisiones clínicas con la prueba de PCR y con el resultado de los cultivos convencionales. Posterior, al ingreso de la prueba de PCR multiplex en la institución en el año 2018, se planteó evaluar el impacto de la prueba para la toma de decisiones en el contexto clínico real en pacientes con infecciones graves de la institución, como también las estrategias de intervención y los resultados frente a la respuesta clínica de los pacientes en el marco del Programa de uso optimizado de antibióticos.

3. Marco teórico

En la evaluación de pruebas de diagnóstico se describen usualmente su sensibilidad y especificidad, pero estas medidas por sí solas son insuficientes para determinar el verdadero valor clínico de una prueba. Lo ideal es que las pruebas diagnósticas solo se introduzcan en la práctica clínica si la evidencia indica que tienen mejores posibilidades de influir en la salud del paciente que las pruebas existentes(79). Para esto se requieren ensayos controlados aleatorizados; en los cuales, los pacientes se asignan aleatoriamente a las pruebas diagnósticas, se hace un seguimiento del manejo posterior y se miden los resultados solo después de haber recibido el tratamiento (80). (Gráfica 1)

Grafica 1. Ruta de prueba-tratamiento que puede afectar los resultados de salud



Adaptado de Lavinia Ferrante di Ruffano et al. 2012(81).

Sin embargo, no siempre es posible realizar un Ensayo clínico aleatorizado (ECA) por razones éticas, financieras u otras. Una dificultad importante es que la contribución independiente de la prueba diagnóstica al resultado del paciente puede ser pequeña en el contexto de todas las demás influencias y, por lo tanto, pueden requerirse tamaños de muestra muy grandes. En caso de que falte la evidencia de un ECA, otros diseños de estudio pueden proporcionar algunas de las respuestas. Un posible diseño es un ensayo controlado sin aleatorización; Los pacientes que reciben la nueva prueba se comparan con los pacientes que no reciben la prueba. Como en todos los estudios que utilizan un diseño similar, se debe prestar atención a los factores de confusión y al sesgo de selección.

Las pruebas de diagnóstico no pueden influir en el resultado de un paciente, a menos que se indique al médico que haga algo diferente de lo que hubiera hecho sin el resultado de la prueba. Los estudios pueden evaluar el cambio en el diagnóstico o el tratamiento previsto por parte del médico, comparando el manejo previsto antes de que se conozca el resultado de la prueba y luego de que se haya divulgado el resultado de la prueba (82). Pero el cambio en el manejo terapéutico no necesariamente conduce a un mejor resultado para el paciente, es decir los pacientes pueden no beneficiarse del cambio en la terapia, o incluso experimentar daño (83). En este orden de ideas, algunos autores proponen evaluar por etapas las pruebas de diagnóstico. Inicialmente, se toma el paciente a quien se le realizó la

prueba; segundo, la precisión técnica de la prueba, la cual se refiere a la capacidad de producir información útil en condiciones estandarizadas; tercero, es evaluar la precisión diagnóstica de la prueba en función de su objetivo previsto, cuarto, se realiza la propuesta de tratamiento por parte del clínico, y quinto se evalúa el impacto de la prueba en el resultado del paciente, en este caso se describe como rendimiento terapéutico(75).(Tabla 3). Algunos describen un último paso, que corresponde al análisis de costo-efectividad donde se evalúan las consecuencias financieras y sociales de la prueba(84).

3.1 Tratamiento antibiótico adecuado.

Se define “antibioterapia adecuada” como el régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal. Sin embargo, al seleccionar el tratamiento, además de la sensibilidad *in vitro*, se deben considerar: eficacia clínica, facilidad de la adhesión, efectos secundarios y coste. Se considera “tratamiento antimicrobiano óptimo” aquel que está acorde con las recomendaciones vigentes y es correcto en dosificación, duración del tratamiento y elección de tratamiento (85). Para lo cual las Guías de PROA en Colombia, recomiendan incluir en este concepto conocer la sensibilidad y la resistencia bacteriana en la institución, es decir garantizar que la terapia propuesta realice cobertura al patógeno identificado; como también conocer y aplicar la Guía institucional de prescripción antibiótica (Guía Institucional Hospital Universitario del Valle), conocer la población de pacientes y suspender el tratamiento antibiótico cuando la infección ya está tratada, no se compruebe infección o cuando la infección no es probable(86).

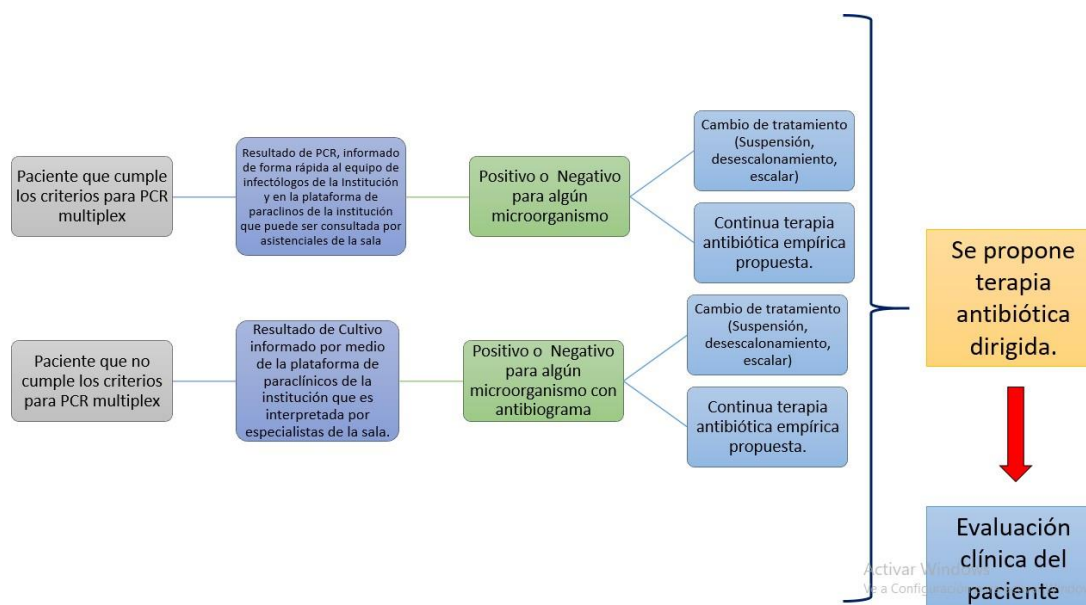
Tabla 3. Atributos de la vía de prueba-tratamiento que afectan la salud del paciente

Componente y mecanismo de la vía.	Definición
(1) prueba de diagnóstico entregada	
Tiempo de prueba	Velocidad con la que se realiza una prueba dentro de la estrategia de gestión.
Factibilidad	Finalización del proceso de prueba. Las razones para no completarse son: la aceptabilidad del paciente (la negativa del paciente a hacerse la prueba), la prueba estaba contraindicada (razón clínica para no administrar la prueba) y la falla técnica (capacidad del equipo de diagnóstico para producir datos)
Proceso de prueba	Interacción de los pacientes con el procedimiento de prueba, que puede causar daños o beneficios físicos o psicológicos
(2) Resultado de la prueba producido.	
Interpretabilidad	Grado en que los datos de prueba pueden usarse para informar una clasificación de diagnóstico
Exactitud	Capacidad de una prueba para distinguir entre los pacientes que tienen una enfermedad y los que no la tienen.
Tiempo de resultados	Velocidad con la que los resultados de las pruebas están disponibles.
(3) Diagnóstico realizado.	
Tiempo de diagnóstico	Velocidad con la que se toma una decisión diagnóstica.
Rendimiento diagnóstico	Grado en que la prueba contribuye al diagnóstico de un paciente en cualquier forma, que incluye: proporcionar un diagnóstico definitivo, confirmar un diagnóstico sospechoso, descartar un diagnóstico de trabajo y distinguir entre diagnósticos alternativos con diferentes implicaciones de tratamiento. El rendimiento diagnóstico es diferente de la precisión porque también incorpora cualquier otra información utilizada por un médico para hacer un diagnóstico (como los resultados de pruebas anteriores)
Confianza diagnóstica	Grado de confianza que los médicos y pacientes tienen en la validez o aplicabilidad de un resultado de prueba
(4) Propuesta de tratamiento	
Rendimiento terapéutico	Grado en que las decisiones diagnósticas afectan los planes de tratamiento.
Confianza terapéutica	Certeza con la que médicos y pacientes siguen un tratamiento.
(5) Tratamiento implementado.	
Tiempo de tratamiento	Velocidad con la que los pacientes reciben tratamiento.
Eficacia del tratamiento	Capacidad de la intervención de tratamiento para mejorar los resultados del paciente.
Componente y mecanismo de la vía.	Definición
Adherencia	Grado en que los pacientes participan en el plan de manejo, según lo aconseje su médico, para lograr el objetivo terapéutico

Adaptación: Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. BMJ 2012; 344:e686

Para este trabajo de investigación se aplicará el cuarto paso de evaluación de la prueba diagnóstica relacionado con el rendimiento terapéutico, con el fin de identificar el cambio de terapia antibiótica por parte del clínico, posterior a conocer el resultado de la prueba FilmArray. (Gráfica 2)

Grafica 2. Vía pruebas multiplex-tratamiento antibiótico en infecciones del torrente sanguíneo y el Sistema Nervioso Central (SNC).



Adaptación: Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. BMJ 2012; 344:e686

3.2 Justificación del Propensity Score.

Los métodos matching consisten en seleccionar una submuestra de observaciones de forma que los grupos de comparación no contengan desequilibrios según las potenciales variables de confusión, y después estimar el efecto de interés. Existen distintos algoritmos en el pre proceso de datos para la elección de las observaciones y formación de grupos (Exact, subclasificación, nearest-neighbour (N-N), optimal, genetic matching, coarsened exact matching, etc). Para el caso puntual de esta investigación se utilizó el método de vecinos más cercanos sobre el total de las variables de emparejamiento establecidos previamente (diagnostico, edad, temporalidad de la infección, lugar de atención).

Aplicar este tipo de método podría beneficiar este proyecto de investigación en que permite comparación entre grupos. Se exponen los siguientes argumentos para aplicar el Propensity Score.

3.3 Comparativa de los métodos matching con ajuste de regresión.

Sobre los métodos basados en matching utilizando el PS(87). Señala varias razones prácticas para preferir el uso de los métodos en comparación con el ajuste de regresión habitual. Primero, es más simple determinar si el modelo ha sido adecuadamente especificado (solo con verificar la homogeneidad de los grupos después del matching o creación del PS). En cambio, es mucho más difícil determinar si un modelo de regresión relativo a la variable a evaluar, más los confusores basales sobre el outcome han sido correctamente especificados(88)

Segundo, estos métodos permiten separar el diseño del estudio del análisis de la misma forma que lo hace un ensayo clínico aleatorizado, donde solamente se puede estimar el efecto del

tratamiento estudiado una vez el estudio ha finalizado. Cuando se usan las técnicas de matching, la construcción de los grupos se puede realizar sin ninguna referencia al outcome. Solamente una vez se acepta el equilibrio de los grupos se realiza la estimación del efecto del tratamiento sobre el outcome. Sin embargo, cuando utilizamos técnicas de regresión. El outcome siempre está a la vista, y el investigador se enfrenta continuamente a la sutil tentación de modificar el modelo de regresión hasta que se alcanza el resultado esperado.

Tercero, se puede examinar explícitamente el grado de solapamiento o superposición de la distribución de las covariables entre los grupos. Si hay substanciales diferencias de las covariables entre grupos, estas serán evidentes, dado el pequeño número de los sujetos emparejados. Este hecho es importante ya que, por ejemplo, si la totalidad las infecciones por meningitis están en uno de los grupos y la mayoría de las bacteriemias están en el otro, ajustar por diagnóstico clínico no eliminará la confusión causada por esta variable (89). En el caso de que haya problemas de solapamiento, se generan insuficientes sujetos en los grupos, el investigador puede concluir que los grupos son tan diferentes que una comparativa de la respuesta no tiene sentido y por lo tanto no será plausible el análisis. En cambio, al utilizar enfoques basados en la regresión, puede ser difícil evaluar el grado de solapamiento entre grupos, se puede cometer el error de proceder a un análisis basado en la regresión sin ser consciente que el modelo de regresión ajustado esta interpolado en dos poblaciones distintas. Este problema se dará en menor frecuencia en estudios con muestras sin escasez de datos.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar el impacto de pruebas moleculares de detección multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del SNC y del torrente sanguíneo, en un hospital de alta complejidad en Cali Colombia, 2018-2019.

4.2 Objetivos específicos

- ✓ Identificar diferencias en el tiempo a obtener resultados entre pruebas multiplex y convencionales, en pacientes hospitalizados en un hospital de alta complejidad con infecciones del torrente sanguíneo y SNC en el 2018-2019.
- ✓ Describir los patrones de prescripción antibiótica después de conocer el resultado de pruebas multiplex y convencionales en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo y SNC hospitalizados en una institución de salud de alta complejidad en el 2018-2019.
- ✓ Identificar si la prueba multiplex se asocia con cambio de decisión clínica en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo y SNC hospitalizados en un hospital de alta complejidad en el 2018-2019.

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

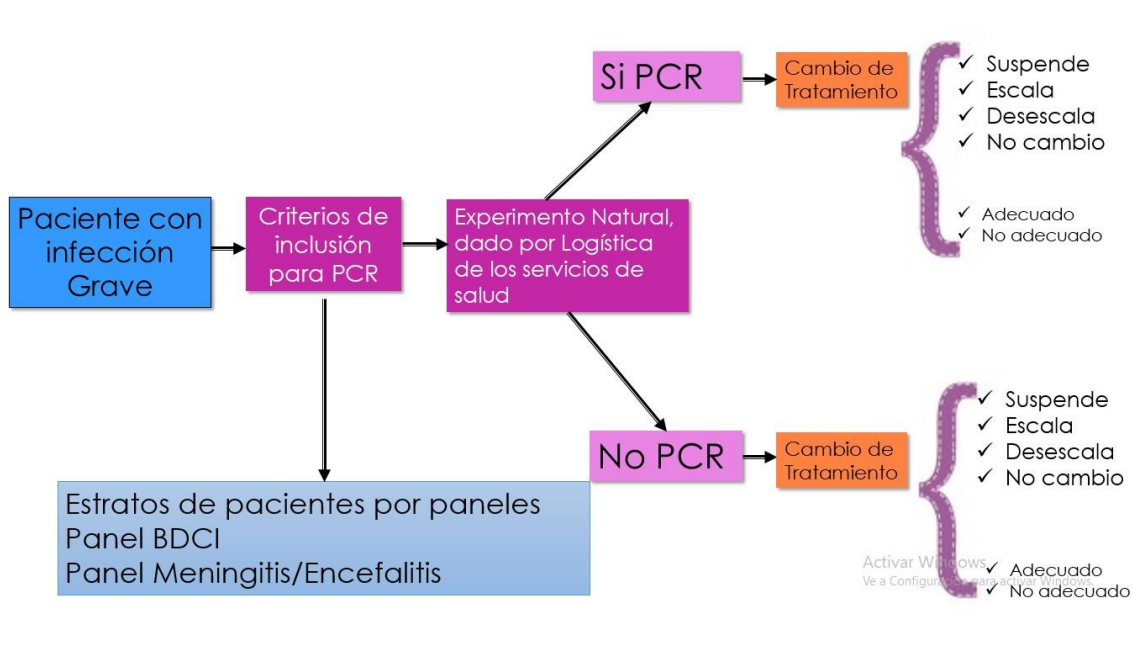
Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo apareado 1:1 por diagnóstico, edad, fecha de hospitalización y ubicación utilizando propensity score. Se consideraron como expuestos a pacientes hospitalizados a quienes se les realizó la prueba diagnóstica FilmArray para Panel Molecular Meningitis / Encefalitis y panel BCID (Blood Culture Identification Panel). Como no expuestos se consideraron a pacientes a quienes se les realizaron pruebas convencionales (Hemocultivos o Cultivo de LCR, tinciones de cultivo, gram, marcadores inflamatorios, pruebas de resistencia y citoquímico). Se realizó seguimiento de los participantes desde la sospecha de infección grave hasta 7 días después del resultado de la prueba diagnóstica. El evento a estudio fue el cambio de terapia antibiótica empírica, posterior a conocer el resultado de las pruebas diagnósticas: PCR multiplex en los expuestos y pruebas convencionales en los no expuestos. El diseño es apropiado para responder la pregunta de investigación porque permite estudiar el efecto que la exposición de interés podría causar sobre el esquema antibiótico, es decir se reconstruye parte de la experiencia del razonamiento del manejo terapéutico decidido por el médico tratante como respuesta a los resultados de las pruebas diagnósticas en estudio.

Se realizó emparejamiento por el método de propensity score con las variables de base síndromes de enfermedad, edad, ubicación y fecha de hospitalización. Se definieron estratos de síndromes clínicos: Síndrome de neuroinfección¹ y bacteriemia²(90) y grupos de edad: neonatos, lactantes, preescolares (1 a 5 años) y decenios a partir de los 5 años. Para la ubicación se definieron salas de hospitalización similar en el caso de salas de pediatría o de hospitalización adultos, de igual forma salas de UCI, y para la fecha de hospitalización se consideraron pacientes que cursaban infecciones en meses similares.

¹ Síndrome de Neuroinfección: fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteraciones del estado mental. Otros signos y síntomas presentes son, náuseas, vómitos, fotofobia, convulsiones y déficit neurológico focal (afasia, hemiparesia, parálisis de pares craneales).

² Bacteriemia: pacientes con criterios de respuesta inflamatoria sistémica definida por, con una temperatura elevada o disminuida ($> 38 / < 36$ °C), taquipneico y taquicárdico, hipotenso (TAS < 90 , TAD < 60) y frecuentemente con un estado mental alterado (confusión, agitación, estupor, coma...).

Grafica 3. Esquema del diseño del estudio.



5.2 Población del estudio y muestra

La población objetivo estuvo constituida por pacientes adultos y niños de ambos sexos con infecciones graves del torrente sanguíneo y SNC. La población de estudio estuvo conformada por personas que ingresaron a una Institución Pública: Hospital Universitario del Valle Evaristo García ESE entre los años 2018 y 2019 con diagnóstico presuntivo de Meningitis, Encefalitis y Sepsis por bacteriemia.

5.2.1 Criterios de Inclusión:

- Impresión diagnóstica al ingreso y durante la estancia hospitalaria de meningitis, encefalitis o sepsis registrada en la historia clínica.
- Registro en la historia clínica de toma de prueba diagnóstica de PCR multiplex o convencionales para infecciones del SNC o del torrente sanguíneo
- Acceso a información sobre la punción lumbar, resultado de cultivo y resultado de prueba diagnóstica de PCR multiplex
- Registro en la historia clínica del seguimiento en la conducta terapéutica durante 7 días, posterior a conocerse el resultado de la prueba, por parte del médico tratante o del equipo de infectología.

5.2.2. Criterios de exclusión:

- No acceso a la historia clínica.
- Todas las encefalopatías de origen traumático, metabólico o tumoral.
- Pacientes con patologías estructurales cerebrales subyacentes.
- Resultados de cultivos ausentes o no validados.

5.3. Tamaño de la muestra y muestreo

5.3.1 Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra necesario para el estudio fue de 382 individuos (191 pacientes en el grupo de exposición). La muestra se calculó con el programa estadístico Epi-info Versión 7.2.2.6, asignando una significancia del 5% a dos colas, dado que la hipótesis alterna se plantea como una diferencia de dos proporciones ($H_a: p_1 \neq p_2$), potencia del 95% ($\beta: 0,05$), que permita detectar un Riesgo Relativo (RR) de mínimo 1,5, se tuvo en cuenta una proporción conocida de prescripción de la prueba de detección molecular por PCR de 60% en sujetos con infecciones graves a quienes se les realiza la prueba y 40% en sujetos a quienes no se les prescribe la prueba. Este cálculo fue realizado en un estudio piloto en el mes de mayo – junio de 2018 en la misma institución. Ya que la prescripción de la prueba de detección molecular por PCR es una variable discreta de Bernoulli, para que la distribución binomial se aproxime a la normal, se asumió una función de pérdida del 2% el tamaño muestral de 191 individuos en el grupo de exposición y de 191 individuos para para el grupo de no exposición, para un total de 382 individuos. Se estimó un porcentaje adicional de sujetos para la selección de la muestra de 20% de no respuesta, por la posibilidad de encontrar sujetos del marco muestral con muchos datos incompletos o que no cumplan los criterios de inclusión, con lo cual en el muestreo se seleccionaron 458 historias clínicas a revisar hasta completar el tamaño de muestra.

$$n = \frac{\left(z_{\alpha} \sqrt{2pq} + z_{\beta} \sqrt{p_1[1 + R - p_1(1 + R^2)]} \right)^2}{(p_1(1 - R))^2}$$
$$\frac{\left(1.96 \sqrt{2(0.5)(0.5)} + 1.96 \sqrt{0.4[1 + 1.5 - 0.4(1 + 1.5^2)]} \right)^2}{(0.4(1 - 1.5))^2}$$
$$n = \frac{(1.3859 + 1.3579)^2}{0.04}$$
$$n = \frac{7.375}{0.04}$$
$$n \approx 188$$

Donde

P1: prevalencia en el grupo 1 (no expuestos)

p = 1/2p1(1+R)

q: 1-p

RR: R: 1.5

Z α : Valor de la curva normal para un error tipo I: 1,96

Z β : Valor de la curva normal para un error tipo II: 1,96

5.3.2. Selección de la muestra.

Se tomó el listado total de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo y SNC que ingresaron a la institución entre los años 2018 y 2019 en quienes se realizaron pruebas PCR multiplex y en quienes no para el diagnóstico de la infección. Se construyeron dos marcos muestrales, uno para los pacientes expuestos a la prueba de PCR multiplex y otro para los no expuestos. Dado que el marco muestral fue mayor al tamaño de la muestra, se realizó selección por medio emparejamiento por Puntajes de Propensión, en el caso de que un individuo expuesto tuviera más de dos opciones para emparejar se seleccionó el vecino más cercano. Del total de individuos expuestos seleccionados se revisaron las historias clínicas para verificar que se encontrarán completas y se verificaron los criterios de inclusión y exclusión. Con los expuestos elegibles se construyeron listados por categorías de edad, el lugar de atención y la fecha de prescripción tanto para aquellos con infecciones del torrente sanguíneo y SNC. A partir de los listados por enfermedad se seleccionaron por medio del índice de propensión los casos no expuestos a la prueba de PCR. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de los no expuestos seleccionados para verificar los criterios de elegibilidad, y las variables de apareamiento.

5.4 Variables

Tabla 4. Variables del proyecto de investigación.

