



Estimación de la probabilidad asociada a los cambios de decisión clínica en pacientes con infección severa

Harvy Santiago Peña Soto

Universidad del Valle sede Meléndez
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estadística
Cali, Colombia
2022

Estimación de la probabilidad asociada a los cambios de decisión clínica en pacientes con infección severa

Harvy Santiago Peña Soto

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Estadístico

Director:
Ph.D José Rafael Tovar Cuevas

Codirector (a):
Mag. Brenda Marcela Coll Tello

Universidad del Valle sede Meléndez
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estadística
Cali, Colombia
2022

Agradecimientos

Agradezco a Dios primeramente, por brindarme la salud, las fuerzas y los recursos para consolidarme como profesional; por la bendición de poder ser formado y por siempre acompañarme en mi camino.

A mi madre, por siempre creer en mí, por ser mi consejera y guía en toda mi trayectoria. Agradezco su presencia incondicional, la cual siempre ha sido un apoyo valioso en mi vida.

A mí mismo, porque nunca me he rendido y siempre he hecho todo con el alma y el corazón. Por siempre perseverar y alcanzar ese crecimiento personal y profesional que siempre he deseado.

A mi director de trabajo de grado, José Rafael Tovar, por su exigencia como docente, por su inmensa paciencia en mi proceso de aprendizaje, y por tener siempre la disposición para compartir su conocimiento.

A mi codirectora de trabajo de grado, Brenda Marcela Coll, por su paciencia y disposición para orientarme en el contexto de estudio.

A mis profesores, gracias por sus enseñanzas a nivel intelectual y personal.

A mis amigos y compañeros de carrera, gracias por su compañía y los momentos vividos.

Resumen

La selección de una terapia antibiótica adecuada para un paciente con presencia de infección grave (del torrente sanguíneo y Sistema Nervioso Central) representa uno de los momentos más importantes a lo largo de su tratamiento. En el sistema de atención clínica, la recepción del paciente le exige al médico seleccionar una terapia antibiótica empírica, la cual está sujeta a los signos y síntomas que este pueda presentar. Este trabajo tiene como objetivo desarrollar una metodología estadística para estimar la probabilidad de que ocurran cambios de decisión clínica en la selección de la terapia antibiótica para pacientes con infecciones severas, considerando su evolución clínica y desenlace. Se realizó un análisis secundario al archivo de datos obtenido por la médica Brenda Coll durante el desarrollo de su trabajo de maestría en epidemiología. La metodología estadística construida en este trabajo de grado se fundamenta en los métodos de inferencia bayesiana, a partir de los cuales se pudo identificar los grupos de manejo terapéutico empírico que proporcionaron las mayores probabilidades de mejora del estado de salud del paciente, además de identificar el impacto que produjeron los cambios de decisión clínica en su desenlace. Los resultados indicaron que, cuando el médico tiene una sospecha de Sepsis, la probabilidad estimada de acertar con el resultado de la prueba diagnóstica (PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR) que identifica el patógeno responsable del cuadro infeccioso es del 73.5 %. Mientras que, cuando tiene sospecha de Meningitis, la probabilidad de no ser coincidente la sospecha con la prueba, es del 98.1 %. Se obtuvo que la probabilidad promedio de que el estado de salud del paciente mejore, es del 67.4 % cuando el médico efectúa algún cambio en el tratamiento empírico asignado. Este trabajo de grado permitió reconocer que existe una gran variedad de posibles tratamientos que el médico puede asignar a un paciente con infecciones severas, los cuales generan efectos distintos sobre el estado de salud del paciente y los tiempos asociados a su tratamiento. Entre más variables se contemplen en los grupos de tratamiento, más información se analiza de manera simultánea, lo cual permite identificar el panorama probabilístico más favorable para la mejora del paciente. Sin embargo, aunque se desea establecer la ruta más completa de tratamiento, la complejidad de los modelos estadísticos aumenta en coherencia con ese objetivo.