Variables	Definición	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad
Variables Resultado				
Cambio de decisión clínica	Corresponde a evaluar si se produce algún cambio en la decisión clínica empírica por parte del médico tratante, posterior a conocer el resultado de la prueba de detección molecular por PCR múltiplex o de las pruebas convencionales. Escalamiento antibiótico, Desescalamiento de la terapia antibiótica, Suspensión de terapia empírica, Cambio de terapia empírica.; en el caso en el que no se produzca ningún cambio se considera no cambio	Categórica	Nominal	1. Suspensión 2. escalamiento antibiótico. 3.Desescalamiento antibiótico. 4. No cambio.
Terapia antibiótica dirigida adecuada	De acuerdo con el resultado de la PCR o el cultivo la decisión que asume el clínico es adecuada o no adecuada, frente al uso de antibióticos.	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Inicio de terapia antibiótica dirigida	Registro de prescripción de terapia antibiótica dirigida, posterior a conocer el resultado de la prueba diagnóstica	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Variables de Exposición				
Elección de Antibiótico empírico	Elección de antibiótico que se inició de forma empírica, en el momento en el que se documenta la infección.	Categórica	Nominal	1. Meropenem 2. Vancomicina 3. Piperacilina tazobactam 6. Cefalosporinas 3 o 4 generación 7. Linezolid 8. Tigeciclina 9. Polimixina.
Aplicación de Prueba de detección molecular por PCR múltiplex	Se realiza prueba para detección de PCR Multiplex	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Cultivo	Se realiza cultivo	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Ajuste de terapia antibiótica por comorbilidad presente	Se ajustó tratamiento por alguna comorbilidad asociada, que no permita recibir la terapia antibiótica de primera línea.	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Información demográfica				
Edad	Edad cronológica en años	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Género al que se pertenece registrado en la historia clínica	Categórica	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Procedencia	Lugar donde reside actualmente registrado en la historia clínica	Categórica	Nominal	1. Urbana 0. Rural
Seguridad Social	Afiliación a algún sistema de salud registrado en la historia clínica	Categórica	Nominal	1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Vinculado

Variables	Definición	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad
Etnia	Etnia, a la cual la persona se encuentra identificada en la historia clínica	Categórica	Nominal	1. Mestizo, 2. Afrodescendiente 3. Indígena 4. Blanco. 5. Otro
Información Clínica				
Servicio tratante	Servicio en el que se indicó la primera terapia antibiótica	Categórica	Nominal	1. Urgencias 2. UCI 3. Hospitalización
Especialista que autoriza la prueba	Especialista que autoriza la prueba de detección molecular por PCR múltiplex Se asignara un código a cada uno de los infectólogos de la institución, dado que son los únicos que pueden autorizar la prueba de PCR multiplex en la Institución.	Categórica	Nominal	1. Infectólogo 2. Infectólogo 3. Infectólogo 4. Infectólogo 5. Infectólogo 6. Infectólogo
Fecha y hora de resultado de la prueba	Fecha y hora en la que se obtiene el resultado de la prueba	Cuantitativa	Continua	Número de Horas
Tiempo de aplicación de la prueba	Tiempo desde que se solicita la prueba al paciente, hasta que se obtiene el resultado de la prueba de detección molecular por PCR múltiplex	Cuantitativa	Continua	Número de Horas
Seguimiento por programa de uso regulado de antibióticos o especialistas en enfermedades infecciosas	Paciente que fue valorado por equipo del PROA o el servicio de infectología.	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Seguimiento por el PROA o infectología	Seguimiento por el PROA o el servicio de infectología antes o después	Categórica	Nominal	1. Antes de las pruebas 0. Después de las pruebas
Tiempo de terapia antibiótica efectiva	Tiempo de la terapia antibiótica dirigida prescrita por el médico tratante.	Cuantitativa	Discreta	Número de días
Condición Clínica del paciente				
Diagnóstico de ingreso principal	Impresión diagnóstica al momento de ingreso realizada por personal medico	Categórica	Nominal	Código CIE 10
Posible foco de infección	Diagnóstico sindrómico de estudio a descartar	Categórica	Nominal	1. Meningitis / Encefalitis 2. Bacteriemia 3. Neumonía complicada.
Antecedente de Comorbilidades	Antecedente de Comorbilidades, previa a la hospitalización (Cáncer, Falla cardíaca, ERC, EPOC, VIH, TBC, otros)	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Cirugía previa	Intervención o procedimiento realizado en los últimos 30 días	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Tratamiento antibiótico previo	Indicación de tratamiento antibiótico de amplio espectro previo a el diagnóstico de infección	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Días de Hospitalización	Tiempo de hospitalización posterior a presentar el proceso infeccioso	Cuantitativa	Continua	Número de días
Resultado Clínico del paciente	Resultado clínico del paciente con infección grave clasificado como Mejoría, empeoramiento, igual condición, mortalidad	Categórica	Nominal	1. Mejoría 2. Empeoramiento 3. Igual condición 4. Mortalidad
Mortalidad	Mortalidad de todas las causas medidas en pacientes, en 30 días posterior al ingreso a la institución.	Categórica	Nominal	1: Muerto 0. Vivo
Tipo de adquisición	Clasificación del lugar de la infección del paciente	Categórica	Nominal	1. Adquirida en el Hospital 2. Asociada a los cuidados de la salud 3. Adquirida en Comunidad

Variables	Definición	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad
Fuente de Bacteriemia	Órgano del que se sospecha proviene el origen del proceso infeccioso	Categórica	Nominal	1. Catéter Venoso Central 2. Intraabdominal 3. Genitourinario 4. Osteoarticular 5. Piel y tejidos blandos 6. Respiratorio 7. Sistema Nervioso Central 8. Dispositivo externo 9. Otro 10. Desconocido
Microorganismo Patógeno	Microorganismo capaz de causar enfermedades, como las bacterias, hongos y virus.	Categórica	Nominal	Se incluyen los resultados dependiendo el panel que se requiera en cada caso.
Infecciones asociadas a los cuidados de la salud				
Neumonía asociada al ventilador	Ventilación mecánica 48 horas previas o posterior al diagnóstico, con datos radiológicos de neumonía y aislamiento en secreción traqueal o hemocultivos de S aureus, con diagnóstico descrito en la historia clínica	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Infección del sitio operatorio (ISO)	Infección relacionada con el procedimiento quirúrgico, con aislamiento de S. aureus del líquido o tejido correspondiente	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Infección asociada a catéter	Bacteriemia relacionada con la presencia de un catéter venoso central o crecimiento bacteriano en un segmento de un catéter con o sin signos clínicos de infección local	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Portador de dispositivo médico previo al evento	Presencia de cualquier elemento externo en el cuerpo del paciente provisto para desarrollar determinada actividad	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Tipo de dispositivo	Nombre del dispositivo	Categórica	Nominal	1. Material de osteosíntesis 2. Tutor externo 3. Catéter implantable 4. Gastrostomía 5. Colostomía 6. Válvula protésica
Paraclínicos control				
Resultado de Hemocultivo	Resultado de Hemocultivo, en pacientes que cursan con Bacteriemia	Categórica	Nominal	Resultado de microorganismo reportado por laboratorio
Resultado de Cultivo de LCR	Resultado de Cultivo de LCR, en pacientes que cursan con Meningitis /Encefalitis	Categórica	Nominal	Resultado de microorganismo reportado por laboratorio
Resultado de Gram	Resultado del gram, en pacientes con infección sanguínea, que puede ser gram positivo o negativo	Categórica	Nominal	1. Gram positivo 2. Gram Negativo
Citoquímico de LCR alterado	Resultado alterado de Citoquímico en LCR. Se considera alterado si presenta alguna, de las siguientes características: LCR turbio o con presión de apertura > a 18 mmH2O o con presencia de celularidad (PMN >100) o glucosa consumida o incremento en proteínas. En caso de resultar alterado será reportado como Si alterado, o no alterado, de acuerdo a la interpretación clínica.	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Aislamiento de microorganismo	Sitio donde se obtuvo el aislamiento	Categórica	Nominal	1. Hemocultivo 2. Cultivo de LCR 3. Cultivo de secreción traqueal 4. Otro cultivo

Variables	Definición	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad
Antibiograma	Tipo de patrón de resistencia del microorganismo	Categórica	Nominal	1. Productor de betalactamasas 2. Meticilino resistente 3. KPC 4. AmpC
Paraclínicos control	Realización de laboratorios de control (Procalcitonina) entre el día 3 y el día 8 de iniciado el tratamiento antibiótico	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Procalcitonina	Se considera positiva cuando es mayor a 0.5 ng/mL	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
PCR	Se considera positiva cuando es mayor a 20mg/dL	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Leucocitos	Resultado del hemograma del día en el que se documenta la infección, considerado alterado mayor a 12.000 y menor a 4000 leucocitos	cuantitativa	Continua	Total de leucocitos
Neutrófilos	Se toma la medición del hemograma que se reporte el día en el que se documenta la infección, considerado alterado mayor al 80%	cuantitativa	Continua	Porcentaje de neutrófilos
Imágenes diagnósticas				
Tomografía axial Computarizada	TAC sugestiva de infecciones a nivel del Sistema Nervioso Central.	Categórica	Nominal	1. Engrosamiento y reforzamiento de meninges 2. Hipodensidades asociadas a tuberculoma 3. Edema vasogenico que rodea lesión 4. Focos de Necrosis 5. Lesión ocupante de espacio con centro de necrosis. 6. Realce anular periférico 7. Ventriculitis 8. Hidrocefalia 9. Colecciones extra-axiales 10. Trombosis o isquemia vascular
Indicadores indirectos de gravedad				
Estancia en unidad de cuidado intensivo	Duración de la estancia en la UCI se define como el tiempo desde la positividad de los cultivos o prueba de PCR hasta el egreso de la UCI.	Cuantitativa	Discreta	Numero en días
Soporte inotrópico o vasopresor	Necesidad de soporte vasoactivo	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Intubación orotraqueal	Necesidad de intubación orotraqueal	Categórica	Nominal	1. Si 0. No
Escala de SOFA	Escala que mide Evaluación de la falla orgánica relacionada con la sepsis. Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general.	Categórica	Ordinal	1.0-6=<10%
				2.7-9: 15-20% 3.10-12: 40-50% 4.13-14: 50-60% 5.15:>80% 6.15-24: >90%

5.5 Recolección y control de calidad de información

Una vez obtenida la aprobación de los comités de ética de la Universidad del Valle y del Hospital Universitario del Valle, se realizó una prueba piloto con el 10% del tamaño de la muestra para identificar necesidades de mejora en el formulario y calcular el tiempo de diligenciamientos. Posterior a esto, se llevó a cabo el proceso de recolección formal por parte del investigador principal Dra. Brenda Marcela Coll Tello estudiante de la Maestría en Epidemiología y un asistente previamente capacitado la Dra. Lina Marcela Valencia Médica se escogió por el conocimiento de aplicación y criterios de selección de la prueba, adicionalmente se encargó de revisar las historias clínicas de pediatría. Fue capacitada por

la investigadora principal para la obtención de la información de las historias clínicas y las plataformas de laboratorios de la Institución, la capacitación fue durante 8 horas. La recolección de información se realizó por medio de revisión de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario del Valle y fueron consignados en el formulario CRF Anexo 1.

Como estrategia para minimizar errores en la digitación de los datos se realizó doble digitación en variables priorizadas en una muestra aleatoria de los registros, en el caso de inconsistencias se realizaron las correcciones y se continuó la revisión en una muestra aleatoria de registros hasta que no existan inconsistencias. Los hallazgos de inconsistencias generó un plan de mejora con reentrenamiento del investigador.

Se creó un documento donde se explicaba el manejo de la base de datos, se preservarán en un disco duro que contenga información exclusiva sobre este trabajo y en la web por un mínimo de 10 años posterior a la finalización del mismo, serán custodiados por la investigadora principal y estarán disponibles para otros investigadores que los soliciten previa autorización de la Universidad del Valle.

Se realizó un control de calidad de los datos por medio de Stata14 identificando datos faltantes, duplicados, datos extremos y se verificaron los mismos en el formato de recolección de datos para ingresarlos nuevamente.

En la recolección de los datos, se realizó primero evaluación de las historias clínicas, al primer grupo que fueron los pacientes expuestos a la prueba de PCR multiplex, el segundo grupo, fueron los pacientes no expuestos a quienes se tomaron cultivos y no se les realizó la prueba de detección molecular con las mismas características adicionales al grupo de exposición. Luego, se evaluó el cambio de decisión clínica definida como: el cambio de decisión clínica cuando en la historia clínica el médico tratante, posterior a conocer el resultado de la prueba de detección molecular por PCR múltiplex o de las pruebas convencionales, hiciera un cambio como escalamiento, desescalamiento, suspensión o que no se produjo ningún cambio.

5.6 Control de sesgos y factores de confusión

Teniendo en cuenta que los resultados de estas variables fueron recolectados a partir de una fuente secundaria de información, hay posibilidad de obtener datos de baja calidad e incurrir en sesgos. Lo cual se solventó parcialmente mediante una adecuada capacitación del personal encargado de la recolección de datos y una evaluación de calidad de la información de manera constante.

Dentro de los posibles sesgos considerados están:

- Sesgo de información: Dado que se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, la información fue obtenida de las historias clínicas por lo que pudo existir información incompleta o faltante
- Sesgo de selección diferencial: Este es un potencial sesgo de los estudios de cohorte retrospectivo, pues dado que el evento ya ocurrió es posible que se seleccione a los pacientes con base en el evento, para minimizar este riesgo se tuvieron criterios específicos de inclusión y exclusión

Los potenciales factores de confusión de síndromes clínicos y edad se controlaron en el diseño al realizar apareamiento por propensity score. Otros potenciales factores de confusión en la atención de pacientes con infecciones graves que son difíciles de controlar como las co-infecciones por otros virus o bacterias que en ocasiones no se pueden confirmar microbiológicamente no fue posible tener en cuenta durante el análisis. Además de otras comorbilidades o complicaciones asociadas a los cuidados de la salud, para minimizar esto se excluyeron los pacientes con sobreinfección bacteriana comprobada microbiológicamente y se analizaron los criterios indirectos de gravedad (89,90).

5.7 Análisis estadístico

Se construyó la base de datos en Epi-info 7.2.2 y para el análisis estadístico se exportó al paquete estadístico STATA versión 14.0. Los patrones de prescripción se describieron en términos del cambio o no cambio del tratamiento como variable dicotómica considerando como Si cambió la decisión diagnóstica (En caso de realizar suspensión, desescalamiento, escalamiento antibiótico) y como No cambio el continuar igual esquema antibiótico propuesto como empírico. Por lo tanto, estos cambios se caracterizaron de la siguiente manera:

- Suspensión de terapia empírica: Retiro de antibióticos posterior a conocer el resultado de la prueba diagnóstica
- Desescalamiento de terapia empírica: Cobertura reducida para apuntar solo al organismo aislado, posterior a conocer el resultado prueba diagnóstica
- Cambio de terapia empírica: utilización de otro u otros antibióticos diferentes a los iniciales después de conocer el resultado de la prueba diagnóstica.
- No cambio: Continúa el mismo tratamiento empírico propuesto desde el inicio del antibiótico.

Se consideró como terapia antibiótica adecuada, a aquella terapia antibiótica que garantizaba la cobertura antibiótica contra los patógenos, obtenidos como resultado de la prueba por PCR o el cultivo. Del grupo de pacientes que reportan resultado en el panel de meningitis /encefalitis con virus, se consideró como terapia adecuada si se suspende el tratamiento antibiótico así continúe con tratamiento antiviral.

Para el cálculo del Propensity Score se utilizó un modelo logístico con las variables de base: edad, síndrome clínico, fecha sospecha de infección y lugar de atención con el fin de estimar la probabilidad de la intervención (PCR múltiplex) en los individuos dada la combinación de las variables de base. La forma como se realizó el emparejamiento de cada individuo fue mediante la técnica de vecino más cercano. (91,92) El balance entre las parejas se evaluó visualmente con histograma de frecuencias del propensity score en el grupo expuesto y no expuesto y numéricamente con el Índice de Propensión y el , ATT (*Average Treatment Effect for the Treated*) (93).

Para el análisis exploratorio se evaluó la distribución de las variables cuantitativas mediante histograma de frecuencias y se evaluó la normalidad a través del test de Shapiro Wilk. Se realizó análisis univariado de variables cuantitativas con el fin de obtener media y desviación estándar si la distribución fue normal, y si la distribución fue sesgada se calcularon medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas se construyeron tablas de frecuencia absoluta, acumulada y relativa acumulada. Se estimaron las incidencias acumuladas de cambio o no en la prescripción de antibióticos con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%.

Posteriormente, se realizó análisis bivariado utilizando modelos de regresión logística condicional estimando OR (Odds Ratio) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Con las variables que tuvieron un valor de $p < 0,2$ en el análisis bivariado se realizaron modelos multivariados de regresión logística condicional. El método de selección de variables fue Forward, el criterio de selección por medio del test de verosimilitud buscando el modelo más parsimonioso. El valor de P para cada variable en el modelo se obtuvo con la prueba Wald. Para el análisis de ajuste del modelo se utilizó la prueba de Akaike. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados como estadísticamente significativos. Se realizaron modelos múltiples de regresión logística condicional general y por separado para sepsis y meningitis/encefalitis utilizando la misma metodología.

Para el reporte de resultados se utilizó la declaración de STROBE(94).

6. Consideraciones éticas

Según los acuerdos Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), este estudio se cataloga como con riesgo mínimo. El presente estudio se realizará aplicando los principios fundamentales de la ética; no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia con el objetivo de guiar el desarrollo de conductas dentro del proceso de investigación, a la luz de que prevalezca el criterio del respecto a la dignidad de cada individuo, la protección de sus derechos y su bienestar por lo que se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación.

Para asegurar la confidencialidad de los datos, las variables de identificación de cada paciente se codificarán para impedir la trazabilidad de la identificación; nadie ajeno al grupo de investigación o al comité de ética tendrá acceso a la base de datos, y no se publicará ningún dato que permita la identificación de los participantes. Se diligenciará la información en una base de datos generada dentro del Software Epi Info 7.2 que se encuentra bajo custodia de los investigadores. La fuente de información será secundaria y corresponderá a los datos de la historia clínica, no habrá contacto directo con el paciente.

Los investigadores protegerán y velarán por la privacidad de la información de los pacientes incluidos en el estudio, manteniendo el anonimato y estricta reserva de los datos registrados en el formato de recolección, garantizando la confidencialidad de la información. Solo se registrará en el formulario la información de la historia clínica y reportes del laboratorio que sean relevantes o den respuesta a los objetivos del estudio de investigación; no se incluirá la información del médico tratante.

No existe un beneficio directo para los participantes de este estudio. Sin embargo, los resultados proporcionarán una información importante para evaluar el cambio de conducta posterior a identificar el patógeno que causa el evento infección y con esto se podrán proponer terapias antibióticas dirigidas, disminuir la selección bacteriana y disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Durante el proceso de elaboración del protocolo, se solicitó autorización para el uso de la información de una base de datos de UCI en una Institución Prestadora de Salud (IPS) nivel III con la cual se obtuvo información clave para el diseño. Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses, no haber recibido ningún tipo de sanción ética o disciplinaria en ejercicio de su profesión.

Se trata de un estudio descriptivo, y acorde con la normatividad emanada por el Ministerio de Salud, mediante resolución 008430 de 1993 de la República de Colombia, en título II, capítulo 1, artículo 11, es una investigación de riesgo mínimo, en la cual se tendrá acceso a información confidencial de los pacientes, pero no se realizaron exámenes específicos para este estudio y no requirió consentimiento informado por los siguientes aspectos:

Es un estudio observacional de cohorte retrospectivo. Toda la información recolectada será tratada en forma segura con acceso restringido al grupo de investigación, una vez se seleccionen los participantes las variables de identificación serán retiradas de la base de datos y se utilizarán códigos en vez del número de historia clínica. La información recolectada será guardada en computadores con códigos de seguridad solo conocidas por los investigadores. En el proceso de recolección de los datos, se asignaron dos códigos numéricos a cada participante reemplazando cualquier dato de identificación, con el fin de mantener la confidencialidad de su identidad y ubicación. Solo la investigadora principal conoce la manera en que fueron organizados los códigos.

Por ser un estudio retrospectivo, no hubo ningún impacto a corto o largo plazo sobre la salud de los participantes puesto que el episodio de enfermedad recibió atención médica en su momento de acuerdo con su situación clínica.

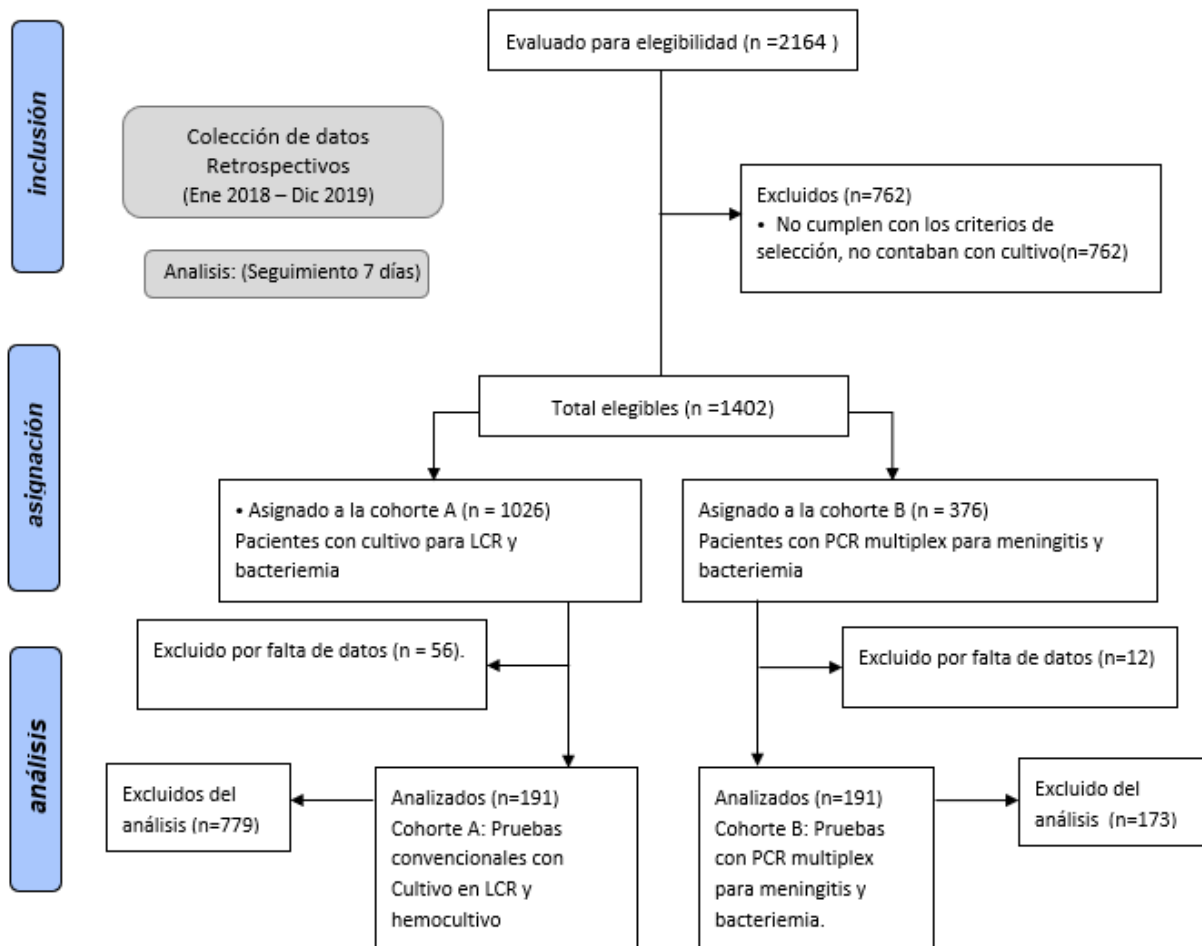
Dado que los datos fueron tomados de información rutinaria retrospectiva de historias clínicas, la institución que custodia los datos se encuentra en proceso de otorgar los permisos para llevar a cabo la investigación con las consideraciones arriba mencionadas para proteger la integridad de los sujetos incluidos.

7. Resultados

7.1. Selección y emparejamiento de la cohorte

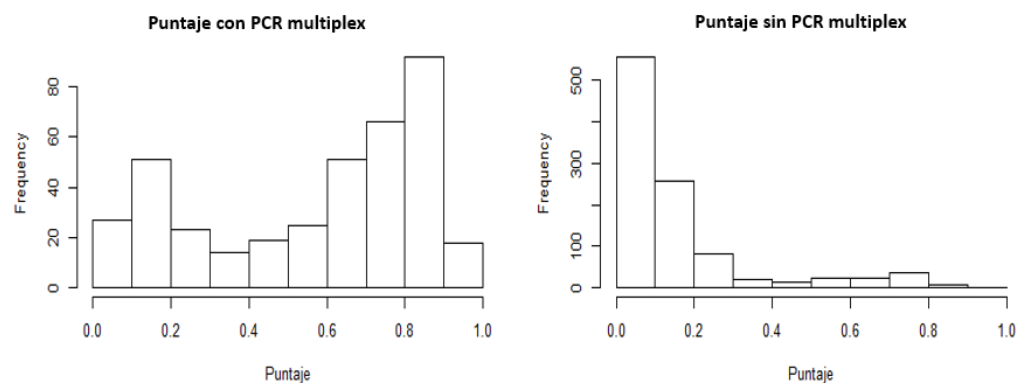
De los 1788 individuos evaluados para elegibilidad, se excluyeron 762 por no contar con datos del cultivo y 68 por falta de datos de la terapia antibiótica, de los cuales 56 eran en el grupo con cultivos y 12 en el grupo con PCR Multiplex. Finalmente, al realizar el emparejamiento por medio del PS se seleccionaron 191 parejas en cada grupo que corresponden a las parejas más cercanas entre expuestos y no expuestos. (Figura 1)

Figura 1. Flujograma de selección de los participantes de la cohorte



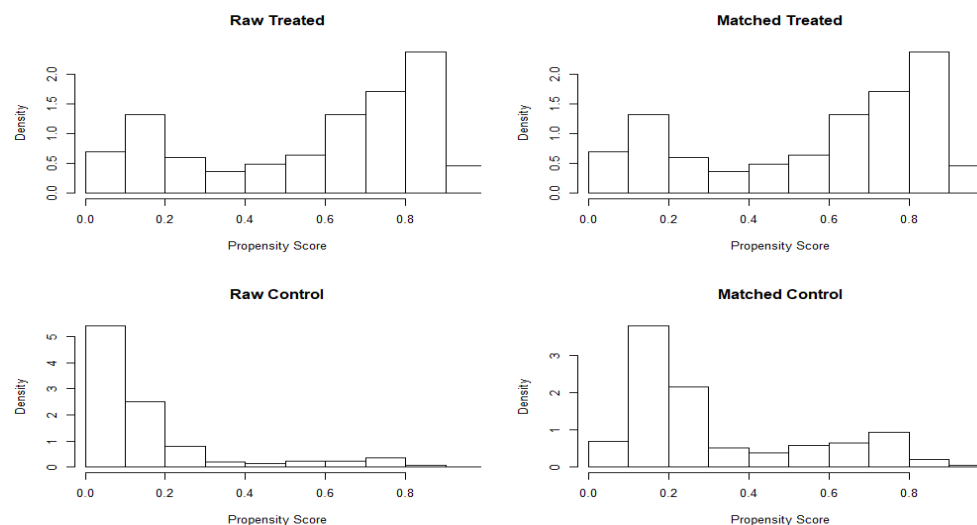
La distribución del PS fue asimétrico siendo más bajo en el grupo que no se realizó PCR multiplex, en comparación con el puntaje que el modelo de apareamiento asignó a cada individuo (PS) que se les realizó la PCR multiplex. (Figura 2)

Figura 2. Distribución del Puntaje de Propensity Score.



Después de realizar el apareamiento se observó un cambio en el grupo no expuestos ex con una prueba de t-student (0,017). El grupo no expuestos después del emparejamiento, tiene un comportamiento con mayor variabilidad.(Figura 3).

Figura 3. Comportamiento de los datos antes y después de aplicar apareamiento con el Propensity Score



7.2 Características de la cohorte y factores asociados con la exposición

El grupo sin PCR multiplex tuvo la mediana de edad de 27,8 años (RIC 8,0 – 50,9), fueron más hombres (53,9%), procedentes de área urbana (89%), del régimen subsidiado (53,4%), con comorbilidades (61,78%), manejados en urgencias (47,6%), sin seguimiento por infectología (74,47%), con principal foco de infección meningitis/encefalitis (45,5%) seguido de bacteriemia (18,8%) y neumonía complicada (8,4%). En el grupo con PCR multiplex, la mediana de edad fue 18,5 años (RIC 2,5 – 52,4), más hombres (56%), procedentes del área urbana (85,86%), del régimen subsidiado (51,83%), con comorbilidades (68,59%), manejados en urgencias (36,1%) y hospitalización (36,1%), con seguimiento por infectología (64,15%), con principal foco de infección meningitis/encefalitis (47,1%) y bacteriemia (36,1%). Se tomó hemocultivo en el 76,96% de quienes tuvieron PCR multiplex. Más del 90% de los expuestos y no expuestos recibieron manejo empírico, siendo éste adecuado en el 84,82% para los no expuestos y 79,58% para los expuestos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, siendo 48,8 veces mayor la oportunidad de PCR multiplex en los neonatos (menor a 28 días de vida), 46,2 veces en los pacientes pediátricos y 5,6 veces en los mayores de 60 años comparados con los adultos de 41 a 60 años. También fue 4,8 veces mayor la oportunidad de seguimiento por infectología, 1,6 mayor oportunidad en el año 2019 comparado con el 2018, 7,5 mayor cuando el foco de infección era bacteriemia, 4,7 veces mayor en meningitis/encefalitis y 6,5 veces mayor en ITU comparado con infección por tejidos blandos; 7,8 veces en pacientes con cáncer que sin este diagnóstico, y 1,9 veces mayor en aquellos que el lugar de adquisición de la infección fue asociada a los cuidados de la salud, en quienes fue 4,4 veces mayor en infección asociada al catéter.

En el grupo con PCR multiplex se observó una menor oportunidad de toma de hemocultivos, manejo en hospitalización comparado con urgencias, y tener otros focos de infección al compararlo con bacteriemia, u otros antecedentes patológicos (Tabla 5).

Tabla 5. Características y análisis bivariado en el grupo de expuestos (PCR multiplex) y no expuestos (hemocultivo y Cultivo en LCR)

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Edad [años], mediana (RIC)	27,8 (8,0-50,9)	18,47 (2,48 - 52,4)	0,97 (0,95 -0,99)	0,01
Menor de 28 días	22(11,52)	29(15,18)	48,8(5,1-468,9)	<0,001
Mayor de 28 días y < 18 años	42(21,99)	64(33,51)	46,28(5,3-402,5)	<0,001
18 a 40 años	59(30,89)	37(19,37)	1,73(0,7-4,5)	0,26
41 a 60 años	46(24,08)	29(15,18)	Ref.	
Mayor a 60 años	22(11,52)	32(16,75)	5,64(1,4-21,9)	0,01
Sexo, n (%)				
Femenino	88(46,1)	84(44)	Ref.	
Masculino	103(53,9)	107(56)	1,07 (0,73 - 1,56)	0,7
Procedencia, n (%)				
Rural	21(10,99)	27(14,14)	Ref.	
Urbana	170(89,01)	164(85,86)	0,76 (0,41 - 1,38)	0,36
Seguridad social, n(%)				
Contributivo	38(19,9)	32(16,75)	Ref.	
Subsidiado	102(53,4)	99(51,83)	1,22(0,7-2,2)	0,51
Vinculado	44(23,04)	50(26,18)	1,39(0,7-2,7)	0,32
Especial	7(3,66)	10(5,24)	1,99(0,6-7)	0,28
Etnia, n(%)				
Otras etnias	169 (84,48)	173 (90,58)	Ref.	
Afrodescendiente	10(5,24)	13(6,81)	1,3 (0,54-2,96)	0,53
Indígena	12(6,28)	5(2,62)	0,36 (0,11-1,14)	0,08
Manejo empírico, n(%)				
No recibió manejo empírico	18 (9,42)	19 (9,95)	1.20 (0.58)	0,61
Terapia empírica adecuada	153 (80,1)	137 (71,7)	Ref.	
Terapia empírica no adecuada	20 (10,4)	35 (18,3)	2,11(1,11- 4,03)	0,02
Ajuste de antibiótico de acuerdo a comorbilidades, n(%)	n=187	n=184		
No	165(88,24)	170(92,39)	Ref.	
Si	22(11,76)	14(7,61)	0,6 (0,29 - 1,22)	0,16
Terapia dirigida adecuada, n(%)				
No	73(40,33)	35(20,11)	Ref.	
Si	108(59,67)	139(79,89)	3,0 (1,73- 5,19)	<0,001
Toma de hemocultivo, n(%)				
No	34(17,8)	44(23,04)	Ref.	
Si	157(82,2)	147(76,96)	0,68 (0,39 -1,18)	0,18
Servicio tratante, n (%)				
Hospitalización	51 (26,7)	69 (36,1)	Ref.	
Urgencias	91 (47,6)	69 (36,1)	0,47 (0,27- 0,82)	0,01

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Unidad de Cuidados Intensivos	49 (25,7)	53 (27,7)	0,89 (0,47- 1,67)	0,73
Infectólogo, n(%) n=239	n=81	n=158		
1	19(23,46)	39(24,68)	0,19(0-3,3)	0,25
2	26(32,1)	46(29,11)	0,14(0-2,3)	0,17
3	25(30,86)	12(7,59)	0,14(0-1,8)	0,13
4	3(3,7)	51(32,28)	8,94(1-84)	0,06
5	8(9,88)	10(6,33)	Ref.	
Valoración por infecto, n(%) n=253	n=94	n=159		
No	1(1,06)	1(0,63)	Ref.	
Si	93(98,94)	158(99,37)	-	-
Seguimiento por infectología, n(%) n=253	n=94	n=159		
No	70(74,47)	57(35,85)	Ref.	
Si	24(25,53)	102(64,15)	4,87 (2,27 -10,43)	<0,001
Año de sospecha de infección				
2018	117(61,26)	97(50,79)	Ref.	
2019	74(38,74)	94(49,21)	1,66 (1,05 - 2,62)	0,03
Tiempo desde el inicio de terapia empírica hasta la terapia dirigida [horas], mediana (RIC) n=154	81,7 (34,4 - 138,2)	65,6 (31,45 - 126,73)	0,99 (0,99-1,00)	0,55
Tiempo de terapia antibiótica total [horas], mediana (RIC)	104,06 (55 - 216)	103,4 (52,46 - 256,7)	1,00 (0,99 -1,00)	0,32
Tiempo total de hospitalización [Días], media (RIC)	20 (9 - 35)	21 (10- 47)	1,00	0,06
Foco de infección, n (%)				
Meningitis / Encefalitis	87 (45,5)	90 (47,1)	4,74(1,05-21,4)	0,04
Bacteriemia	36 (18,8)	69 (36,1)	7,58(2,1-27,3)	<0,001
Neumonía Complicada	16 (8,4)	9 (4,7)	2,86(0,64-12,8)	0,17
Tejidos Blandos	15 (7,85)	5 (2,6)	Ref.	
ITU	8 (4,2)	10 (5,2)	6,51(1,35-31,5)	0,02
Osteomielitis	1 (0,5)	1 (0,5)	7,58(0,3 -160,7)	0,19
Otros	21 (11)	7 (3,7)	1,01(0,253-3,996)	0,99
No Aplica	7 (3,7)	0 (0)	1	
Foco de infección agrupado, n (%)				
Meningitis / Encefalitis	87(47,28)	90(47,12)	0,57 (0,21 -1,56)	0,28
Bacteriemia	36(19,57)	69(36,13)	Ref.	
Otros focos de infección	61(33,15)	32(16,75)	0,31 (0,71 - 0,57)	<0,001
Comorbilidades, n(%)				
No	73(38,22)	60(31,41)	Ref.	
Si	118(61,78)	131(68,59)	1,38 (0,88 - 2,14)	0,15
EPOC				
No	191(100)	188(98,43)		
Si	0(0)	3(1,57)	-	-

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Cáncer				
No	180(94,24)	139(72,77)	Ref.	
Si	11(5,76)	52(27,23)	7,83 (3,34 - 18,32)	<0,001
VIH				
No	167(87,43)	157(82,2)	Ref.	
Si	24(12,57)	34(17,8)	1,83 (0,90 - 3,70)	0,09
Falla cardiaca				
No	185(96,86)	182(95,29)	Ref.	
Si	6(3,14)	9(4,71)	1,5 (0,53 -4,21)	0,44
TBC				
No	180(94,24)	185(96,86)	Ref.	
Si	11(5,76)	6(3,14)	0,5 (0,17 - 1,46)	0,21
ERC				
No	174(91,1)	179(93,72)	Ref.	
Si	17(8,9)	12(6,28)	0,64 (0,27 -1,48)	0,3
Otros antecedentes				
No	97(50,79)	124(64,92)	Ref.	
Si	94(49,21)	67(35,08)	0,50 (0,32 -0,80)	<0,001
Cirugía el último mes, n(%)				
No	156(81,68)	160(83,77)	Ref.	
Si	35(18,32)	31(16,23)	0,84 (0,47- 1,50)	0,55
Tratamiento antibiótico previo, n(%)				
No	138(72,25)	121(63,35)	Ref.	
Si	53(27,75)	70(36,65)	1,43 (0,95 - 2,16)	0,08
Lugar de Adquisición				
Sin dato	91 (47,6)	47 (24,6)	-	-
Adquirida en Comunidad	57 (29,8)	70 (36,6)	Ref.	
Adquirida en el hospital	12 (6,3)	19 (9,9)	1,7(0,64-4,5)	0,28
Asociada a los cuidados de la salud	31 (16,2)	55 (28,8)	1,91(0,92-3,9)	0,08
Variables Clínicas				
Catéter implantable n=163				
No	114(59,69)	105(54,97)	Ref.	
Si	77(40,31)	86(45,03)	1,3 (0,80 - 2,09)	0,28
Neumonía asociada a Ventilador n=156				
	n=90	n=66		
No	88(97,78)	60(90,91)	Ref.	
Si	2(2,22)	6(9,09)	2,99 (0,60 - 14,86)	0,18
Infección de sitio operatorio n=107				
No	50(84,75)	37(72,55)	Ref.	
Si	9(15,25)	14(27,45)	1,25 (0,42 - 5,31)	0,53
Infección Asociado al Catéter n=163				

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
No	63(81,82)	40(46,51)	Ref.	
Si	14(18,18)	46(53,49)	4,49 (1,52 - 13,3)	0,01
Alteración en Radiografía de Tórax				
No	146(76,44)	144(75,39)	Ref.	
Si	45(23,56)	47(24,61)	1,05 (0,66 - 1,67)	0,81
Tiempo de hospitalización en UCI, días	9 (3-23)	18 (7-34)	1,03 (1,01 - 1,05)	<0,001
Requerimiento de algún Vasopresor en UCI				
No	43(47,25)	22(32,84)	Ref.	
Si	48(52,75)	45(67,16)	1,9 (0,92 - 3,95)	0,08
Requerimiento de IOT				
No	34(37,78)	18(26,09)	Ref.	
Si	56(62,22)	51(73,91)	2,12 (0,91 - 4,92)	0,08
Estimación de SOFA en UCI				
0-6=<10%	41 (21,5)	24 (12,6)	Ref.	
7 a 9	14 (7,3)	19 (9,9)	1,66(0,65-4,2)	0,29
10 a 12	13 (6,8)	17 (8,9)	1,66(0,53-5,2)	0,38
13 a 14	22 (11,5)	6 (3,1)	0,34(0,1-1,2)	0,09

Con relación a los parámetros de laboratorio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con mayor oportunidad de tener PCR Multiplex cuando se reportó leucopenia, neutropenia y linfocitosis comparado con rango normal. Por el contrario, tuvieron menor oportunidad de PCR Multiplex quienes presentaron niveles elevados de PCR. (Tabla 6)

Tabla 6. Parámetros de laboratorio en el grupo de expuestos y no expuestos

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Valor de la Procalcitonina	0,84 (0,16-5,89)	0,48 (0,11-3,85)	0,98 (0,94 -1,02)	0,39
Valor Leucocitos, mediana (RIC)	10490 (7390-16040)	9620 (4520-14550)	0,99 (0,99 - 0,99)	0,01
Leucocitos, n(%) n= 376	n=187	n=189		
4000 -10000	79(41,36)	54(28,27)	Ref.	
<3999	11(5,76)	44(23,04)	6,3(2,73-14,5)	<0,001
≥10,001	97(50,79)	91(47,64)	1,22(0,77-1,9)	0,39
Valor Neutrófilos	7880 (4820-12120)	5730 (2370-10290)	0,99 (0,99 - 0,99)	<0,001
Neutrófilos, n(%) n= 376	n=187	n=189		
2000 -7500	77(40,31)	75(39,27)	Ref.	
<2000	13(6,81)	40(20,94)	4,74(1,93-11,6)	<0,001
≥7501	97(50,79)	74(38,74)	0,75(0,48-1,2)	0,2
Valor Linfocitos	1280 (755-2220)	1130 (630-2360)	1,00 (0,99 - 1,00)	0,1

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Linfocitos, n(%) n= 377				
1500 -4000	62(32,46)	47(24,61)	Ref.	
<1500	108(56,54)	113(59,16)	1,36(0,85-2,2)	0,2
≥4001	18(9,42)	29(15,18)	2,79(1,21-6,4)	0,02
Valor PCR	100,7 (39,6-244,3)	76,3 (17,6-195,5)	0,99 (0,99 - 0,99)	0,01
Proteína C Reactiva				
menor 10 mg/L	19(9,95)	32(16,75)	Ref.	
De 10 a 100 mg/L	70(36,65)	73(38,22)	0,57(0,31-1,1)	0,08
Mayor a 100 mg/L	91(47,64)	80(41,88)	0,43(0,22-0,8)	0,01

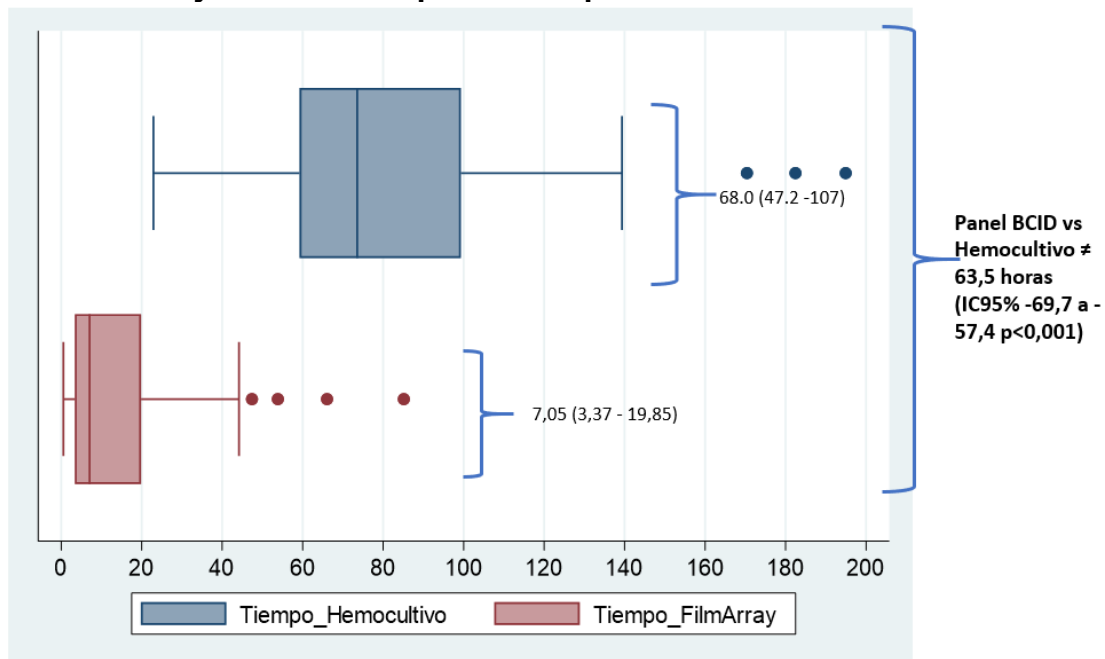
El tiempo de prescripción global de la PCR, fue de 8,06 horas (RIC 3,6-18,9), el tiempo de resultado del hemocultivo desde la prescripción hasta el resultado fue de 59,9 (RIC 44,65 - 115,02) y para el cultivo en LCR fue de 98,1 (RIC 87,4-107,1) en el grupo de pacientes no expuestos a la PCR (Tabla 7). Al comparar los tiempos de aplicación de las pruebas convencionales (Cultivos) con la prueba de PCR multiplex, se evidencian 86,5 horas (IC95% - 93,5 a -79,5 p<0,001) de diferencia para el cultivo de LCR vs el panel de meningitis/encefalitis. De forma similar, se encontró una diferencia de aproximadamente 63,5 horas (IC95% -69,7 a -57,4 p<0,001) de resultado entre el hemocultivo y el Panel de Sepsis.