Palabras clave: Tratamiento antibiótico empírico, cambio de decisión clínica, patógeno, cuadro de infección, resultado clínico, desenlace del paciente, inferencia bayesiana.

Contenido

Agradecimientos	III
Resumen	IV
1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema	5
2.1. Planteamiento del problema	5
2.1.1. Problema contextual	5
2.1.2. Problema estadístico	6
2.2. Justificación	7
2.3. Objetivos	8
2.3.1. Objetivo general	8
2.3.2. Objetivos específicos	9
3. Antecedentes	10
3.0.1. Antecedentes contextuales	10
3.0.2. Antecedentes estadísticos	11
4. Marco teórico	15
4.1. Marco teórico conceptual	15
4.1.1. Tratamiento antibiótico empírico	15
4.1.2. Cambio de decisión clínica	16
4.1.3. Prueba PCR y pruebas convencionales	18
4.1.4. Evolución clínica y desenlace del paciente	18
4.1.5. Tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente.	19
4.2. Marco teórico estadístico	19
4.2.1. Modelo Logit	19
4.2.2. Inferencia bayesiana	21
4.2.3. Distribuciones de probabilidad	26
4.2.4. Pruebas de bondad de ajuste	27
5. Metodología	29
5.1. Datos	29
5.2. Variables	30

5.3. Modelo estadístico	32
5.3.1. Proceso generador de datos	32
5.3.2. Modelo estadístico asociado a la coincidencia entre prueba diagnóstica y manejo terapéutico empírico.	32
5.3.3. Modelo estadístico asociado a los cambios de decisión en el manejo terapéutico y el resultado clínico del paciente.	34
5.3.4. Modelo estadístico asociado a los tiempos de hospitalización y de manejo terapéutico dirigido.	36
5.3.5. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico . .	37
5.3.6. Probabilidad de mejora del estado de salud del paciente.	40
5.3.7. Probabilidad de cambio de decisión en el manejo terapéutico.	41
5.3.8. Análisis estadístico de los tiempos de hospitalización, estancia en UCI y de manejo terapéutico dirigido.	43
6. Resultados	47
6.1. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico.	49
6.1.1. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y sospecha de cuadro infeccioso	50
6.2. Probabilidad de resultado clínico del paciente y de cambio de decisión en el tratamiento.	51
6.2.1. Probabilidad del resultado clínico del paciente al finalizar el tratamiento.	51
6.2.2. Probabilidad de cambio de decisión en el manejo terapéutico.	55
6.3. Estimación de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente.	58
6.3.1. Estimación del tiempo de hospitalización	59
6.3.2. Estimación del tiempo de estancia en UCI.	60
6.3.3. Estimación del tiempo de manejo terapéutico dirigido.	62
7. Conclusiones y recomendaciones	64
A. Anexo: Diagramas de esquemas terapéuticos y representación de distribuciones	67
Bibliografía	76

Lista de Figuras

4-1. Adaptación realizada en Coll [2021] de Ferrante di Ruffano et al. [2012] . . .	16
4-2. Adaptación realizada en Coll [2021] de Ferrante di Ruffano et al. [2012] . . .	17
4-3. Tomado de Coll [2021]	17
4-4. Tomado de Medina [2003] (pp. 184)	20
5-1. Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos que puede recibir el paciente.	31
A-1. Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para bacterias.	68
A-2. Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para hongos.	69
A-3. Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para virus.	70
A-4. Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para resultados negativos.	71
A-5. Distribuciones a priori y posterior para cada probabilidad estimada en la Tabla 6-3.	72
A-6. Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos de tratamiento con tiempos elevados de hospitalización.	73
A-7. Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos de tratamiento con tiempos elevados de estancia en UCI.	74
A-8. Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos con tiempos elevados de terapia antibiótica dirigida.	75