Tabla 7 Tiempos de resultado posterior a prescripción médica de las pruebas convencionales y de PCR Multiplex

Características	Sin PCR multiplex, n=191	Con PCR multiplex, n=191	OR Crudo (95% IC)	valor p
Tiempo PCR multiplex [horas], mediana (RIC) n=191	--	8,06 (3,6-18,9)	-	-
Tiempo de hemocultivo [horas], mediana (RIC) n=300	59,9 (44,65 -115,02)	69,1 (49,29- 97,31)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,422
Tiempo de cultivo de LCR [horas], mediana (RIC) n= 194	98,1 (87,4-107,1)	95,5 (90,0-112,1)	1,00 (0,99 -1,01)	0,67
Tiempo Panel Meningitis PCR multiplex [horas], mediana (RIC) n=97		9,37 (3,99 - 16,1)	-	-
Tiempo Panel BCID PCR multiplex [horas], mediana (RIC) n=94		7,05 (3,37 - 19,85)	-	-

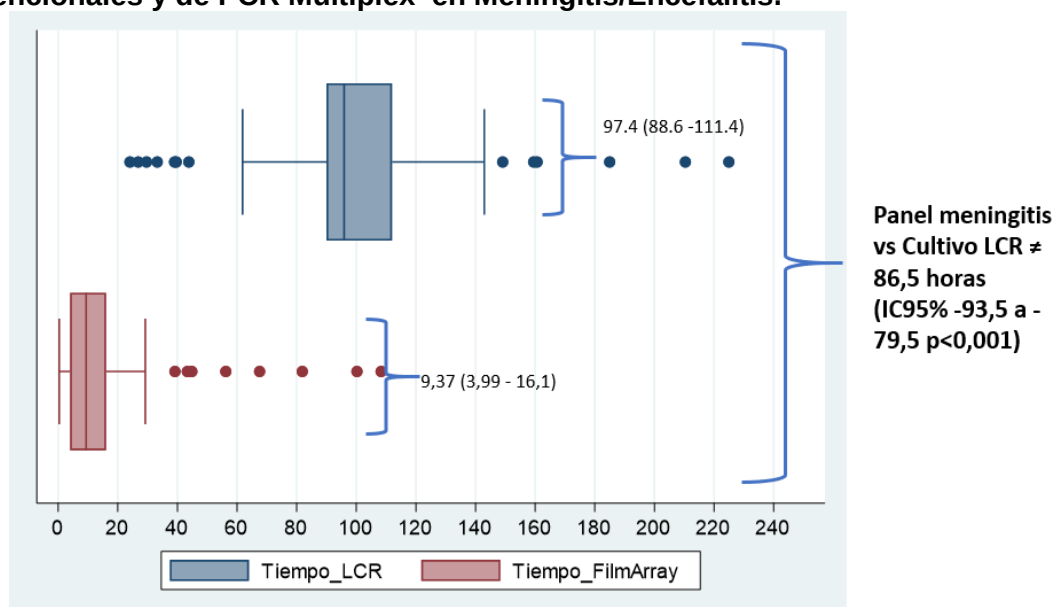
Para calcular los tiempos de hemocultivos, se tomaron los pacientes con sospecha de sepsis y meningitis que se les tomaron los hemocultivos para un total de 300 hemocultivos, encontrando una diferencia de medias entre el Panel BCID vs Hemocultivo de 63,5 horas (IC95% -69,7 a -57,4 p<0,001), siendo significativo estadísticamente. Ver Grafica 4.

Grafica 4. Tiempos de resultado posterior a prescripción médica de las pruebas convencionales y de PCR Multiplex en Sepsis



Los tiempos son más variables en el grupo con cultivo de LCR, teniendo casos atípicos inferiores y superiores. Para el tiempo de resultado de Cultivo en LCR se realizó a 194 sujetos, distribuidos entre 97 cultivos en LCR y 97 muestras para PCR multiplex, aunque el tiempo de laboratorio comprobado es de 2 horas, por las dinámicas de los servicios se puede demorar hasta 9 horas en obtener estos resultados, encontrando una diferencia de medias entre el panel meningitis y el Cultivo LCR de 86,5 horas (IC95% -93,5 a -79,5 p<0,001). Ver Grafica 5.

Grafica 5. Tiempos de resultado posterior a prescripción médica de las pruebas convencionales y de PCR Multiplex en Meningitis/Encefalitis.



7.3 Frecuencia y análisis bivariado de factores asociados con el cambio en la decisión clínica

De manera general se observó cambio de decisión clínica en 275 (71,9% IC95% 67,1 – 76, 4) casos, de los cuales 28,36% correspondieron a suspender, 44,36% escalar y 27,27% desescalar la terapia antibiótica. En el grupo no expuesto el cambio ocurrió en 69,11% (n=132) siendo escalonamiento el tipo de cambio más frecuente con 30,37%, seguido por descalonamiento con el 21,99%. En el grupo expuesto, el cambio ocurrió en el 74,87%(n=143) siendo el escalonamiento con el 33,51% el tipo de cambio más frecuente, no se observó asociación entre la exposición a PCR Multiplex y el cambio en la decisión clínica. El no haber recibido manejo empírico se asoció con una menor frecuencia de cambio en la decisión clínica con un OR= 0,11 (IC95% 0,02 - 0,49 p=0,004) mientras que quienes recibieron terapia empírica inadecuada tuvieron 8,5 veces mayor oportunidad de cambio comparado con aquellos que recibieron manejo empírico adecuado, con un OR de 8,50 (1,07 -67,26 p=0,04). El 75,9%(n=290) tuvo terapia empírica adecuada de acuerdo a la orientación por la Guía de Antibióticos Institucional, de quienes al 80% (n=220) se les realizó algún cambio de decisión clínica después de conocer la prueba diagnóstica.

La toma de hemocultivos y haber recibido tratamiento antibiótico previo tuvieron 4,7 veces y 1,2 veces mayor oportunidad en el cambio de decisión clínica, respectivamente. El seguimiento periódico por infectología fue más frecuente en el grupo de cambio en la decisión clínica; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 8).

Tabla 8. Características y análisis bivariado de factores asociados con cambio de decisión clínica en pacientes con infecciones severas por meningitis y bacteriemia

Características	Sin Cambio de decisión clínica, n=107	Con Cambio de decisión clínica, n=275	OR Crudo (95% IC)	valor p
Edad [años], mediana (RIC)	19,95 (4,28-49,51)	25,06 (2,63 - 51,8)	0,99 (0,95 - 1,02)	0,64
Menor de 28 días	9(8,41)	42(15,27)	1,86(0,17 -20,07)	0,61
Mayor de 28 días y < 18 años	42(39,25)	64(23,27)	0,58(0,09 -3,66)	0,56
18 a 40 años	21(19,63)	75(27,27)	0,97(0,19 -5,06)	0,97
41 a 60 años	22(20,56)	53(19,27)	Ref.	
Mayor a 60 años	13(12,15)	41(14,91)	0,65(0,08 -5,07)	0,68
Sexo, n (%)				
Femenino	52(48,6)	120(43,64)	Ref.	
Masculino	55(51,4)	155(56,36)	1,17 (0,67 - 2,04)	0,57
Procedencia, n (%)				
Rural	14(13,08)	34(12,36)	Ref.	
Urbana	93(86,92)	241(87,64)	2,0 (0,63 - 5,85)	0,21
Seguridad social, n(%)				
Contributivo	19(17,76)	51(18,55)	Ref.	
Subsidiado	63(58,88)	138(50,18)	0,64(0,24 -1,7)	0,37
Vinculado	17(15,89)	77(28)	1,44(0,51 -4,05)	0,49
Especial	8(7,48)	9(3,27)	0,42(0,06 -3,26)	0,41
Etnia, n(%)				
Otras etnias	93(86,92)	249(90,55)	Ref.	

Características	Sin Cambio de decisión clínica,	Con Cambio de decisión clínica,	OR Crudo	valor p
Afrodescendiente	7(6,54)	16(5,82)	0,71(0,23 - 2,25)	0,57
Indígena	7(6,54)	10(3,64)	-	
Manejo empírico, n (%)				
No recibió manejo empírico	29(27,1)	8(2,91)	0,11 (0,02 - 0,49)	<0,001
Terapia empírica adecuada*	70(65,42)	220(80)	Ref.	
Terapia empírica no adecuada	8(7,48)	47(17,09)	8,50 (1,07 - 67,26)	0,04
Ajuste de antibiótico de acuerdo a comorbilidades, n(%) n=371				
No	95(96,94)	240(87,91)	Ref.	
Si	3(3,06)	33(12,09)	1,33 (0,29 - 5,95)	0,71
Terapia dirigida adecuada, n(%)				
No	29(29,59)	79(30,74)	Ref.	
Si	69(70,41)	178(69,26)	1,0 (0,44- 2,22)	1
Toma de hemocultivo, n(%)				
No	33(30,84)	45(16,36)	Ref.	
Si	74(69,16)	230(83,64)	4,75 (1,61 - 13,96)	0,01
Tiempo de hemocultivo [horas], mediana (RIC)	63,65 (46,68 - 108,8)	68,51 (47,52 - 104,8)	0,99 (0,98 -1,00)	0,22
Servicio tratante, n (%)				
Hospitalización	48(44,86)	112(40,73)	Ref.	
Urgencias	21(19,63)	81(29,45)	1,74(0,75 -4,02)	0,2
Unidad de Cuidados Intensivos	38(35,51)	82(29,82)	2,43(0,7 - 8,47)	0,16
Infectólogo**, n(%)				
	n=69	n=170		
Infectólogo 1	13(18,84)	45(26,47)	1,53 (0,24 - 9,61)	0,64
Infectólogo 2	21(30,43)	51(30)	Ref.	
Infectólogo 3	14(20,29)	23(13,53)	1,57 (0,09 - 27,0)	0,75
Infectólogo 4	18(26,09)	36(21,18)	3,75 (0,31- 45,2)	0,3
Infectólogo 5	3(4,35)	15(8,82)	3,03 (0,12 - 74,9)	0,5
Valoración por infectología , n(%) n=253				
	n=70	n=183		
No	0(0)	2(1,09)	-	
Si	70(100)	181(98,91)	-	
Seguimiento por infectología, n(%) n=253				
	n=70	n=183		
No	33(47,14)	94(51,37)	Ref.	
Si	37(52,86)	89(48,63)	0,85 (0,31 - 2,41)	0,8
Año de sospecha de infección, n (%)				
2018	61(57,01)	153(55,64)	Ref.	
2019	46(42,99)	122(44,36)	1,13 (0,56 - 2,26)	0,72
Tiempo desde el inicio de terapia empírica hasta la terapia dirigida [horas], mediana (RIC) n=154	67,75 (34,41 - 127,7)	70,76 (32,2 - 128,3)	0,99 (0,99-1,00)	0,92
Tiempo de terapia antibiótica total [horas], mediana (RIC)	127,7 (70,93 - 224,97)	97,01 (49,01 - 236,5)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,25
Tiempo total de hospitalización [Días], media (RIC)	15 (8 -29)	24 (11- 44)	1,00 (0,99 -1,01)	0,26
Foco de infección, n (%)				

Características	Sin Cambio de decisión clínica,	Con Cambio de decisión clínica,	OR Crudo	valor p
Meningitis / Encefalitis	51(47,66)	126(45,82)	Ref.	
Bacteriemia	23(21,5)	82(29,82)	2,12 (0,39 - 11, 5)	0,38
Neumonía Complicada	7(6,54)	18(6,55)	1,42 (0,19 - 10,3)	0,72
Tejidos Blandos	7(6,54)	13(4,73)	1,32 (0,16 - 10,6)	0,79
ITU	5(4,67)	13(4,73)	3,5 (0,54 - 23,11)	0,18
Osteomielitis	0(0)	2(0,73)	1	
Otros	9(8,41)	19(6,91)	1,52 (0,25 - 9,21)	0,64
No Aplica	5(4,67)	2(0,73)	-	-
Foco de infección agrupado, n (%)				
Meningitis / Encefalitis	51(50)	126(46,15)	0,22 (0,03 - 1,34)	0,1
Bacteriemia	23(22,55)	82(30,04)	Ref.	
Otros focos de infección	28(27,45)	65(23,81)	0,64 (0,26 - 1,55)	0,32
Comorbilidades, n(%)				
	n=107	n=275		
No	37(34,58)	96(34,91)	Ref.	
Si	70(65,42)	179(65,09)	1,0 (0,47 - 2,09)	1
EPOC, n (%)				
No	107(100)	272(98,91)	Ref.	
Si	0(0)	3(1,09)	-	-
Cáncer, n (%)				
No	89(83,18)	230(83,64)	Ref.	
Si	18(16,82)	45(16,36)	1,33 (0,56 - 3,16)	0,51
VIH, n (%)				
No	91(85,05)	233(84,73)	Ref.	
Si	16(14,95)	42(15,27)	2,0 (0,50 - 7,99)	0,33
Falla cardiaca, n (%)				
No	104(97,2)	263(95,64)	Ref.	
Si	3(2,8)	12(4,36)	-	
TBC, n (%)				
No	103(96,26)	262(95,27)	Ref.	
Si	4(3,74)	13(4,73)	3,0 (0,31 - 28,84)	0,34
ERC, n (%)				
No	102(95,33)	251(91,27)	Ref.	
Si	5(4,67)	24(8,73)	1,0 (0,25- 3,99)	1
Otros antecedentes, n (%)				
No	63(58,88)	158(57,45)	Ref.	
Si	44(41,12)	117(42,55)	0,94 (0,47 - 1,86)	0,86
Cirugía el último mes, n(%)				
No	91(85,05)	225(81,82)	Ref.	
Si	16(14,95)	50(18,18)	1,25 (0,49 - 3,16)	0,64
Tratamiento antibiótico previo, n(%)				
No	74(69,16)	185(67,27)	Ref.	
Si	33(30,84)	90(32,73)	2,18 (1,06 - 4,45)	0,03

Características	Sin Cambio de decisión clínica,	Con Cambio de decisión clínica,	OR Crudo	valor p
Lugar de Adquisición, n (%)				
Adquirida en Comunidad	7(6,54)	24(8,73)	Ref.	
Adquirida en el hospital	19(17,76)	67(24,36)	2.4 (1.)	0.99
Asociada a los cuidados de la salud	32(29,91)	94(34,18)	1,5(0,42 -5,31)	0,53
Sin dato	49(45,79)	90(32,73)	-	-
Variables Clínicas				
Catéter implantable, n (%) n=382				
No	70(65,42)	149(54,18)	Ref.	
Si	37(34,58)	126(45,82)	0,62 (0,28 - 1,37)	0,24
Neumonía asociada a Ventilador, n (%) n=156				
No	33(97,06)	115(94,26)	Ref.	
Si	1(2,94)	7(5,74)	2,0 (0,18 -22,05)	0,57
Infección de sitio operatorio, n (%) n=110				
No	13(68,42)	74(81,32)	Ref.	
Si	6(31,58)	17(18,68)	1,5 (0,25 - 8,97)	0,65
Infección Asociado al Catéter, n (%) n=163				
No	26(70,27)	77(61,11)	Ref.	
Si	11(29,73)	49(38,89)	5,0 (0,58 - 42,79)	0,66
Valor de la Procalcitonina	0,33 (0,09 - 3,19)	0,76 (0,16 -5)	1,02 (0,95 -1,09)	0,48
Valor Leucocitos, mediana (RIC)	9245 (6210 - 13705)	10345 (6260 - 15940)	1,0 (0,99 - 1,0)	0,34
Leucocitos, n(%) n= 376	n=104	n=272		
4000 -10000	43(40,19)	90(32,73)	Ref.	
<3999	14(13,08)	41(14,91)	1,26(0,47 -3,38)	0,65
≥10,001	47(43,93)	141(51,27)	1,58(0,81 -3,1)	0,18
Valor Neutrófilos, media (RIC)	6065 (3340 - 9745)	6960 (3390 -11485)	1,0 (0,99 - 1,0)	0,17
Neutrófilos, n(%) n= 376	n=104	n=272		
2000 -7500	44(42,31)	108(39,71)	Ref.	
<2000	16(15,38)	37(13,6)	0,75(0,27 -2,05)	0,57
≥7501	44(42,31)	127(46,69)	1,18(0,6 -2,35)	0,63
Valor Linfocitos, media (RIC)	1240 (770 - 2330)	1190 (690 - 2275)	0,99 (0,99 -1,00)	0,93
Linfocitos, n(%) n= 377	n=105	n=272		
1500 -4000	34(32,38)	75(27,57)	Ref.	
<1500	60(57,14)	161(59,19)	1,57(0,76 -3,27)	0,22
≥4001	11(10,48)	36(13,24)	3,46(0,85 -14,06)	0,08
Valor PCR, media (RIC)	68,8 (13,7 -192,5)	99,1 (30,72 - 227,1)	1,0 (0,99 - 1,00)	0,15
Proteína C Reactiva, n (%)				
menor 10 mg/L	22(22,68)	29(10,82)	Ref.	
De 10 a 100 mg/L	37(38,14)	106(39,55)	1,74(0,71 -4,28)	0,23
Mayor a 100 mg/L	38(39,18)	133(49,63)	2,46(0,93 -6,5)	0,07
Alteración en Radiografía de Tórax, n (%)				
No	84(78,5)	206(74,91)	Ref.	
Si	23(21,5)	69(25,09)	1,27 (0,57- 2,80)	0,55

Características	Sin Cambio de decisión clínica,	Con Cambio de decisión clínica,	OR Crudo	valor p
Tiempo de hospitalización en UCI (días), media (RIC)	5 (3 - 18)	15,5 (5 - 27)	1,03 (0,98 -1,08)	0,13
Requerimiento de algún Vasopresor en UCI n= 158				
No	16(45,71)	49(39,84)	Ref.	
Si	19(54,29)	74(60,16)	3,9 (1)	1
Requerimiento de IOT, n (%) n=159				
No	n=35 11(31,43)	n=124 41(33,06)	Ref.	
Si	24(68,57)	83(66,94)	0,5 (0,04 -5,51)	0,57
Estimación de SOFA en UCI, n (%) n=156				
0-6=<10%	n=34 15(44,12)	n=122 50(40,98)	Ref.	
7 a 9	7(20,59)	26(21,31)	-	
10 a 12	8(23,53)	22(18,03)	2,08(0,18 -24,55)	0,56
13 a 14	4(11,76)	24(19,67)	1,85(0,13 -25,83)	0,65
Realización de PCR multiplex, n (%)				
No	59(55,14)	132(48)	Ref.	
Si	48(44,86)	143(52,0)	1,35 (0,85 - 2,15)	0,2

*Terapia empírica adecuada de acuerdo a la Guía de Antibióticos Institucional.

** Infectólogo: Corresponde a la codificación de cada infectólogo en el momento de prescribir la prueba diagnóstica.

Los cambios de prescripción antibiótica posterior a conocer los resultados de las pruebas convencionales y por PCR multiplex solo en aquellos pacientes que recibieron terapia empírica antibiótica, evidenciaron que los medicamentos con mayor frecuencia de cambio de decisión clínica fueron la combinación vancomicina y cefepime con 32,58% (n=87), cefalosporinas de 3 o 4 generación con 25,09% (n=67), vancomicina con el 13,86% (n=37), meropenem con el 9,36% (n=25), y solo al 2,91%(n=8) de quienes recibieron terapia empírica antibiótica se les hizo cambio de decisión clínica, obteniendo para este último un OR de 0,09 (0,02 -0,4 p=0.001) siendo un factor protector para iniciar terapia antibiótica empírica en cuanto al cambio de decisión clínica, con significancia estadística. (Tabla 9).

Tabla 9. Cambio de decisión clínica según tipo de antibióticos en terapia empírica.

Características	Sin Cambio de decisión clínica, n=107	Con Cambio de decisión clínica, n=275	OR Crudo (95% IC)	valor p
Manejo administrado, n (%)				
Vancomicina, n (%)				
No	68 (87,18)	230 (86,14)	Ref.	
Si	10(12,82)	37(13,86)	1,4 (0,44 -4,41)	0,56
Meropenem, n (%)				
No	72 (92,31)	242 (90,64)	Ref.	
Si	6(7,69)	25(9,36)	1,66 (0,39 -6,97)	0,48
Vancomicina-Cefepime, n (%)				
No	69(82,05)	180 (67,42)	Ref.	

Características	Sin Cambio de decisión clínica, n=107	Con Cambio de decisión clínica, n=275	OR Crudo (95% IC)	valor p
Si	14(17,95)	87(32,58)	1 (0,32 -3,1)	1
Vancomicina-Meropenem, n (%)				
No	73 (93,59)	248 (92,88)	Ref.	
Si	5(6,41)	19(7,12)	1,25 (0,33 - 4,65)	0,73
Piperacilina-Tazobactam, n (%)				
No	70 (89,74)	251 (94,01)	Ref.	
Si	8(10,26)	16(5,99)	0,75 (0,16 - 3,35)	0,7
Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, n (%)				
No	60 (76,92)	200 (74,91)	Ref.	
Si	18(23,08)	67(25,09)	1,37 (0,55 - 3,41)	0,49
Linezonid, n (%)				
No	75 (96,15)	258 (96,63)	Ref.	
Si	3(3,85)	9(3,37)	1	1
Aciclovir, n (%)				
No	77 (98,72)	254 (95,13)	Ref.	
Si	1 (1,28)	13 (4,87)	-	
Amikacina, n (%)				
No	73 (93,59)	252 (94,38)	Ref.	
Si	5 (6,41)	15 (5,62)	1,66 (0,39 - 6,97)	0,48
Ampicilina, n (%)				
No	71 (91,03)	245 (91,76)	Ref.	
Si	7 (8,97)	22 (8,24)	1	1
TMP/SMX, n (%)				
No	73 (93,59)	260 (97,38)	Ref.	
Si	5 (6,41)	7 (2,62)	0,5 (0,04 - 5,51)	0,57
Tetraconjugado, n (%)				
No	77 (98,72)	264 (98,88)	Ref.	
Si	1 (1,28)	3 (1,12)	1	1
Ceftriaxona, n (%)				
No	75 (96,15)	256 (95,88)	Ref.	
Si	3 (3,85)	11 (4,12)	4,9 (0,58 - 42,79)	0,14
Clindamicina, n (%)				
No	67 (85,90)	251 (94,01)	Ref.	
Si	11 (14,10)	16 (5,99)	0,62 (0,20 - 1,91)	0,41
Penicilina, n (%)				
No	74 (94,87)	261 (97,75)	Ref.	
Si	4 (5,13)	6 (2,25)	1 (0,20 -4,95)	1
Terapia empírica, n (%)				
No	77(71,96)	267(97,09)	Ref.	
Si	30(28,04)	8(2,91)	0,09 (0,02 -0,4)	<0,001

7.4. Análisis multivariado de factores asociados con cambio en la decisión clínica

En el análisis multivariado, la exposición a PCR multiplex no estuvo asociado con el cambio en la decisión clínica, de todas las variables evaluadas solo el manejo empírica mostró asociación estadísticamente significativa siendo que no recibir o terapia antibiótica empírica corresponde a un factor de riesgo 5,5 veces mayor para realizar cambio de decisión clínica obteniendo un OR de 5,59 (IC 95% 1,03 -30,36 $p=0,004$) comparado con aquellos que recibieron terapia antibiótica empírica adecuada. Esta asociación fue más fuerte, cuando se inició la terapia antibiótica empírica pero esta fue inadecuada comparado con terapia antibiótica adecuada, con un OR de 34,8 (IC 95% 2,69 - 449,7 $p=0.007$) Otras variables como el foco de infección y la terapia dirigida adecuada también se incluyeron en la modelación, dado que dependiendo la sospecha de infección el cambio de decisión clínica podría ocurrir o ajustar la terapia dirigida posterior a conocer el resultado de las pruebas, pero no mostraron asociación con el evento de interés (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis Multivariado de factores asociados con cambio de decisión clínica posterior a conocer los resultados del cultivo y la PCR multiplex en infecciones severas por meningitis y bacteriemia

Características	Sin Cambio de decisión clínica, n=107	Con Cambio de decisión clínica, n=275	OR Crudo (95% IC)	valor p	OR Ajustado (95% IC)	valor p
Manejo empírico, n(%)						
No recibió manejo empírico	29(27,1)	8(2,91)	0,11 (0,02 – 0,49)	0,004	5,59 (1,03 -30,36)	0,046
Terapia empírica adecuada	70(65,42)	220(80)	Ref.			
Terapia empírica no adecuada	8(7,48)	47(17,09)	8,5 (1,07 -67,26)	0,043	34,84(2,69 -449,7)	0,007
Foco de infección, n(%)						
Meningitis	51(50)	126(46,15)	Ref.		Ref.	
Bacteriemia	23(22,55)	82(30,04)	4,44 (0,74 - 26,64)	0,102	7,5 (0,62 - 91,35)	0,11
Otro foco	28(27,45)	65(23,81)	2,85 (0,57 -14,21)	0,2	5,51 (0,61 - 49,44)	0,12
Terapia dirigida adecuada, n(%)						
No	29(29,59)	79(30,74)	Ref.		Ref.	
Si	69(70,41)	178(69,26)	1,0 (0,44- 2,22)	1,00	0,85 (0,30-2,39)	0,76
Aplicación de PCR multiplex, n(%)						
No	59(55,14)	132(48)	Ref.		Ref.	
Si	48(44,86)	143(52,0)	1,35 (0,85 - 2,15)	0,2	1,11(0,55-2,22)	0,76

En la postestimación se tuvo un valor de $p= 0.16$ en la prueba de Wald, concluyendo que el modelo propuesto se ajusta al comportamiento de los datos observados; sin embargo, el pseudo R^2 del modelo fue de 0.20, es decir explica el 20% de la variabilidad del cambio de decisión clínica por parte del médico tratante. El 80%, aun no fue explicada por el modelo, es posible que sea por la falta de variables no medidas que pudieran explicar mejor lo observado en los datos.

Usando el criterio de información de Akaike (AIC), el modelo presentado en la Tabla 6, con un AIC: 72.55867 fue el mejor modelo que explica estos resultados.

7.5. Modelos por tipo de infección

7.5.1 Modelo de regresión logística condicional para Sepsis

El grupo con hemocultivo tuvo la mediana de edad de 23,1 años (RIC 4,1 - 52,49), y el grupo con PCR multiplex (Panel de BCID) fue de 15,8 años (RIC 3,8- 51,9), con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo mayor a 60 años, siendo 6,7 veces mayor la prescripción de la prueba de PCR multiplex, comparados con los adultos de 41 a 60 años.

En el grupo con PCR multiplex, tuvo 7,5 veces mayor la oportunidad de recibir terapia dirigida fue adecuada después de conocer las pruebas, al igual que el seguimiento por infectología fue 4,6 veces mayor la oportunidad que en aquellos que solo se les prescribió el hemocultivo; cuando el foco de infección era bacteriemia fue 4,8 mayor la oportunidad de PCR multiplex, y cuando la sospecha fue meningitis/encefalitis 10,2 veces mayor la oportunidad de prescribir la prueba de PCR multiplex comparado con otros focos de infección; también, se identificó que cuando presentaba comorbilidades de importancia la oportunidad fue de 2,08 veces mayor de prescripción de la prueba de PCR multiplex, al igual que el antecedente de cáncer fue 10 veces mayor la oportunidad; el tratamiento antibiótico previo incremento 2,06 veces la oportunidad de PCR multiplex, al igual que 2,3 veces más las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, 2,2 veces mayor en aquellos con la presencia de catéter implantable, y 3,7 veces cuando presentaron infección asociada al catéter, 8,2 veces leucopenia, 7,2 veces neutropenia y 2,1 veces linfopenia comparado con rango normal y se observó una asociación con un mayor tiempo de hospitalización en UCI, la fuente de la bacteriemia descrita fue 10,7 veces mayor frecuencia en los que se les realizó prueba de PCR multiplex comparado con aquellos en quienes se sospechó la bacteriemia por un foco inicial respiratorio.

La variable de otros antecedentes se comportó como un factor protector, es decir solo el 50%, se le prescribió la prueba de PCR multiplex, al igual que la variable procedencia dado que solo al 30% de la población de procedencia urbana se les realizó prueba de PCR multiplex, comparado con la población rural. (Tabla 11)

Tabla 11. Análisis bivariado de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en Sepsis

Características	Hemocultivo n=94	PCR multiplex (Panel BCID) n=94	Crudo OR (95% IC)	valor p
Edad [años], mediana (RIC)	23,1 (4,1 - 52,49)	15,81 (3,89 - 51,99)	0,97 (0,94 -1,00)	0,07
Menor de 28 días	6(6,38)	8(8,51)	-	-
Mayor de 28 días y < 18 años	32(34,04)	47(50)	-	-
18 a 40 años	21(22,34)	12(12,77)	3,44(0,65 -18,07)	0,15
41 a 60 años	24(25,53)	11(11,7)	Ref.	
Mayor a 60 años	11(11,7)	16(17,02)	6,72(0,99 -45,68)	0,05
Procedencia, n (%)				
Rural	4(4,26)	13(13,83)	Ref.	
Urbana	90(95,74)	81(86,17)	0,30 (0,10 - 0,94)	0,04
Manejo empírico, n(%)				
No recibió manejo empírico	2(2,13)	4(4,26)	Ref.	
Terapia empírica adecuada	82(87,23)	77(81,91)	0,5 (0,09 - 2,72)	0,42
Terapia empírica no adecuada	10(10,64)	13(13,83)	0,75 (0,10 - 5,47)	0,77

Características	Hemocultivo n=94	PCR multiplex (Panel BCID) n=94	Crudo OR (95% IC)	valor p
Ajuste de antibiótico de acuerdo a comorbilidades, n(%) n=183				
No	75(82,42)	82(89,13)	Ref.	
Si	16(17,58)	10(10,87)	0,57 (0,23 - 1,36)	0,20
Terapia dirigida adecuada, n(%)				
No	40(46,51)	15(16,3)	Ref.	
Si	46(53,49)	77(83,7)	7,5 (2,64 - 21,28)	<0,001
Seguimiento por infectología, n(%) n=253				
No	35(71,43)	26(29,21)	Ref.	
Si	14(28,57)	63(70,79)	4,6 (1,74 - 12,09)	<0,001
Tiempo desde el inicio de terapia empírica hasta la terapia dirigida [horas], mediana (RIC) n=63	73,93 (46,7 - 106,95)	69,71 (40,55-126,9)	0,99 (0,99-1,00)	0,97
Tiempo Total de terapia antibiótica [horas], mediana (RIC)	127,93 (65,2 - 243,0)	111,7 (60,1 - 257,3)	0,99 (0,99- 1,00)	0,95
Tiempo total de hospitalización [Días], media (RIC)	21,5 (10 - 39)	28,5 (14 - 60)	1,00 (0,99 - 1,01)	0,095
Foco de infección agrupado, n (%)				
Meningitis / Encefalitis	1(1,12)	5(5,32)	10,2 (1,04 - 101,1)	0,05
Bacteriemia	31(34,83)	68(72,34)	4,89 (2,37 - 10,0)	<0,001
Otros focos de infección	57(64,04)	21(22,34)	Ref.	
Comorbilidades, n(%)				
No	34(36,17)	16(17,02)	Ref.	
Si	60(63,83)	78(82,98)	2,08 (1,3 - 5,76)	0,01
Cáncer, n(%)				
No	85(90,43)	49(52,13)	Ref.	
Si	9(9,57)	45(47,87)	10,0 (3,57 - 27,9)	<0,001
Otros antecedentes, n(%)				
No	44(46,81)	57(60,64)	Ref.	
Si	50(53,19)	37(39,36)	0,5 (0,25 - 0,97)	0,04
Tratamiento antibiótico previo, n(%)				
No	70(74,47)	53(56,38)	Ref.	
Si	24(25,53)	41(43,62)	2,06 (1,13 - 3,74)	0,02
Lugar de Adquisición, n(%)				
Sin dato				
Adquirida en Comunidad	38(51,35)	25(28,09)	Ref.	
Adquirida en el hospital	8(10,81)	17(19,1)	2,91(0,91 - 9,35)	0,07
Asociada a los cuidados de la salud	28(37,84)	47(52,81)	2,35(1,06 - 5,22)	0,04
Variables Clínicas				
Catéter implantable, n(%) n= 188				
No	46(48,94)	29(30,85)	Ref.	
Si	48(51,06)	65(69,15)	2,21 (1,17 - 4,16)	0,01
Infección Asociado al Catéter, n(%) n=163				

Características	Hemocultivo n=94	PCR multiplex (Panel BCID) n=94	Crudo OR (95% IC)	valor p
No	36(75)	23(35,38)	Ref.	
Si	12(25)	42(64,62)	3,75 (1,24 - 11,29)	0,02
Leucocitos, n(%) n= 376	11610 (7570 - 19090)	7280 (2280 - 15030)	0,99 (0,99 - 0,99)	0,01
4000 -10000	30(32,97)	23(24,47)	Ref.	
<3999	7(7,69)	33(35,11)	8,24(2,4 -28,29)	<0,001
≥10,001	54(59,34)	38(40,43)	0,73(0,36 -1,45)	0,37
Valor Neutrófilos, mediana (RIC)	9210 (4820 - 15060)	4475 (700 - 10640)	0,99 (0,99 - 0,99)	<0,001
Neutrófilos, n(%) n= 376				
2000 -7500	31(34,07)	28(29,79)	Ref.	
<2000	8(8,79)	33(35,11)	7,28(2,1 -25,19)	<0,001
≥7501	52(57,14)	33(35,11)	0,63(0,31 -1,27)	0,19
Valor Linfocitos, mediana (RIC)	1315 (755 - 2205)	830 (380 - 1790)	1,00 (0,99 - 1,00)	0,73
Linfocitos, n(%) n= 377				
1500 -4000	31(33,7)	19(20,21)	Ref.	
<1500	52(56,52)	66(70,21)	2,11(1,03 -4,35)	0,04
≥4001	9(9,78)	9(9,57)	1,54(0,49 -4,82)	0,46
Tiempo de hospitalización en UCI [días], mediana (RIC) n=82	10 (3- 25)	18 (9 -39)	1,03 (1,00 - 1,06)	0,02
Fuente de bacteriemia, n(%)				
Catéter Venoso Central	14(19,72)	48(55,17)	10,71(1,98 -57,8)	0,01
Intraabdominal	12(16,9)	3(3,45)	0,85(0,12 -6,03)	0,87
Genitourinario	4(5,63)	5(5,75)	5,32(0,71 -40,13)	0,11
Osteoarticular	3(4,23)	0(0)	-	
Piel y tejidos blandos	11(15,49)	2(2,3)	1,1(0,14 -8,88)	0,93
Respiratorio	16(22,54)	10(11,49)	Ref.	
Sistema Nervioso central	1(1,41)	3(3,45)	12,4(0,62 -248,7)	0,1
Dispositivo externo	1(1,41)	0(0)	-	1
Otro	5(7,04)	2(2,3)	1,14(0,13 -10,33)	0,91
Desconocido	4(5,63)	14(16,09)	11,5(1,65 -81,0)	0,01

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron la familia de las *Enterobacteriaceae* con un 39,3%(n=37) en las pruebas de PCR multiplex y en 50% (n=47) en los hemocultivos, como también la familia de *Staphylococcus* con un 30,85% (n=29) en las pruebas de PCR multiplex y 24,5% (n=23) en los cultivos. Llama la atención que solo el 19,1% (n=18) no detectó ningún microorganismo con la prueba de PCR multiplex, en cambio con el hemocultivo no se realizó ningún aislamiento en el 44,7%(n=42). En cuanto a los 3 mecanismos de resistencia bacteriana que reporta la PCR multiplex, se obtuvo que el 27,6%(n=26) presentaban el gen *mecA* resistencia a meticilina y el 6,3%(n=6) gen de KPC

con resistencia a carbapenémicos. En cambio, en los antibiogramas reportados por el equipo de laboratorio clínico reportaron que el 28,7%(n=27) presentaban meticilino resistencia y el 7,4% (n=7) resistencia a carbapenémicos, como también, se reportó que el 24,4%(n=23) producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)(Tabla 12).

Tabla 12. Microorganismos en contexto de Sepsis, identificado por PCR multiplex (Panel BCID) y hemocultivo.

Microorganismos	Panel Meningitis n=97 n (%)	Cultivo de LCR n=97 n (%)	Valor p
No detectado /Ningún Aislamiento	68 (70,1)	80 (82,42)	0,04
Bacterias			
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	1 (1)	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (2,06)	0 (0)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (3,09)	6 (6,2)	0,24
Otras bacterias	NA	8 (8,25)	-
Hongos			
<i>Levadura: Cryptococcus neoformans/gattii</i>	4 (4,12)	4 (4,1)	1
Virus	19 (19,58)	-	
<i>Enterovirus</i>	4 (4,12)	NA	
<i>Citomegalovirus</i>	5 (5,15)	NA	
<i>Virus herpes simple 1 (VHS-1)</i>	2 (2,06)	NA	
<i>Virus herpes simple 2 (VHS-2)</i>	1 (1,03)	NA	
<i>Herpes virus humano 6 (HHV-6)</i>	5 (5,15)	NA	
<i>Parechovirus humano</i>	0 (0)	NA	
<i>Virus varicela-zóster (VZV)</i>	2 (2,06)	NA	
Hongos			
<i>Candida albicans</i>	2 (2,13)	3 (3,2)	0,65
<i>Candida krusei</i>	1 (1,06)	1 (1,1)	1
<i>Candida tropicalis</i>	1 (1,06)	0 (0)	-
<i>Candida glabrata</i>	3 (3,19)	1 (1,1)	0,31
Mecanismos de resistencia de la prueba de PCR multiplex, n (%)			
<i>mecA</i> - resistencia a Meticilina	26 (27,66)	NA	-
<i>vanA/B</i> - resistencia a Vancomicina	2 (2,13)	NA	-
<i>KPC</i> - resistencia a carbapenems	6 (6,38)	NA	-
Mecanismos de resistencia en el hemocultivo, n (%)			-
Productor de betalactamasa	NA	23 (24,46)	-
Meticilino resistencia	NA	27 (28,72)	-
Resistencia a Carbapenémicos	NA	7 (7,44)	-
Mecanismo AmpC	NA	9 (9,57)	-
Resistente a Vancomicina	NA	5 (5,31)	-
Otro mecanismo de resistencia	NA	10 (10,63)	-

En el análisis multivariado, de los factores asociados al uso de PCR multiplex en pacientes con sospecha de bacteriemia no estuvo asociado con la terapia dirigida adecuada. No obstante, se encontró que en este grupo de pacientes el seguimiento por infectología es un factor importante para la prescripción de la prueba, dado que fue 21,6 veces mayor la prescripción de la prueba de PCR multiplex obteniendo un OR de 21,6 (IC 95% 1,24 - 376,8 $p=0,03$), comparado con aquellos que no tuvieron seguimiento por infectología. Al igual, que la prescripción de la PCR multiplex panel de BCID en los pacientes con diagnóstico de cáncer dado que fue 86,2 veces mayor oportunidad de la prescripción de la prueba en pacientes con cáncer con un OR de 86,2 (IC95% 1,69 - 4391,2 $p=0,02$), con un intervalo de confianza muy amplio. Otras variables como el foco de infección y el tratamiento antibiótico previo no mostraron asociación con el evento de interés (Tabla 13).

Este modelo propuesto se ajusta al comportamiento de los datos observados con un pseudo R^2 del modelo fue de 0.77, es decir explica el 77% de la variabilidad de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en pacientes con alta sospecha de infección en el torrente sanguíneo. En cuanto a los criterios de información de Akaike (AIC), el modelo presentado en la Tabla 9, obtuvo un AIC: 27.78, siendo el modelo más parsimonioso para este evento.

Tabla 13. Análisis Multivariado de factores asociados con el uso de la PCR multiplex por BCID y hemocultivos en infecciones severas en el torrente sanguíneo.

Características	Hemocultivo n=94	PCR multiplex (Panel BCID) n=94	Crudo OR (95% IC)	valor p	OR Ajustado (95% IC)	valor p
Terapia dirigida adecuada, n(%)						
No	40(46,51)	15(16,3)	Ref.		Ref.	
Si	46(53,49)	77(83,7)	7,5 (2,64 -21,28)	0,00	2,03 (0,31-13,0)	0,45
Foco de infección agrupado, n (%)						
Meningitis / Encefalitis	1(1,12)	5(5,32)	10,28 (1,04 - 101,1)	0,05	3,6 (1)	0,99
Bacteriemia	31(34,83)	68(72,34)	4,89 (2,37 -10,08)	0,00	4,79 (0,77- 29,6)	0,09
Otros focos de infección	57(64,04)	21(22,34)	Ref.		Ref.	
Seguimiento por infectología, n(%) n=253						
No	35(71,43)	26(29,21)	Ref.		Ref.	
Si	14(28,57)	63(70,79)	4,6 (1,74 - 12,09)	0,00	21,6 (1,24 - 376,8)	0,03
Cáncer, n(%)						
No	85(90,43)	49(52,13)	Ref.		Ref.	
Si	9(9,57)	45(47,87)	10,0 (3,57 - 27,94)	0,00	86,2 (1,69 - 4391,2)	0,02
Tratamiento antibiótico previo, n(%)						
No	70(74,47)	53(56,38)	Ref.		Ref.	
Si	24(25,53)	41(43,62)	2,06 (1,13 - 3,74)	0,02	3,59 (0,62 - 20,5)	0,15

7.5.2 Modelo de regresión logística condicional para meningitis/encefalitis

El grupo con cultivo en LCR presentó una mediana de edad de 30,9 años (RIC 14,4 - 49,7), y el grupo con PCR multiplex (Panel de meningitis/encefalitis) fue de 28,1 años (RIC 1,12 - 83,1), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo neonatos (menor a 28 días), y la población pediátrica menor a 18 años con una oportunidad de prescripción de PCR Multiplex de 12,2 y 15,3 veces mayor respectivamente, comparados con los adultos de 41 a 60 años.

En el grupo que se realizó la PCR multiplex, se encontró que el tiempo del hemocultivo resultó menor en el grupo de expuestos, el servicio tratante el seguimiento por infectología fue 5,3 veces mayor la oportunidad que en aquellos que solo se les prescribió cultivo en LCR. En cuanto a los laboratorios clínicos se encontró que, en 3,5 veces la oportunidad de presentar leucopenia y 1,9 veces leucocitosis, al igual de 6,7 veces mayor en los casos de linfocitosis. También, se asoció a 2,1 veces mayor oportunidad cuando el citoquímico estuvo alterado la prescripción de la prueba de PCR multiplex para meningitis/encefalitis. (Tabla 14)

Tabla 14. Análisis bivariado de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en meningitis/encefalitis

Características	Cultivo en LCR n=97	PCR multiplex meningitis/encefalitis n=97	Crudo OR (95% IC)	valor p
Edad [años], mediana (RIC)	30,9 (14,4 - 49,7)	28,1 (1,12 - 83,1)	0,97 (0,94 -1,00)	0,09
Menor de 28 días	16(16,49)	21(21,65)	12,29(1,09 -138,26)	0,04
Mayor de 28 días y < 18 años	10(10,31)	17(17,53)	15,38(1,33 -177,74)	0,03
18 a 40 años	38(39,18)	25(25,77)	1,06(0,31 -3,63)	0,93
41 a 60 años	22(22,68)	18(18,56)	Ref.	
Mayor a 60 años	11(11,34)	16(16,49)	6,14(0,69 -54,62)	0,1
Manejo empírico, n (%)				
No recibió manejo empírico	16(16,49)	15(15,46)	Ref.	
Terapia empírica adecuada	71(73,2)	60(61,86)	0,90 (0,4 -2,03)	0,81
Terapia empírica no adecuada	10(10,31)	22(22,68)	2,30 (0, 8- 6,61)	0,12
Ajuste de antibiótico de acuerdo a comorbilidades, n(%)				
No	90(92,78)	88(90,72)	Ref.	
Si	6(6,19)	4(4,12)	0,66 (0,18 -2,36)	0,53
Sin dato	1(1,03)	5(5,15)	-	-
Terapia dirigida adecuada, n(%)				
No	33(34,74)	20(24,39)	Ref.	
Si	62(65,26)	62(75,61)	1,61 (0,80 -3,22)	0,17
Tiempo de hemocultivo [horas], mediana (RIC)	70,5 (44,3 - 123,5)	57,13 (41,47 - 88,43)	0,98 (0,97 - 0,99)	0,04
Tiempo de cultivo de LCR [horas], mediana (RIC) n= 194	98,16 (87,4 - 107,05)	95,93 (90 - 111,98)	1,00 (0,99 - 1,01)	0,68
Tiempo Panel Meningitis PCR multiplex [horas], mediana (RIC)		9,37 (3,99 - 16,1)	-	-

Características	Cultivo en LCR n=97	PCR multiplex meningitis/encefalitis n=97	Crudo OR (95% IC)	valor p
Servicio tratante, n (%)				
Hospitalización	21(21,65)	31(31,96)	Ref.	
Urgencias	60(61,86)	49(50,52)	0,44(0,2 -0,99)	0,05
Unidad de Cuidados Intensivos	16(16,49)	17(17,53)	0,9(0,26 -3,11)	0,87
Seguimiento por infectología, n(%) n=115				
No	35(77,78)	31(44,29)	Ref.	
Si	10(22,22)	39(55,71)	5,33 (1,55 - 18,3)	0,01
Tiempo desde el inicio de terapia empírica hasta la terapia dirigida [horas], mediana (RIC) n=74				
	88,17 (27,64 - 140)	59,1 (27,56-126,7)	0,99 (0,99 -1,00)	0,49
Tiempo Total de terapia antibiótica [horas], mediana (RIC)				
	92,74 (32,3 - 166,14)	113,4 (44,35 - 254,3)	1,00 (0,99 - 1,00)	0,18
Tiempo total de hospitalización [Días], media (RIC)				
	17 (8 - 30)	17 (8 - 36)	1,00 (0,99 - 1,02)	0,17
Foco de infección agrupado, n (%)				
Meningitis / Encefalitis	86(90,53)	85(87,63)	0,27 (0,05 -1,31)	0,11
Bacteriemia	5(5,26)	1(1,03)	0,06 (0,0-0,86)	0,04
Otros focos de infección	4(4,21)	11(11,34)	Ref.	
Otros antecedentes, n (%)				
No	53(54,64)	67(69,07)	Ref.	
Si	44(45,36)	30(30,93)	0,51 (0,27 - 0,96)	0,04
Leucocitos, n(%) n= 376				
4000 -10000	49(51,04)	31(32,63)	Ref.	
<3999	4(4,17)	11(11,58)	3,53(1,08 -11,55)	0,04
≥10,001	43(44,79)	53(55,79)	1,97(1,03 -3,76)	0,04
Valor Neutrófilos, mediana (RIC)				
	6910 (4825 - 10430)	5910 (3340 - 10290)	0,99 (0,99 -1,00)	0,18
Valor Linfocitos, mediana (RIC)				
	1230 (755 - 2220)	1500 (870 - 2820)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,01
Linfocitos, n(%) n= 377				
1500 -4000	31(32,29)	28(29,47)	Ref.	
<1500	56(58,33)	47(49,47)	0,93(0,49 -1,78)	0,84
≥4001	9(9,38)	20(21,05)	6,74(1,47 -30,93)	0,01
Citoquímico alterado, n (%)				
No	57(59,38)	40(41,24)	Ref.	
Si	39(40,63)	57(58,76)	2,12 (1,17 - 3,84)	0,01
Color del Citoquímico, n (%)				
Claro	76(78,35)	75(77,32)	Ref.	
Turbio	20(20,62)	22(22,68)	1,12 (0,57 - 2,20)	0,73
Celularidad del Citoquímico, mediana (RIC)				
	2 (0 - 31,5)	1 (0 - 38)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,64