Lista de Tablas

5-1. Distribuciones a priori y posterior para estimar la probabilidad de coincidencia.	38
5-2. Distribuciones a priori y posterior para estimar la probabilidad de validación de sospecha.	40
5-3. Distribuciones a priori y posterior para estimar los estimadores de Bayes. . .	42
5-4. Distribución posterior para modelar los tiempos de hospitalización para 31 grupos de tratamiento.	44
5-5. Distribución posterior para modelar los tiempos de estancia en UCI para 24 grupos de tratamiento.	45
5-6. Distribución posterior para modelar el tiempo de duración del manejo terapéutico dirigido del paciente para 23 grupos de tratamiento.	45
6-1. Distribución de los $n = 241$ pacientes, de acuerdo con variables demográficas y clínicas.	48
6-2. Distribución de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente. . .	49
6-3. Probabilidad de coincidencia (X4) dado el cumplimiento de los protocolos iniciales (X1), presencia de infectólogo (X2) y valoración de infectólogo (X3) conjuntamente.	49
6-4. Probabilidad de que se valide la sospecha del cuadro de sepsis o meningitis con la prueba diagnóstica.	51
6-5. Probabilidad condicional de ocurrencia de cada resultado clínico del paciente (D_j), para $j = 1, 2, 3, 4$, dado el grupo de tratamiento.	53
6-6. Probabilidad condicional de que el paciente mejore o no, dado el hecho de si el médico realizó algún cambio de decisión en el tratamiento del paciente. . .	55
6-7. Probabilidad predictiva de cada cambio de decisión Y_j , para $j = 10, 12, 13, 14$, dado el grupo de tratamiento.	57
6-8. Estimación del tiempo de hospitalización.	59
6-9. Estimación del tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). . .	61
6-10. Estimación del tiempo de duración del manejo terapéutico dirigido.	62

1. Introducción

La selección de una terapia antibiótica adecuada para un paciente con presencia de infección grave (del torrente sanguíneo y SNC), representa uno de los momentos más importantes en su tratamiento. Las infecciones como las del torrente sanguíneo, están asociadas a riesgos de morbilidad y mortalidad, manifestando duraciones de las estancias (LOS) significativamente mayores (Timbrook et al., 2017). En el sistema de atención clínica, la recepción del paciente le exige al médico seleccionar una terapia antibiótica empírica, la cual está condicionada por los síntomas que presenta el paciente en este momento inicial.

Una vez se ha efectuado una prueba para detectar el microorganismo o patógeno responsable de la infección, ya sea la prueba PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR, el médico encargado contrasta los resultados obtenidos con la terapia empírica asignada. Este momento es crucial, debido a que el médico dará cuenta de la pertinencia y toma decisión clínica adecuada o no. Es por ello por lo que surgen los cambios de decisión clínica, dado que, al evaluar la terapia antibiótica empírica posterior a conocer las pruebas diagnósticas (Cultivos y prueba de PCR multiplex), el médico debe determinar si ella debe ser ajustada, ya sea realizando un escalamiento, desescalamiento, suspensión del antibiótico, o bien, no realizar ningún cambio y continuar con la terapia antibiótica propuesta inicialmente (Márquez et al., 2008).

Para este trabajo de grado se desarrolló una metodología estadística para estimar la probabilidad condicional, de que el médico asuma un cambio de decisión clínica luego de conocer el resultado de la prueba de detección, y contrastarlo con el tratamiento antibiótico empírico que asignó al paciente. Para la construcción de dicha metodología se emplearon métodos de inferencia bayesiana, los cuales permiten ajustar una distribución de probabilidad que articule el conocimiento previo sobre el comportamiento de la probabilidad a estimar, con la información que brinda la muestra, permitiendo generar un análisis estadístico práctico para este contexto clínico. Los resultados obtenidos hacen un aporte a la mejora de los mecanismos de selección de la terapia antibiótica, reduciendo implicaciones negativas como el deterioro del estado de salud del paciente, la reducción de tiempos de estancia hospitalaria, reducción de costos de tratamiento, disminución de resistencia bacteriana, entre otras.