Características	Cultivo en LCR n=97	PCR multiplex meningitis/encefalitis n=97	Crudo OR (95% IC)	valor p
Glucosa del Citoquímico, mediana (RIC)	49 (21,5 - 62,7)	52 (36,8 - 62,1)	1,00 (0,99 - 1,01)	0,08
Presión de Apertura del LCR, mediana (RIC)	10 (5 - 20)	10 (5- 15)	0,99 (0,97 - 1,01)	0,39
Numero de Microorganismo en Cultivo en LCR, n (%)				
Ninguno	80(82,47)	77(79,38)	Ref.	
1	15(15,46)	20(20,62)	1,05 (0,54 -2,15)	0,87
2	2(2,06)	0(0)	-	
Alteración de la Tomografía Axial Computarizada de Cráneo, n (%)				
Engrosamiento	1(1,03)	1(1,03)	NA	
Trombosis o isquemia	3(3,09)	1(1,03)	NA	
Normal	37(38,14)	39(40,21)	NA	
Hipodensidades	3(3,09)	2(2,06)	NA	
Edema vasogenico	5(5,15)	1(1,03)	NA	
Focos de Necrosis	2(2,06)	1(1,03)	NA	
Lesión ocupante de espacio	2(2,06)	6(6,19)	NA	
Realce anular periférico	3(3,09)	2(2,06)	NA	
Ventriculitis.	8(8,25)	2(2,06)	NA	
Hidrocefalia.	2(2,06)	1(1,03)	NA	
Colecciones extraaxiales	5(5,15)	1(1,03)	NA	
Otro	7(7,22)	9(9,28)	NA	

Los microorganismos y/o virus aislados con mayor frecuencia fueron *citomegalovirus* y *Herpes humano 6* en un 5,1% respectivamente, y solo el 4,1% para *Cryptococcus neoformans/gattii* con la prueba de PCR multiplex para meningitis/encefalitis. En cambio, la mayor frecuencia de microorganismos aislados en el cultivo de LCR fueron otras bacterias diferentes a las obtenidas en el Panel de PCR multiplex y el 6,2% (n=6) de los aislamientos en el cultivo de LCR fue para *Streptococcus pneumoniae*. Es importante, considerar que el 70%(n=68) de los reportes por PCR multiplex no detectó ningún microorganismo y el 80,4%(n=80) de los cultivos en LCR no logró identificar ningún microorganismo (Tabla 15).

Tabla 15. Microorganismos en contexto de meningitis, identificado por PCR multiplex (Panel meningitis/encefalitis) y cultivo en LCR.

Microorganismos	Panel Meningitis n=97 n (%)	Cultivo LCR n=97 n (%)	de Valor p
No detectado /Ningún Aislamiento	68 (70,1)	80 (82,42)	0,04
Bacterias			
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	1 (1)	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,03)	0 (0)	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (2,06)	0 (0)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (3,09)	6 (6,2)	0,24
Otras bacterias	NA	8 (8,25)	-
Hongos			
<i>Levadura: Cryptococcus neoformans/gattii</i>	4 (4,12)	4 (4,1)	1
Virus	19 (19,58)	-	
<i>Enterovirus</i>	4 (4,12)	NA	
<i>Citomegalovirus</i>	5 (5,15)	NA	
<i>Virus herpes simple 1 (VHS-1)</i>	2 (2,06)	NA	
<i>Virus herpes simple 2 (VHS-2)</i>	1 (1,03)	NA	
<i>Herpes virus humano 6 (HHV-6)</i>	5 (5,15)	NA	
<i>Parechovirus humano</i>	0 (0)	NA	
<i>Virus varicela-zóster (VZV)</i>	2 (2,06)	NA	

En cuanto al análisis multivariado, en los factores asociados al uso de PCR multiplex en pacientes con alta sospecha de meningitis/encefalitis no estuvo asociado con la edad del paciente, a pesar que en análisis bivariado tuvo significancia estadística. Sin embargo, variables como los leucocitos alterados en el hemograma y el citoquímico del LCR alterado, podrían incluir en la prescripción de la prueba de PCR multiplex panel de meningitis/encefalitis. Obteniendo así, que en pacientes con leucopenia la oportunidad de prescripción es de 7,73 mayor veces la prescripción de la PCR, con un OR de 7,7 (IC95% 1,40 -42,7 p=0,01) y en los casos de leucocitosis incrementa la oportunidad de prescripción 2,7 veces con un OR de 2,75 (IC95% 1,11 - 6,82 p=0,02). De igual forma, cuando el citoquímico del LCR estuvo alterado la oportunidad de prescripción de la prueba de PCR multiplex fue de 3,43 (IC 95%1,38 - 8,49 p=0,00). En cambio, variables como la edad y el foco de infección no mostraron asociación con la prescripción de la prueba de PCR multiplex (Tabla 16).

Este modelo propuesto se ajusta al comportamiento de los datos observados con un pseudo R2 del modelo fue de 0.31, es decir explica el 31% de la variabilidad de la prescripción de la prueba de PCR multiplex en pacientes con alta sospecha de infección en el SNC. En cuanto

a los criterios de información de Akaike (AIC), el modelo presentado en la Tabla 12, obtuvo un AIC: 102.91, siendo el modelo más parsimonioso para este evento.

Tabla 16. Análisis Multivariado de factores asociados con el uso de la PCR multiplex y Cultivo en LCR en infecciones severas en Sistema Nervioso Central.

Características	Cultivo en LCR n=97	PCR multiplex meningitis/encefalitis n=97	Crudo OR (95% IC)	valor p	OR Ajustado (95% IC)	valor p
Edad [años], mediana (RIC)						
Menor de 28 días	16(16,49)	21(21,65)	12,29(1,09 -138,26)	0,04	4,0 (0,25 - 64,6)	0,31
Mayor de 28 días y < 18 años	10(10,31)	17(17,53)	15,38(1,3 -177,7)	0,03	9,8 (0,6- 147,3)	0,09
18 a 40 años	38(39,18)	25(25,77)	1,06(0,31 -3,63)	0,93	0,22 (0,04- 1,24)	0,08
41 a 60 años	22(22,68)	18(18,56)	Ref.		Ref.	
Mayor a 60 años	11(11,34)	16(16,49)	6,14(0,69 -54,62)	0,1	5,5 (0,41 - 73,6)	0,19
Leucocitos, n(%) n= 376						
4000 -10000	49(51,04)	31(32,63)	Ref.		Ref.	
<3999	4(4,17)	11(11,58)	3,53(1,08 -11,55)	0,04	7,73 (1,40 -42,7)	0,01
≥10,001	43(44,79)	53(55,79)	1,97(1,03 -3,76)	0,04	2,75 (1,11 - 6,8)	0,02
Citoquímico alterado, n (%)						
No	57(59,38)	40(41,24)	Ref.		Ref.	
Si	39(40,63)	57(58,76)	2,12 (1,17 - 3,84)	0,01	3,43 (1,38 - 8,49)	<0,001
Si	48(44,86)	143(52,0)	1,35 (0,85 - 2,15)	0,2		
Foco de infección agrupado, n (%)						
Meningitis / Encefalitis	86(90,53)	85(87,63)	0,27 (0,05 -1,31)	0,11	0,18 (0,31 - 1,08)	0,06
Bacteriemia	5(5,26)	1(1,03)	0,06 (0,0-0,86)	0,04	0,12 (0,00 - 2,3)	0,16
Otros focos de infección	4(4,21)	11(11,34)	Ref.		Ref.	

8. Discusión

8.1 Hallazgos principales

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública del siglo XXI. Buscar estrategias para evitarla se hace esencial en los escenarios hospitalarios. Este estudio se propuso evaluar el impacto de pruebas moleculares de detección multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del SNC y del torrente sanguíneo en un hospital de alta complejidad. En una cohorte de 382 pacientes, el cambio de decisión clínica sobre la terapia antibiótica no estuvo asociado con el uso de la PCR multiplex; sino con no iniciar terapia antibiótica empírica [OR: 5,59 IC 95% (1,03 -30,36 p=0,04)] y cuando la terapia empírica inicial fue inadecuada [OR: 34,84 IC95% (2,69 -449,7 p=0,007)] ambos comparados con la terapia antibiótica adecuada; siendo el principal cambio en la decisión a escalar (44,36%), seguido de suspender (28,36%) y finalmente desescalamiento (27,27%). De hecho, la prescripción de antibióticos fue mayor al 90% en aquellos que recibieron manejo empírico, siendo éste adecuado en el 84,82% para los no expuestos (Cultivos) y 79,58% para los expuestos a la prueba de PCR multiplex.

La terapia empírica inadecuada debe de ser ajustada posterior a conocer los resultados de la prueba diagnóstica, por ejemplo algunos estudios reportan una menor utilización de antibióticos empíricos inapropiados (48,95), tal como lo describe Pardo y cols. No iniciar terapia antibiótica empírica, no esta asociado cambio de decisión clínica. Se contrasta con un estudio cuasiexperimental realizado en la Universidad de Antioquia por Cosme y cols(96), esta prueba asociado a otras características clínicas y de estudios diagnósticos ayuda al clínico a tomar la no iniciar el uso de antibióticos.

Los anteriores resultados, se relacionan con otros estudios, en los que se encontró que la PCR multiplex por sí sola, no garantiza el impacto obtenido en el cambio de decisión clínica(97,98), es probable que impactar las decisiones clínicas requiera la combinación de las pruebas moleculares con programas institucionales que soporten la interpretación y toma decisiones oportunas como los programas PROA. Por ende, es aconsejable que las instituciones que disponen de este tipo de pruebas de PCR multiplex, las incluyan como una herramienta del Programa PROA para que los resultados obtenidos se comuniquen de manera oportuna al médico y se realicen los cambios de antibióticos adecuados (97,98).

En algunas instituciones como en la que se llevó a cabo este estudio, se consideran los resultados de las pruebas moleculares múltiplex como críticos, lo que implica comunicación inmediata y directa con el médico para la toma de decisiones clínicas, en este orden de ideas, algunos estudios sugieren que este tipo de pruebas de PCR multiplex deben de interpretarse y utilizarse por expertos o acompañados de un programa PROA(99). El Hospital Universitario del Valle es una institución pública, que cuenta con personal de infectología 12 horas al día, dadas las dinámicas de los servicios de salud a nivel local. Por lo tanto, el equipo del laboratorio clínico, se encarga de informar de forma telefónica al personal del PROA, para realizar interpretación de los resultados de forma preliminar y posteriormente se confirma el manejo con el equipo de infectología, en conjunto con el equipo asistencial en cada uno de los servicios, estos resultados también son informados en la plataforma del laboratorio clínico, de tal forma que en tiempo real los médicos asistenciales podrían verificar los resultados de pruebas de detección molecular por PCR multiplex.

Las diferencias en el diseño del estudio pueden explicar estos resultados, dado que los estudios publicados cuentan con diseños de antes y después y estos no son comparables con la epidemiología local. Y no se encontraron diseños con estudios de cohorte en los que se realizan seguimiento simultaneo en el tiempo a los expuestos y no expuestos frente a la variable desenlace. Tampoco, se encontró que los estudios ajustaran por el tipo de infección, como si se hizo en este estudio de cohorte. Además, se debe de incluir el nivel de credibilidad que tiene el medico tratante a la recomendación dada por el equipo del PROA, dado que la no credibilidad puede influir en que la prueba no tenga efecto en la terapia antibiótica sobre otros parámetros como la evolución clínica del paciente y parámetros inflamatorios que no fueron evaluados en el estudio, tal como lo comentan Manzillo L y Cabrera, N(100) .

Ray et, al(101). evaluaron una cohorte de 117 niños del Reino Unido con hemocultivos positivos a los que se les realizó PCR múltiplex, encontrando que hubo crecimiento bacteriano significativo en el 63% de los casos, con crecimiento de contaminantes en el 37%. Demostrando que la PCR múltiplex cambió la conducta clínica en el 54% de los pacientes. Al igual que lo encontrado por Radmard et, al. (102), en infecciones de SNC, en una cohorte el 8,8% de los casos en los que se identificó microorganismo en el LCR mediante el panel de meningitis/encefalitis, se modificó la propuesta antibiótica inicial.

En este estudio, el grupo no expuesto se definió por el uso de pruebas convencionales basadas en cultivo de tal manera que la diferencia con el PCR multiplex podría estar determinada, más que por la decisión clínica como se evaluó en este estudio, por el tiempo en el cual se dan los resultados que no se exploró como variable resultado. El tiempo en el cual se toman las decisiones clínicas se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes y, por lo tanto, en estos casos las pruebas moleculares múltiplex pudieran brindar resultados de manera más rápida que los cultivos, influyendo de esta manera en el pronóstico del paciente, la disminución de costos hospitalarios asociados a tiempos de estancia hospitalaria, el uso de antibióticos de amplio espectro y la mortalidad. Doern et, al. (103) encontraron que el uso de pruebas rápidas reduce significativamente la mortalidad por todas las causas a los 30 días en un 6,5%, reduce el uso de menos pruebas de laboratorio en 21,1%(n=1.236) y facilita el ahorro en los costos hospitalarios de USD 4.000, comparado con la prueba de susceptibilidad antimicrobiana de rutina, en este estudio mostraron que realizar pruebas rápidas, contribuye de forma significativa con disminuir el uso de imágenes adicionales y estancia hospitalaria lo que finalmente contribuye con la toma de decisiones orientadas a la cabecera del paciente en apoyo del laboratorio clínico de forma oportuna.

En condiciones ideales, las pruebas de PCR multiplex en los laboratorios se procesan en un tiempo aproximado de 1 hora después de tener resultado positivo de la botella del hemocultivo(104) y en el LCR(105).No obstante en condiciones reales, como es el contexto de un hospital de alta complejidad público, los tiempos de resultados pueden diferir. En este estudio, después de la prescripción de la prueba de PCR multiplex, se encontró una reducción de tiempo de resultado de la prueba, dado que la mediana de tiempo transcurrido para obtener el resultado fue de 8,06 horas (RIC 3,6-18,9). Al comparar los tiempos de resultados de los hemocultivos, la diferencia fue aproximadamente 52,8 horas entre el hemocultivo y el Panel de BDCI, y 88,7 horas entre el cultivo de LCR y el panel de meningitis/encefalitis, esta reducción de tiempo es similar a lo propuesto por Radmard y cols(18), quienes indican que uno de los principales beneficios de la prueba es la rapidez de los resultados. Es necesario en futuros estudios considerar la medición de impacto de pruebas PCR Multiplex en los desenlaces del paciente así como indicadores de calidad institucional con el fin de compararlos contra evidencia actual sobre la reducción del tiempo para el resultado y la disminución de la estancia hospitalaria y la mortalidad en 30 días por todas las causas(106).

Las diferencias de tiempo desde el inicio de sintomatología y los resultados de las pruebas diagnósticas pueden estar influenciados por múltiples factores que no fueron considerados en este estudio, como el tiempo desde que inicia la sintomatología y el tiempo que el médico decide la prescripción de la prueba diagnóstica, comorbilidades como: colonización de microorganismos resistentes, infecciones previas, falla renal aguda o crónica, condiciones que se relacionan con nefrotoxicidad a algunos antibióticos. Adicionalmente, la limitada disponibilidad en algunos antibióticos por parte de la institución que conllevan al uso de terapia antibiótica combinada.

En este estudio, la PCR multiplex fue más frecuente en los neonatos (menor a 28 días de vida), en los pacientes pediátricos y en los mayores de 60 años comparados con los adultos de 41 a 60 años. Esto probablemente, porque durante el tiempo de evaluación de este estudio el servicio de pediatría implementó la orden de PCR múltiplex en pacientes neonatos con sepsis del periodo gris o pacientes con alta sospecha infecciosa sin claridad del foco, con la intención de descartar rápidamente agentes virales en contexto de meningitis y en caso de bacteriemias en pacientes con largos periodos de hospitalización, tal como ocurre en los pacientes pediátricos oncológicos. De la misma manera que, lo reporta un estudio en un centro pediátrico en Cali(107), la prescripción de pruebas de PCR multiplex en población pediátrica ocurre cada vez con mayor frecuencia, posiblemente porque este tipo de tecnología permite tomar decisiones terapéuticas tempranas y oportunas, por su capacidad de detección con un blanco microbiano definido. Estos resultados son semejantes a otras publicaciones aportadas en EE.UU, en el que el tiempo de terapia antimicrobiana óptima disminuyó en 33,5 horas con el uso del panel BCID, en combinación con el PROA(108). Al igual que lo reportado en el Reino Unido por Ray, et al(101) quienes encontraron que este tipo de pruebas de PCR multiplex provocaron cambios en el manejo clínico de la mitad de los episodios, y esto mejoró la administración de los antimicrobianos y permitió el alta temprana del hospital para el 10% de los pacientes pediátricos. No hay evidencia clara en otros grupos de edad.

La asociación entre el cambio en la decisión clínica con no iniciar terapia empírica y con la terapia empírica inadecuada después de conocer el resultado de las pruebas convencionales o por PCR multiplex comparado con los pacientes en los que si se siguen estos lineamientos propuestos por la Guía de Antibióticos Institucional puede ser parcialmente explicada por el seguimiento prospectivo que se realiza por medio del equipo de infectología o del PROA a

nivel institucional, como también la interpretación clínica por parte de expertos, y el seguimiento continuo por parte del médico encargado del PROA, que realiza retroalimentación a los médicos asistenciales de los diferentes servicios, adicional a las notas clínicas de recomendaciones o sugerencias para el uso de terapia dirigida. El inicio de antibiótico de manera empírica en pacientes con alta sospecha de infección grave sigue siendo controversial en las Unidades de Cuidado Intensivo (109,110). Si bien el tiempo es crucial en el manejo de este tipo de infecciones, el 30% de los casos puede tener tratamiento empírico inadecuado (109,111) lo que llevaría a un potencial escenario de resistencia bacteriana, manejo ineficaz y por consiguiente elevación de las cifras de morbilidad asociadas a la infección grave.

Los mecanismos de resistencia por PCR multiplex, fueron en el 27,6% gen *mecA* resistencia a meticilina y el 6,3% al gen de KPC, que son similares a los obtenidos en el informe resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en IAAS del 2018, los resultados en Colombia reportan un país endémico para producción de carbapenemasas del 8,2%(112), estos resultados de la epidemiología local pueden influir en que se realice escalonamiento o no se suspenda la terapia antibiótica, por hallazgos relacionados a la presencia de mecanismos de resistencia que por pruebas convencionales podría no identificarse oportunamente.

Los cambios de prescripción antibiótica posterior a conocer los resultados de las pruebas convencionales y por PCR multiplex solo en aquellos pacientes que recibieron terapia empírica antibiótica, evidenciaron que los medicamentos con mayor frecuencia usados fueron la combinación vancomicina y cefepime con 32,58%, cefalosporinas de 3 o 4 generación en un 25,09%, vancomicina en el 13,86%, meropenem en el 9,36%, y solo el 2,91% se les inició terapia empírica antibiótica y cambio de decisión clínica, obteniendo para este último un OR de 0,09 (0,02 -0,4 $p=0.001$) siendo un factor protector iniciar terapia antibiótica empírica en cuanto al cambio de decisión clínica, obteniendo significancia estadística. En este orden de ideas, Messacar, et al(108), describe que el uso de vancomicina en población pediátrica en aquellos resultados de hemocultivos considerados contaminantes, disminuyó del 76% al 26% ($p < 0,001$) el inicio de antimicrobianos innecesarios y el inicio de la vancomicina disminuyó del 56% al 14% ($p < 0,001$), en este estudio no se incluyeron otro tipo de antibióticos para el posterior análisis.

Adicionalmente, el estudio de Andrews et al(113), evaluó el cambio de decisión clínica en pacientes con enfermedad respiratoria entre el grupo control a quienes se les realizaba la PCR de rutina, serología y cultivo, y el grupo de intervención se les realizó prueba de PCR multiplex Filmarray® obteniendo un porcentaje de cambio de decisión del 8,05% al 19,16%(113), es decir, fue el doble del cambio de intervención en el grupo expuesto a la PCR multiplex, estos resultados son similares a los datos obtenidos en este estudio para el panel de meningitis/encefalitis en los que en el grupo con Cultivo en LCR fue del 36,3% vs el 74% con prueba de PCR multiplex; sin embargo, los resultados en el grupo con alta sospecha de sepsis no presentaron resultados similares al cambio de decisión clínica, dado que este cambio fue del 71% en los pacientes con hemocultivos y un 75% al realizar la prueba de PCR multiplex, obteniendo solo una diferencia del 4%.

8.2 Otros hallazgos

En este estudio, el foco de infección con mayor frecuencia de sospecha fue la meningitis/encefalitis, 45,5% en aquellos a quienes se les realizó cultivo de LCR vs 47,1% en quienes se realizó panel de meningitis/encefalitis, con una oportunidad de 4,7 veces de tener un foco de infección en el SNC en aquellos a quienes se les prescribió la prueba de PCR multiplex [OR: 4,74(1,05-21,4 p=0,04)], estos resultados se relacionan con lo que propone López-Amor et, al. quienes sugieren, como parte del arsenal diagnóstico en pacientes con sospecha de meningitis/encefalitis, realizar prueba de PCR multiplex en LCR y toma de hemocultivos en caso de sospecha de infección grave(114). En segundo lugar, en este estudio el foco de infección fue bacteriemia, en el que se reporta para las pruebas convencionales 18,8% vs el panel de BDCI 36%, con una oportunidad de prescripción de la prueba de PCR multiplex de 7,5 veces, dado que se obtuvo un OR: 7,58(2,1-27,3 p<0,00) cuando el foco de infección fue bacteriemia, estos resultados son similares a los obtenidos por Ny et, al(115) quienes agruparon resultados de al menos un hemocultivo positivo por métodos convencionales y resultados por PCR multiplex positivos, encontrando que el foco de infección por bacteriemia de fuentes desconocidas ocurrió con mayor frecuencia para el grupo con resultados de métodos convencionales (32% vs 11%, P <0.01), encontrando en esta cohorte que los pacientes con pruebas convencionales recibieron menor tratamiento eficaz y mayor mortalidad asociada a infección, por lo que concluyen en la necesidad de incluir plataformas de diagnóstico rápido para facilitar el inicio oportuno de una terapia eficaz para las bacteriemias.

Los resultados de este estudio mostraron que los pacientes con cáncer tienen mayor oportunidad de que se les prescriba el PCR multiplex con un OR de 7,83 (IC95%3,34 - 18,32 $p<0,00$),(Tabla 5) al igual que el estudio propuesto por Buss et, al(116), en el que la implementación de pruebas de PCR multiplex se asociaron con reducción del tiempo para la terapia antimicrobiana adecuada en pacientes oncológicos, en nuestro estudio se encontró una reducción de 16 horas de terapia empírica a terapia dirigida en los pacientes a quienes se le prescribió PCR multiplex. Por otra parte, Pillinger et, al(117), en una revisión de la literatura encontró que las pruebas de PCR multiplex son relevantes para el diagnóstico rápido en pacientes oncológicos, dado que en combinación con los PROA, con el seguimiento por expertos, la retroalimentación y las guías de manejo para neutropenia febril, se logra desescalamiento de antibióticos empíricos en el contexto de neutropenia febril antes de la recuperación de neutrófilos. Los resultados de este estudio pueden tener un factor de confusión que corresponde al seguimiento por infectología dado que el equipo de hemato-oncología, requiere obtener rápidamente el resultado microbiológico para enfocar la terapia dirigida y evitar el uso inadecuado de antibióticos. Los resultados de este estudio relacionados con la necesidad de aislamientos microbiológicos rápidos en población oncológica, se comportan de forma semejante, a lo demostrado en el estudio de Szymankiewicz et, al. (118), donde describen un método para la identificación rápida de patógenos y genes de resistencia a partir de hemocultivos en pacientes oncológicos siendo de gran importancia en los casos de neutropenia febril.

Dentro de las características de la cohorte se encontró que en el grupo en el que se sospechó sepsis por bacteriemia, en los expuestos a PCR multiplex fue mayor la oportunidad de identificar la terapia antibiótica dirigida adecuada después de conocer las pruebas de PCR multiplex, situación similar en el estudio propuesto por Cattoir et al(119), en el que demostraron que la rápida identificación de los microorganismos causantes de las bacteriemias utilizando el panel de FilmArray® BCID incide positivamente en la ejecución del programa PROA, debido a que el médico tratante puede orientar el tratamiento antibiótico, suspender las terapias empíricas más rápidamente e iniciar tratamientos adecuados según el microorganismo identificado, aplicando las guías antibióticas institucionales, lo cual a su vez contribuye a disminuir la exposición a antibióticos inadecuados que pueden generar un incremento en la resistencia bacteriana y efectos adversos en los pacientes.

Tal como lo propone el Dr. E. López, para la evaluación de pruebas diagnósticas basadas en ADN en el contexto clínico de infecciones graves en instituciones de alta complejidad, es

necesario considerar aspectos como: susceptibilidad antibiótica, la detección de marcadores de resistencia y la experiencia requerida para la realización de este tipo de pruebas diagnósticas(71), en nuestro estudio se encontró en la cohorte en la que se presentó sepsis el seguimiento por infectología fue 4,6 veces mayor la oportunidad que en aquellos que solo se les prescribió el hemocultivo, los patrones de resistencia reportaron mecanismos de resistencia a meticilina en el 28,72% vs 27,6%, resistencia a vancomicina en el 5,31% vs 2,13% y resistencia a carbapenémicos 7,44% vs 6,38% entre los grupos de hemocultivo y PCR multiplex por panel de BCID. En la cohorte que se realizó panel de meningitis/encefalitis el seguimiento por infectología fue 5,3 veces mayor la oportunidad que en aquellos que solo se les prescribió cultivo en LCR, como también, se asoció a 2,1 veces mayor oportunidad cuando el citoquímico estuvo alterado la prescripción de la prueba de PCR multiplex para meningitis/encefalitis.

En este estudio los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron la familia de las *Enterobacteriaceae* con un 39,3% en las pruebas de PCR multiplex y en 50% en los hemocultivos. Adicionalmente, la familia de *Staphylococcus* con un 30,85% en las pruebas de PCR multiplex y 24,5% en los cultivos. En el panel de meningitis la frecuencia de aislamiento fue para *citomegalovirus* y *Herpes humano 6* en un 5,1% respectivamente, y el 4,1% para *Cryptococcus neoformans/gattii* con la prueba de PCR multiplex para meningitis/encefalitis. En cambio, los microorganismos aislados en el cultivo de LCR fueron otras bacterias diferentes a las que identifica el panel de PCR multiplex en el 8,25% y el 6,2% para *Streptococcus pneumoniae*. En concordancia con otros estudios(13,120,121), en el que al realizar este tipo de pruebas de PCR multiplex los microorganismos como el *S. pneumoniae* fue el patógeno bacteriano más frecuente detectado por el panel de meningitis/encefalitis, estos resultados cobran importancia para un manejo clínico óptimo, incluida la implementación rápida de tratamientos posteriores a la exposición en personas de contacto (profilaxis con antibióticos y / o vacunación).

Los mecanismos de resistencia por PCR multiplex, fueron en el 27,6% gen *mecA* resistencia a meticilina y el 6,3% al gen de KPC con resistencia a carbapenémicos. Las frecuencias fueron similares en los antibiogramas reportados por el equipo de laboratorio clínico con 28,7% resistencia a meticilina y el 7,4% resistencia a carbapenémicos. Estos resultados pueden tener variaciones dadas no solo por la epidemiología de las infecciones graves en cada escenario y la frecuencia de comorbilidades, sino también por condiciones sociales que podrían estar

asociados a factores de riesgo de sepsis; sin embargo estos hallazgos no se relacionan con un estudio descriptivo propuesto por Lopez-Fabal, et al(122), en España en el que el 9,5% resultaron positivos para resistencia a meticilina y 23,8% resultaron positivos para producción de carbapenemasas tipo KPC, estos resultados también pueden ser influenciados por la epidemiología local en cuanto a la resistencia bacteriana.

Estos resultados obtenidos sobre los mecanismos de resistencia bacteriana en el Hospital Universitario del Valle, son similares a los obtenidos en el informe resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) del 2018, dado que los resultados en Colombia reportan es un país endémico para producción de carbapenemasas(123). El informe del INS mostró que la producción de carbapenemasas fue del 8,2% que corresponden a aislamientos con coproducción de carbapenemasas, obteniendo así que en las UCI adulto alcanzó un porcentaje de 15,6%, en UCI pediátrica de 16% y UCI neonatal de 4,9%(112).

8.3 Fortalezas y limitaciones

Dentro de las fortalezas de este estudio se resalta el exhaustivo control de calidad de los datos, que se realizó en todas las etapas desde la elaboración del formato de captura de datos, recolección y análisis hasta la revisión de los resultados. Una fortaleza particular de este estudio es que se incluyeron pacientes en un espectro amplio de infecciones graves, como son las infecciones en el torrente sanguíneo y las infecciones en el Sistema Nervioso Central. En cuanto a las infecciones que detecta el panel respiratorio desarrollado en 2017, fue una fortaleza no incluirlo, dado que este panel contaba con la detección de 17 virus respiratorios y solo 3 bacterias que se encuentran en el tracto respiratorio superior, que para el caso de infección severa no aportaba en términos de cambios de decisión clínica, dado que su uso potencial corresponde al diagnóstico viral de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños. En cambio, podría considerarse una debilidad del estudio no analizar el panel de neumonía actual (BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel plus que permite analizar 27 bacterias y virus que causan neumonía), ya que por la pandemia causada por el virus Sars-Cov2, se realizó actualización en el equipo automatizado obteniendo de forma oportuna un diagnóstico rápido de bacterias y virus del tracto respiratorio inferior que sí podrían causar infecciones severas o coinfecciones y producir complicaciones asociadas.

La técnica de muestreo puede ser considerada una fortaleza porque permitió reunir el tamaño de muestra adecuado, sin afectar la probabilidad de selección y sus consecuencias, como también la aplicación de un modelo lineal generalizado logístico, con el fin de obtener el puntaje de Propensity Score asociado a cada individuo, y de esta manera realizar el emparejamiento de los individuos, para que sean lo más homogéneos posible entre expuestos y no expuestos a PCR multiplex, utilizando el método de vecinos más cercanos. La ventaja de este modelo de emparejamiento es que se realiza en base al puntaje obtenido a la exposición y no se incurre en el sesgo de selección, lo cual nos permite realizar inferencias mediante grupos comparativos. En cambio, en otro tipo de emparejamientos como el de frecuencia podría el investigador incurrir en el sesgo de selección.

Las limitaciones tienen que ver con ser un estudio retrospectivo, además de los potenciales sesgos introducidos durante el estudio, ocasionado por la no captura de otras infecciones concomitantes especialmente en población neonatal, VIH, TBC o cáncer, que podrían alterar el esquema de tratamiento antibiótico, limitó las conclusiones, especialmente por el riesgo diferencial entre ellos, como también identificar el esquema de manejo dirigido. Adicionalmente, no capturar algunas variables potencialmente confusoras que podría influenciar el uso de algunos antibióticos, por ejemplo la clasificación de enfermedad renal, el tipo de tratamiento como la vancomicina (por nefrotoxicidad) y requerir otro tipo de terapias de amplio espectro. De acuerdo, a la confusión residual, se considera faltaron más variables por evaluar en el estudio, dado que el modelo explica el 20% de la variabilidad en los resultados.

El poder estadístico se calculó para las infecciones graves en conjunto y no para cada modelo por separado de sepsis e infecciones del SNC que está fuera del objetivo del estudio. No anticipamos que los resultados del efecto de la exposición al PCR Multiplex en la decisión clínica sea diferente entre estos dos eventos.

8.4 Implicaciones clínicas y en salud pública

Los resultados obtenidos en este estudio aportan en el conocimiento de la epidemiología local de las infecciones del torrente sanguíneo y las infecciones en el Sistema Nervioso central, en una población con factores de riesgo asociados como la edad, el foco de infección y las infecciones asociadas al cuidado de la salud, sobre todo las relacionadas con el uso de medidas invasivas como son el uso de catéter, que pueden contribuir con modificaciones en la Guía de Antibióticos Institucional tanto en población pediátrica como en adultos. Los

resultados señalan la importancia de caracterizar etiológicamente este tipo de infecciones en pacientes con comorbilidades particularmente cáncer. Adicionalmente, los resultados de este estudio mostraron de forma indirecta la adherencia a las recomendaciones propuestas en la guía de antibióticos institucional.

La OMS ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad, dado que la resistencia a los antimicrobianos es una amenaza para la salud y el desarrollo mundial, por lo tanto requiere medidas multisectoriales urgentes para poder lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible(124), en este orden de ideas, a nivel local las implicaciones en salud pública, están relacionadas al uso inadecuado de los antibióticos, dado que es uno de los factores de mayor importancia y por los que se ha llegado a la alarmante situación actual, podrían ser explicados por auto formulación antibiótica sin prescripción médica, los tiempos inapropiados de consumo antibiótico por parte de los pacientes, el incumplimiento de los horarios de administración o del uso de antibióticos en animales de producción, como también, la prescripción innecesaria de antibióticos, especialmente en patologías de vía aérea superior como gripes de etiología viral e inclusive en cuadros alérgicos. En relación, a este estudio se encontró que el 28% de los aislamientos reportaron resistencia a metilicina, 24% resistencia por medio de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y 7% de los aislamientos presentó resistencia a carbapenémicos, estos resultados son preocupantes para este tipo de población, dado generan implicaciones clínicas causadas por infecciones nosocomiales en hospitales de alta complejidad del Valle del Cauca.

Las implicaciones en salud pública se relacionan con la deficiencia de programas de prevención y control de infecciones, fundamentalmente de las de origen nosocomial o asociados a la atención en salud, especialmente en los centros hospitalarios públicos, dado que es fundamental concientizar sobre la importancia de la resistencia bacteriana, la vigilancia y cumplimiento de las medidas de bioseguridad, que puede reducir en gran medida la frecuencia de infecciones hospitalarias por transmisión cruzada, así como también, contribuir a disminuir el uso de antibióticos en los hospitales, es por tal razón que este tipo de investigaciones visibilizan las dificultades que pueden ocurrir al interior de una institución de salud, entre ellos la pobre disponibilidad de talento humano con experticia en este tipo de infecciones severas, la implementación de programas como el PROA, el uso *off-label* de antibióticos o de terapias combinadas, la prescripción inadecuada de terapia empírica o

dirigida y el tiempo prologado de terapias antibióticas.

Con los resultados obtenidos es evidente que se debe de instaurar educación medica continuada con énfasis en la mejor propuesta para iniciar la terapia empírica en el contexto de infecciones graves. Como también, actualizar continuamente las Guías institucionales de terapias antibioticas, en las que se oriente apropiadamente el cambio de decisión clínica (Escalonamiento, desescalonamiento y suspender), estas actualizaciones son justificadas por los mecanismos de resistencia que tenemos en la población hospitalaria que son cambiantes en el tiempo.

Adicional, es propicio fortalecer la epidemiologia hospitalaria y la vigilancia de laboratorios, dado que es fundamental estos resultados para proporcionar información sobre las infecciones IAAS y las estrategias de intervención frente a la resistencia bacteriana. Estos resultados de la PCR multiplex podrían utilizarse como insumo para conocer alertas inmediatas en posibles brotes hospitalarios o en comunidad. Por consiguiente, estas estas intervenciones en salud publica, podrían contribuir para evitar diseminar los mecanismos de resistencia en el territorio y a nivel institucional. Con lo anterior, se propone incluir estas plataformas de PCR multiplex a nivel local e integrarlas en la vigilancia rutinaria en Salud Publica, con el fin de que puedan contribuir como insumo para la toma de decisiones en el territorio.

Lo anterior, contribuye al incremento de la resistencia bacteriana por la presión selectiva que representa la utilización de algunos antibióticos a gran escala, sin la responsabilidad necesaria, sobre todo en el ámbito hospitalario, dado que en Colombia se la diseminado algunas cepas con mecanismos de resistencia, que en muchas ocasiones nos dejan prácticamente sin alternativas para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La resistencia a los antimicrobianos reduce las posibilidades de tratamiento eficaz de enfermedades, prolonga el tiempo de estancia hospitalaria y obliga a utilizar medicamentos costosos, de amplio espectro con eventos adversos de importancia y con ello aumentar el riesgo de mortalidad, por ejemplo en este estudio el antecedente de prescripción antibiótica previa fue del 32%, el uso de terapia empírica con vancomicina y cefepime fue del 26%, cefalosporinas de tercera generación del 25% y vancomicina fue del 13%, situación que impacta la salud publica en términos de resistencia bacteriana, dado que podría estar generándose en espacios hospitalarios y migrar a la comunidad.

Los resultados para el Hospital Universitario del Valle “Evaristo García”, son útiles por que determinan la importancia de un diagnóstico temprano, para realizar el cambio de terapia empírica a terapia dirigida después de conocer los resultados de las pruebas diagnósticas, estos cambios oportunos incrementan la sobrevida de los pacientes, es decir, ajustar la terapia tempranamente disminuye el consumo de antibióticos de amplio espectro, con el impacto clínico que esto tiene en la flora bacteriana, además de forma indirecta impacta en los costos intrahospitalarios para el paciente y la institución, dado que se disminuye la morbilidad y el tiempo de hospitalización en este grupo de pacientes con infecciones severas.

Los programas PROA, en combinación con este tipo de pruebas diagnósticas de detección molecular multiplex, permiten realizar un seguimiento y orientación al personal clínico de manera dirigida, de tal forma, que la interpretación y posterior conducta terapéutica rápida por parte del PROA y del equipo de infectología, está dada por la identificación de virus y bacterias que se incluyen en el panel de meningitis/encefalitis, como también la identificación rápida después de obtener un hemocultivo positivo. Cabe resaltar que durante este tiempo de implementación de las pruebas de PCR multiplex, se ha logrado identificar microorganismos fastidiosos o virales que en la práctica clínica habitual no se lograría, permitiendo una mejor atención en los servicios de salud de un hospital de alta complejidad en este tipo de pacientes con infecciones graves.

Para las autoridades en salud, el principal beneficio es identificar oportunamente los microorganismo bacterianos, dado que esta es una de las herramientas de mayor valor para combatir la creciente resistencia bacteriana. Con los resultados de este estudio se puede explorar el perfil de resistencia bacteriano a nivel local. Como también, se identificó en este estudio la disminución del tiempo hospitalario, en los servicios de urgencias, hospitalización y UCI, que podría impactar de forma indirecta en el ahorro en costos por paciente y disminuir la exposición del paciente al riesgo de infección nosocomial. Además, se incurre en un ahorro indirecto, con las pruebas diagnósticas adicionales para identificación de fenotipos bacterianos a nivel de laboratorio clínico y los tiempos de espera que podrían oscilar entre 72 a 96 horas para obtener los resultados de laboratorio y posteriormente definir la conducta terapéutica.

8.5 Estudios futuros

La evaluación de este tipo de tecnologías que orientan la decisión clínica en patologías que requieren manejos oportunos es necesaria para el avance en el conocimiento y entrenamiento médico frente al uso de antibióticos. En este estudio el modelo final propuesto puede ser completado en el futuro con variables adicionales que influyen en un cambio de decisión en la terapia antibiótica para entender mejor el comportamiento de esta variable y sus factores asociados. Algunas de esas covariables que podrían explorarse mejor son las comorbilidades y así como el papel que juegan los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la procalcitonina y el gram en el LCR, dado que estos podrían influir en el inicio de terapia antibiótica empírica o la suspensión de los mismos.

Nuevos estudios a considerar son la evaluación de otros desenlaces clínicos, como la mortalidad asociada a infecciones, el tiempo de cambio de decisión clínica, el impacto de las pruebas de PCR multiplex en el pronóstico de los pacientes mediante un diseño prospectivo, en el cual se evalúen el uso de otro tipo de antibióticos o el antecedente de antibióticos previos que conlleva a redefinir la terapia antibiótica empírica. La adherencia a los bundles de manejo temprano de sepsis y el efecto del PCR multiplex en el cumplimiento de estos bundles en lo relacionado con el inicio temprano de terapia antibiótica dirigida. Como también, evaluar el impacto económico de este tipo de pruebas diagnósticas en el uso de antibióticos de amplio espectro, y la evaluación de posibles complicaciones asociadas a la exposición antibiótica en este grupo de pacientes.

Se propone para nuevos estudios evaluar el tiempo a presentar el cambio de decisión clínica, el tiempo de tratamiento a iniciar terapia dirigida, el tiempo a la resolución de la patología, el tiempo de resultado de la prueba y la finalización de la terapia antibiótica. Como también, otros diseños posibles que podrían aplicarse a la evaluación de este tipo de pruebas diagnósticas podrían ser estudios cuasiexperimentales de pre y post intervención.

Es posible que entre otros estudios, se evalúe el valor predictivo positivo y negativo al momento de aplicar este tipo de pruebas diagnósticas teniendo en cuenta la prevalencia de las infecciones intrahospitalarias con la epidemiología local, como también evaluar los patrones de resistencia bacteriana, entre ellos los blancos de los genes seleccionados de resistencia por este tipo de tecnología a los antibióticos, incluidos los responsables de la resistencia a la meticilina, la vancomicina y los carbapenémicos, frente al cambio de decisión clínica.

9. Conclusiones

- ✓ En los pacientes con alta sospecha de infección grave se encontró una diferencia de dos días y medio (IC95% 2,4- 2,9 días) entre el grupo de exposición al panel de BCID y tres días y medio (IC95% 3,3- 3,9 días) en el grupo de exposición al panel de meningitis/encefalitis, con potenciales beneficios en la oportunidad de realizar un cambio en la decisión clínica.
- ✓ Los patrones de prescripción antibiótica en cuanto al cambio de decisión clínica indica que 7 de cada 10 pacientes que fueron evaluados posterior a conocer e interpretar la prueba PCR multiplex y las pruebas convencionales se les cambia la decisión clínica inicial, situación que puede estudiarse en mayor profundidad. Además, se encontró que el cambio de decisión clínica corresponde a escalar el 44,36%, seguido de suspender el 28,36% y finalmente desescalonamiento el 27,27%, estos resultados fueron evaluados posterior a conocer e interpretar la prueba de detección molecular multiplex y las pruebas convencionales, sin embargo, no se asociaron de forma significativa con el tipo de prueba diagnóstica.
- ✓ La terapia empírica inadecuada se asocio con cambio de decisión clínica siendo este en mayor frecuencia escalar, además aquellos que no recibieron terapia empírica se asociaron con el cambio de decisión clínica, independiente de otros factores incluyendo la PCR multiplex.

10 Referencias:

1. Organización Mundial de la Salud. OMS | Resistencia a los antibióticos [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2018 Apr 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
2. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2010;27(3):219–25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. The White House Administration. National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Open Gov Natl Action Plans [Internet]. 2015;1–63. Available from: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/03/27/fact-sheet-obama-administration-releases-national-action-plan-combat-ant>
4. Department of Veterans Affairs. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMS (ASP) [Internet]. VHA DIRECTIVE 1031 Washington, DC 20420; 2014 p. 1–5. Available from: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:p4de4CSfeh4J:https://www.va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp%3Fpub_ID%3D2964+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=co
5. Hill B, Narayanan N, Palavecino E, Perez KK, Premraj S, Streifel A, et al. The Role of an Antimicrobial Stewardship Team in the Use of Rapid Diagnostic Testing in Acute Care: An Official Position Statement of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2018;1–3. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X18000119/type/journal_article
6. Gums JG, Yancey RW, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* [Internet]. 1999 Dec [cited 2018 Oct 27];19(12):1369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600085>
7. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2001 Jun [cited 2018 Oct 27];29(6):1101–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395583>
8. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):1–12.
9. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018;(July):ciy550–ciy550. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy550>
10. Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a “positive culture” of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64(5):314–20.
11. Comité de antimicrobianos PROA y resistencia/Asociación Panamericana de Infectología (API). Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario [Internet]. 2016. 49 p. Available from: http://www.apinfectologia.com/wp-content/uploads/2018/01/manual-PROA_2016.pdf

12. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2019 May 14];36(1):33.e1-33.e30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130634311002170>
13. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J., Cullison J. Multi-Center Clinical Evaluation of a Multiplex Meningitis / Encephalitis PCR Panel for Simultaneous Detection of Bacteria , Yeast , and Viruses in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251–61.
14. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Fisher MA, Barker E, Garrone NF, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Mar 3];74(4):349–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999332>
15. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Mar 3];51(12):4130–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088863>
16. Rello J, van Engelen TSR, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern WV, et al. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 May 1];24(12):1264–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18302210>
17. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood1. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program. Burnham C-AD, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Oct [ci. Burnham C-AD, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Apr 1];54(10):2455–63. Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00996-16>
18. Radmard S, Ciryam P, Reid S, Ho N, Boubour A, Zucker J, et al. FilmArray Meningitis / Encephalitis Multiplex Polymerase Chain Reaction Performance. 2017;7.
19. Leber AL, Everhart K, Daly JA, Hopper A, Harrington A, Schreckenberger P, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray respiratory panel 2 for detection of viruses and bacteria in nasopharyngeal swab samples. *J Clin Microbiol*. 2018;56(6):1–11.
20. Mazzillo L, Cabrera N, Fundación Hospital Infantil Los Ángeles. Poster. Efectividad de la tecnología Filmarray para la identificación rápida de bacteremias en una unidad de cuidados intensivos pediátrica de una institución de tercer nivel [Internet]. 2019 [cited 2019 May 1]. Available from: <https://hinfantil.org/hospital-infantil-los-angeles-primer-puesto-en-concurso-cientifico-nacional-diagnostico-sindromico-hoy/>
21. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):15–23.
22. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

- Intensive Care Med [Internet]. 2014 Jan 12 [cited 2019 May 1];40(1):32–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-3077-7>
23. Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):267–74.
 24. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(2):159–64.
 25. Brendish NJ, Malachira AK, Clark TW. Molecular point-of-care testing for respiratory viruses versus routine clinical care in adults with acute respiratory illness presenting to secondary care: a pragmatic randomised controlled trial protocol (ResPOC). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 6 [cited 2018 Oct 28];17(1):128. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2219-x>
 26. Vos LM, Riezebos-Brilman A, Schuurman R, Hoepelman AIM, Oosterheert JJ. Syndromic sample-to-result PCR testing for respiratory infections in adult patients. *Neth J Med*. 2018;76(6):286–93.
 27. Cooper-Jones B, Farrah K. A Rapid Test for Microbial Identification in Patients With Suspected Sepsis [Internet]. CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 [cited 2018 Oct 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240356>
 28. Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical Impact and Provider Acceptability of Real-Time Antimicrobial Stewardship Decision Support for Rapid Diagnostics in Children With Positive Blood Culture Results. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2016 Aug 19 [cited 2019 May 1];6(3):piw047. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/piw047>
 29. Messacar K clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR. Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;86(1):118–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.020>
 30. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2019 May 1];84(2):159–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889315003946>
 31. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 Apr 1];64(1):15–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678085>
 32. Wong JR, Bauer KA, Mangino JE, Goff DA. Antimicrobial Stewardship Pharmacist Interventions for Coagulase-Negative Staphylococci Positive Blood Cultures Using Rapid Polymerase Chain Reaction. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Apr 1];46(11):1484–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136356>
 33. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show

- Me the Money: Long-Term Financial Impact of an Antimicrobial Stewardship Program. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 2 [cited 2018 Apr 1];33(04):398–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418636>
34. Siegel JD, Rhinehart E, Cic RNMPH, Jackson M, Brennan PJ, Bell M. Management of Multidrug - Resistant Organisms In Healthcare Settings , 2006. 2006;1–74.
 35. Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of Antibiotic Stewardship Core Elements at Small and Critical Access Hospitals | Antibiotic Use | CDC [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements-small-critical.html>
 36. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1997 Sep [cited 2018 Oct 27];18(4):275–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314444>
 37. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America [Internet]. Vol. 62, *Clinical Infectious Diseases*. 2016 [cited 2018 Apr 1]. p. e51–77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw118>
 38. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2018 Nov 18];36(1):33.e1-33.e30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130634311002170>
 39. Armonización RP De. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica Traducido de: World Health Organization. Annex 2: WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories. Geneva World Heal Organ Tech Rep Ser [Internet]. 2011;961. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=19768&lang=en
 40. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical breakpoints [Internet]. 16 May. 2018 [cited 2018 Nov 18]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 41. Peters RPH, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PHM, Vandenbroucke-Grauls CMJE. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2018 Oct 15];4(12):751–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567125>
 42. Heininger A, Binder M, Schmidt S, Unertl K, Botzenhart K, Döring G. PCR and blood culture for detection of *Escherichia coli* bacteremia in rats. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2018 Oct 15];37(8):2479–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405388>
 43. Ruiz-Giardín JM, Martín-Díaz RM, Jaqueti-Aroca J, García-Arata I, San Martín-López JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Oct 15];41:6–10. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971215002428>
44. Lefebvre CE, Renaud C, Chartrand C. Time to positivity of blood cultures in infants 0 to 90 days old presenting to the emergency department: Is 36 hours enough? *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 15];6(1):28–32. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article-abstract/6/1/28/2957335>
 45. Bosshard PP. Incubation of fungal cultures: how long is long enough? *Mycoses* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Oct 15];54(5):e539–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605185>
 46. MacVane SH, Hurst JM, Boger MS, Gnann JW. Impact of a rapid multiplex polymerase chain reaction blood culture identification technology on outcomes in patients with vancomycin-resistant Enterococcal bacteremia. *Infect Dis (Auckl)*. 2016;48(10):732–7.
 47. Timbrook T, Boger MS, Steed LL, Hurst JM. Unanticipated multiplex PCR-based identification of polymicrobial blood culture resulting in earlier isolation, determination of susceptibilities, and optimization of clinical care. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2371–3.
 48. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1071–80.
 49. Fhooblall M, Nkwanyana F, Mlisana KP. BioFire® FilmArray® Blood Culture Identification Panel on positive blood cultures in a regional hospital laboratory in. *African J Lab Med ISSN Afr J Lab Med*. 2016;5(1):2225–2010.
 50. Echevarría JE, Vicente D. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 9]. 9 p. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia36.pdf>
 51. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico de laboratorio de las Meningitis Bacterianas causadas por Neisseria meningitidis. Manual de procedimientos de laboratorio de la red SIREVA II [Internet]. São Paulo-Brasi; 2011 [cited 2019 Mar 9]. 22 p. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/PAHO-Manual-Meningo-Esp-2011.pdf>
 52. Alós JI, Rodríguez-Baño J. ¿QUÉ ANTIBIÓTICOS DEBEMOS INFORMAR EN EL ANTIBIOGRAMA Y CÓMO? [Internet]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2010 [cited 2018 Nov 18]. Available from: <http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Qué-antibioticos-debemos-informar-en-el-antibiograma-y-cómo.pdf>
 53. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am* [Internet]. 1990 Apr [cited 2018 Oct 15];262(4):56–61, 64–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315679>
 54. Watson JD 1928-, Tooze J, Kurtz DT. ADN recombinante introducción a la ingeniería genética [Internet]. Labor; 1986 [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=13296>
 55. Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 15];2(5):70–8. Available from: www.medigraphic.org.mxhttp://www.medigraphic.com/ridwww.medigraphic.org.mx
 56. Clarridge JE, III. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*

- [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Oct 15];17(4):840–62, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15489351>
57. Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, et al. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Oct 15];24(9):734–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895452>
 58. Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, Pavia AT, Korgenski K, Daly JA, et al. Economic Analysis of Rapid and Sensitive Polymerase Chain Reaction Testing in the Emergency Department for Influenza Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):577–82.
 59. Duff S, Hasbun R, Ginocchio CC, Balada-Llasat J-M, Zimmer L, Bozzette SA. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. 2018;
 60. Design O, Modelling P. Multiplex PCR SEEAMP™ Nombre del dispositivo (TC-96 /G/H(b)/A). 2004 [cited 2018 Oct 28];(level 1):3012. Available from: <http://www.seegene.com/neo/en/products/instruments/seeamp.php>
 61. Becton Dickinson. BD MAX™ System - BD [Internet]. [cited 2018 Oct 28]. Available from: <http://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/molecular-diagnostics/molecular-systems/bd-max-system>
 62. Cepheid. GeneXpert® Technology A Better Way to Platform Design. 2014.
 63. Molenkamp R, Van Der Ham A, Schinkel J, Beld M. Real-Time Multiplex PCR of five Different DNA Targets Using the LightCycler® 480 System. *Gene Expr* [Internet]. 2007;3(3):15–7. Available from: https://www.roche-applied-science.com/wcsstore/RASCatalogAssetStore/Articles/BIOCHEMICA_3_07_p15-17.pdf
 64. Schubert M, Hloch B, Rüger B. Amplification Technical Note. *Roche Appl Sci*. 2018;
 65. Sistema PCR multiplex FILMARRAY™ | bioMérieux Colombia [Internet]. [cited 2018 Oct 28]. Available from: <https://www.biomerieux.com.co/diagnostico-clinico/sistema-pcr-multiplex-filmarraytm>
 66. BioMérieux Corporación Argentina. Sistema PCR multiplex FilmArray™ [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: <http://www.biomerieux.com.ar/diagnostico-clinico/productos/sistema-pcr-multiplex-filmarraytm>
 67. CIBIC. Nuevo diagnóstico rápido de sepsis: FilmArray Panel de Sepsis - Cibic - Laboratorio de análisis [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 10]. Available from: <http://www.cibic.com.ar/noticias/nuevo-diagnostico-rapido-de-sepsis-filmarray-panel-de-sepsis/>
 68. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Fisher MA, Barker E, Garrone NF, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;74(4):349–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.013>
 69. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, DesJarlais SM, Johnson JK, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Mar 10];54(3):687–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739158>
 70. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4):1–9.

71. López Medina E. Nuevos métodos diagnósticos en infectología. Precop SCP [Internet]. 2020;13(1):7–18. Available from: https://issuu.com/precopscp/docs/1_1
72. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(6):2252–8.
73. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;4(4):CD003543. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633313>
74. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat J, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An Antimicrobial Stewardship Program's Impact. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2018 Oct 15];51(9):1074–80. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656623>
75. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PMM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* [Internet]. 2012;344(feb21 1):e686–e686. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e686>
76. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, ??zenci V. Rapid identification of microorganisms from sterile body fluids by use of filmarray. *J Clin Microbiol*. 2015;53(2):710–2.
77. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection : Systematic Review and Meta-analysis. 2015;53(12):3738–49.
78. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, Hoepelman AIM, Hak E, Thijsen S, et al. Impact of Rapid Detection of Viral and Atypical Bacterial Pathogens by Real-Time Polymerase Chain Reaction for Patients with Lower Respiratory Tract Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2018 Oct 11];41(10):1438–44. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/497134>
79. Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* [Internet]. 2008 May 17 [cited 2018 Oct 11];336(7653):1106–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483053>
80. A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec 21 [cited 2018 Oct 11];355(25):2619–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa052904>
81. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PMM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2018 Oct 11];344:e686. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354600>
82. Stanko LK, Jacobsohn E, Tam JW, De Wet CJ, Avidan M. Transthoracic echocardiography: impact on diagnosis and management in tertiary care intensive care units. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Jan 29];33(4):492–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16119491>
83. Van den Bruel A, Cleemput I, Aertgeerts B, Ramaekers D, Buntinx F. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2019 Jan 29];60(11):1116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938052>

84. Lester BY. Part-time employment of married women in the u.S.A: A cross-sectional analysis. Vol. 55, American Journal of Economics and Sociology. 1996. p. 61–73.
85. Vilanova Juanola JM. Guía práctica de utilización de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones bacterianas más prevalentes. *Pediatr Integr* [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 2];18(2):115–23. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2014-03/guia-practica-de-utilizacion-de-antimicrobianos-para-el-tratamiento-de-las-infecciones-bacterianas-mas-prevalentes/>
86. Moreno S, Alcalde Mayor De Bogotá R, Héctor DC, Rodríguez Z, Fernando J, Lopera M. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud [Internet]. Bogotá, D. C.; 2008 [cited 2019 May 14]. Available from: www.saludcapital.gov.co
87. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399–424.
88. Paul P, Pennell ML, Lemeshow S. Standardizing the power of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test in large data sets. *Stat Med* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2020 Nov 15];32(1):67–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sim.5525>
89. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians, 2nd edition edited by Katz, M. H. Biometrics [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 Nov 15];63(1):306–306. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1541-0420.2007.00743_8.x
90. García MA, Iglesias JCF, Rotaache AA, Sánchez MS. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Med*. 2018;12(52):3066–75.
91. Coscia Requena C, Muriel García A, Perez Perez T. Métodos estadísticos para evaluar la causalidad en estudios observacionales [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2017 [cited 2021 Jun 22]. Available from: https://eprints.ucm.es/id/eprint/43964/1/TFM_ClaudiaCosciaRequena.pdf
92. Velez M, Egurrola J, Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica Uso de la puntuación de propensión (propensity score) en estudios no experimentales. *IATREIA* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 22];26:1–7. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v26n1/v26n1a10.pdf>
93. Fraile Valderrey A, Román Montoya Y, González Carmona A. Análisis de Propensiones en R [Internet]. Universidad de Granada; 2014 [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://masteres.ugr.es/moea/pages/curso201314/tfm1314/tfm-septiembre1314/memoriamastrerailevalderreyantonio/>
94. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): Directrices para la comunicación de estudios observacionales [Internet]. Vol. 82, Revista Espanola de Salud Publica. 2008 [cited 2021 Jun 22]. p. 251–9. Available from: <http://www.epidem.com/>
95. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, DesJarlais SM, Johnson JK, et al. Inappropriate antibiotic therapy in {Gram}-negative sepsis increases hospital length of stay*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Mar 21];54(4):353–7. Available from: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000802>
96. Cosme Valencia I, Ramírez García MA, Beltrán Arroyave CP, Flórez Gómez ID, Peñata Bedoya CA, Atehortúa AM. Impacto de la disponibilidad de la prueba molecular multiplex M/E en la duración del tratamiento antibiótico en niños con sospecha de infección del sistema nervioso central. Un estudio cuasi-experimental.

- 2020 [cited 2021 Sep 3]; Available from:
<http://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/17126>
97. Vega LM, Bravo NC. Rational use of antibiotics and filmarray technology for rapid identification of bacteremias in a pediatric intensive care unit. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 24];91(4):553–60. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000400553&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 98. Rodríguez Domínguez M, Franco Álvarez F, María L, Goyanes J, Julio G, Rodríguez G. Diagnóstico microbiológico en el 66. lugar de asistencia al paciente [Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019 [cited 2021 Jun 25]. Available from: www.seimc.org
 99. Doern CD. The confounding role of antimicrobial stewardship programs in understanding the impact of technology on patient care [Internet]. Vol. 54, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2016 [cited 2021 Jun 25]. p. 2420–3. Available from: [/pmc/articles/PMC5035404/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344441/)
 100. Mazzillo L, Cabrera N. Rational use of antibiotics and filmarray technology for rapid identification of bacteremias in a pediatric intensive care unit. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 3];91(4):553–60. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000400553&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 101. Ray STJ, Drew RJ, Hardiman F, Pizer B, Riordan A. Rapid Identification of Microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel Improves Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jul 6];35(5):e134–8. Available from:
https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2016/05000/Rapid_Identification_of_Microorganisms_by.6.aspx
 102. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Front Neurol* [Internet]. 2019 Mar 26 [cited 2021 Jun 27];10:281. Available from: www.frontiersin.org
 103. Doern G V., Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jun 25];32(7):1757–62. Available from:
[/pmc/articles/PMC263786/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12844441/)
 104. Panel FILMArray BCID | bioMérieux [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.biomerieux-nordic.com/product/filmarray-bcid-panel>
 105. FilmArray® Panel Meningitis/Encefalitis (ME) | bioMérieux España [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.biomerieux.es/diagnostico-clinico/productos/filmarrayr-panel-meningitisencefalitis-me>
 106. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 25];69(3):216–25. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841135/>
 107. Cuastumal ME, Rodríguez MI, Mejía Rivera LF, Gómez Urrego J. PCR multiplex en tiempo real para sepsis (Film array): caracterización como método diagnóstico en un centro pediátrico en Cali. *Pediatría (Asunción)* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2021 Jun 8];47(2):69–73. Available from: <https://doi.org/10.31698/ped.47022020006>
 108. Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical

- impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jun 14];6(3):267–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543412/>
109. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Jun 8];123(5):1615–24. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215336977/fulltext>
 110. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico [Internet]. Vol. 33, *Medicina Intensiva*. Elsevier; 2009 [cited 2021 Jun 8]. p. 336–45. Available from: <http://www.medintensiva.org/es-bacteriemia-el-paciente-critico-articulo-S0210569109000072>
 111. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Jun 8];34(10):2588–95. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/10000/Healthcare_associated_bloodstream_infection__A.12.aspx
 112. Instituto Nacional de Salud - INS. Informe resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) del 2018. *Epidemiol las Infecc Asoc a la atención en salud* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 17];29–44. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin de laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf)
 113. Andrews D, Chetty Y, Cooper BS, Virk M, Glass SK, Letters A, et al. Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: A quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2021 Jun 16];17(1):1–11. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2784-z>
 114. López-Amor L, Escudero D, Fernández J, Martín-Iglesias L, Viña L, Fernández-Suárez J, et al. Meningitis/encephalitis diagnosis in icu using multiplex pcr system: Is it time of change? *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jun 14];32(3):246–53. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
 115. Ny P, Ozaki A, Pallares J, Nieberg P, Wong-Beringer A. Antimicrobial stewardship opportunities in patients with bacteremia not identified by biofire filmarray. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 14];57(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814265/>
 116. Buss BA, Baures TJ, Yoo M, Hanson KE, Alexander DP, Benefield RJ, et al. Impact of a multiplex PCR assay for bloodstream infections with and without antimicrobial stewardship intervention at a cancer hospital. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Jun 14];5(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386809/>
 117. Pillinger KE, Bouchard J, Withers ST, Mediwala K, McGee EU, Gibson GM, et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature [Internet]. Vol. 54, *Annals of Pharmacotherapy*. SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2021 Jun 14]. p. 594–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771337/>

118. Szymankiewicz M, Nakonowska B. Rapid detection of bloodstream pathogens in oncologic patients with a filmarray multiplex PCR assay: A comparison with culture methods. *Polish J Microbiol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 14];67(1):103–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015431/>
119. Cattoir L, Coorevits L, Leroux-Roels I, Claeys G, Verhasselt B, Boelens J. Improving timelines in reporting results from positive blood cultures: simulation of impact of rapid identification on therapy on a real-life cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 15];37(12):2253–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187248/>
120. Pfefferle S, Christner M, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Rohde H. Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Jun 17];20(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4904-4>
121. Tarai B, Das P. FilmArray® meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review. *Neurol Sci* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jun 17];40(1):81–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255486/>
122. Lopez-Fabal, M. Gómez-Garcés J, López Lomba M. Valoración de una técnica de PCR-múltiple en el diagnóstico rápido de la bacteriemia. *Rev Esp Quim* [Internet]. 2018;31(3):263–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166258/>
123. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud en enterobacterias y Gram negativos no fermentadores, Colombia 2012-2014. *Biomedica* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jun 17];37(4):1–39. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3432>
124. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Sitio Web Mundial. 2020 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Anexos.

Anexo 1. Modelo logístico para ajustar por Propensity Score

```
call:
glm(formula = as.factor(emparejamiento$filmarrray) ~ emparejamiento$sindrome +
  emparejamiento$mes + emparejamiento$EDAD + emparejamiento$lugar,
  family = binomial("logit"), data = emparejamiento)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.4372	-0.5431	-0.3442	0.5199	2.5916

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1.583109	0.308259	-5.136	2.81e-07	***
emparejamiento\$sindromeMeningitis	2.833214	0.172288	16.445	< 2e-16	***
emparejamiento\$mesagosto	-0.654011	0.420709	-1.555	0.12005	
emparejamiento\$mesdiciembre	1.133927	0.357527	3.172	0.00152	**
emparejamiento\$mesenero	0.448431	0.385590	1.163	0.24484	
emparejamiento\$mesfebrero	-0.791162	0.463275	-1.708	0.08768	.
emparejamiento\$mesjulio	0.664682	0.355463	1.870	0.06150	.
emparejamiento\$mesjunio	-0.038794	0.395831	-0.098	0.92193	
emparejamiento\$mesmarzo	-0.011867	0.378267	-0.031	0.97497	
emparejamiento\$mesmayo	0.072037	0.381663	0.189	0.85029	
emparejamiento\$mesnoviembre	0.244551	0.379172	0.645	0.51895	
emparejamiento\$mesoctubre	0.122219	0.372336	0.328	0.74272	
emparejamiento\$messeptiembre	-0.170054	0.388671	-0.438	0.66173	
emparejamiento\$EDAD	-0.025964	0.003286	-7.902	2.75e-15	***
emparejamiento\$lugarUCI	0.533310	0.205501	2.595	0.00945	**
emparejamiento\$lugarUrgencias	0.172670	0.196173	0.880	0.37876	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Anexo 2. Distribución de los casos por prueba de PCR multiplex

La siguiente tabla presenta la distribución de los individuos totales del estudio según el grupo al que pertenece, se presenta en conteo y proporción.

	Stratified by filmarrray	
	0	1
n	1026	386
mes (%)		
abril	88 (8.6)	31 (8.0)
agosto	82 (8.0)	17 (4.4)
diciembre	91 (8.9)	55 (14.2)
enero	86 (8.4)	30 (7.8)
febrero	84 (8.2)	12 (3.1)
julio	79 (7.7)	53 (13.7)
junio	74 (7.2)	30 (7.8)
marzo	89 (8.7)	35 (9.1)
mayo	74 (7.2)	38 (9.8)
noviembre	85 (8.3)	31 (8.0)
octubre	97 (9.5)	29 (7.5)
septiembre	97 (9.5)	25 (6.5)
EDAD (mean (SD))	43.09 (27.43)	23.24 (23.64)
lugar (%)		
Hospitalizado	400 (39.0)	115 (29.8)
UCI	287 (28.0)	98 (25.4)
Urgencias	339 (33.0)	173 (44.8)
sindrome = Meningitis (%)	117 (11.4)	274 (71.0)

Anexo 3.

n	Stratified by filmarray		p	test	SMD
	0	1			
mes (%)	386	386	0.856		0.181
abril	34 (8.8)	31 (8.0)			
agosto	18 (4.7)	17 (4.4)			
diciembre	53 (13.7)	55 (14.2)			
enero	35 (9.1)	30 (7.8)			
febrero	14 (3.6)	12 (3.1)			
julio	47 (12.2)	53 (13.7)			
junio	20 (5.2)	30 (7.8)			
marzo	32 (8.3)	35 (9.1)			
mayo	30 (7.8)	38 (9.8)			
noviembre	37 (9.6)	31 (8.0)			
octubre	39 (10.1)	29 (7.5)			
septiembre	27 (7.0)	25 (6.5)			
EDAD (mean (SD))	24.10 (22.87)	23.24 (23.64)	0.608		0.037
lugar (%)			0.001		0.266
Hospitalizado	152 (39.4)	115 (29.8)			
UCI	109 (28.2)	98 (25.4)			
Urgencias	125 (32.4)	173 (44.8)			
síndrome = Meningitis (%)	117 (30.3)	274 (71.0)	<0.001		0.891