Se contempla como fuente de información, la base secundaria recolectada en el estudio de Coll (2021), cuya población objetivo se constituyó por pacientes adultos y niños de ambos

sexos con infecciones graves del torrente sanguíneo y SNC. La muestra se conformó por 241 pacientes 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, a los cuales se les registró el resultado de la prueba de detección (PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR), y se identificó cuál fue el patógeno causante de su cuadro infeccioso.

En la sección 2 de este trabajo se delimita el planteamiento del problema, tanto contextual como estadístico, en donde se enmarca la importancia de desarrollar una metodología estadística para valorar los cambios de decisión clínica, una vez se han obtenido los resultados de la prueba de detección implementada, teniendo en cuenta determinadas características del tratamiento empírico asignado por el médico o clínico, tales como el cumplimiento de protocolos internacionales, si el tratamiento cuenta con presencia y valoración de un infectólogo, así como el hecho de que el tratamiento coincida o no con el resultado de la prueba de detección (PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR). En esta sección se presentan también los objetivos del estudio.

En la sección 3 se indican los antecedentes contextuales y estadísticos de este estudio, mientras que, en la sección 4, se presenta el marco teórico que soporta el análisis desarrollado posteriormente, y en la sección 5 se indica la metodología, en donde se describen los modelos estadísticos construidos para representar la información clínica en modelos de probabilidad. En este aspecto se contempló el uso de la inferencia bayesiana como herramienta principal de análisis, dado que, al realizar la conformación de los posibles grupos de tratamiento que pueden asignarse al paciente, la cantidad de individuos que recibieron cada esquema puede ser reducido (incluso de un solo individuo). Por ende, a través de la regla de Bayes se encuentra un método para amplificar la información por medio de probabilidades, de tal forma que se obtengan resultados valiosos pese a esa limitación.

En la sección 6 se presenta el análisis y los resultados obtenidos al implementar la metodología establecida. Dicho análisis se dividió de forma general en tres partes: El análisis bayesiano de las coincidencias de las pruebas de laboratorio con el tratamiento empírico y sospecha de cuadro infeccioso, el análisis bayesiano de la probabilidad de resultado clínico del paciente y de cambio de decisión en el tratamiento, y el análisis estadístico de los tiempos de hospitalización, hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de terapia antibiótica dirigida. Finalmente, en la sección 7 se presentan las conclusiones y recomendaciones.

2. Planteamiento del problema

2.1. Planteamiento del problema

2.1.1. Problema contextual

La selección de una terapia antibiótica adecuada para un paciente con presencia de infección grave (del torrente sanguíneo y SNC), representa uno de los momentos más importantes en su tratamiento. En el sistema de atención clínica, la recepción del paciente le exige al médico seleccionar una terapia antibiótica empírica, la cual está sujeta a los síntomas que presenta el paciente en este momento inicial. Una vez se ha efectuado una prueba para detectar el microorganismo o patógeno responsable de la infección, ya sea la prueba PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR, el médico encargado contrasta los resultados obtenidos con la terapia empírica asignada. Este momento es crucial, debido a que el médico dará cuenta de la pertinencia de la terapia. Es por ello por lo que surgen los cambios de decisión clínica, dado que, al evaluar la terapia antibiótica empírica posterior a conocer el resultado de las pruebas diagnósticas (PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR), el médico debe determinar si ella debe ser ajustada, ya sea realizando un escalamiento, desescalamiento, suspensión del antibiótico, o bien, no realizar ningún cambio y continuar con la terapia antibiótica propuesta inicialmente.

Dentro del diagnóstico que debe efectuar el médico sobre la posible infección que afecta al paciente, la evaluación de sus síntomas cobra relevancia, y el método que se utiliza en el proceso de detección de la infección. Cuastumal et al. [2020] explica que “la técnica del PCR multiplex (Film Array) es un sistema de amplificación, detección y análisis del material genérico de una variedad de microorganismos con certificación de la Food and Drug Administration (FDA), la cual brinda resultados entre 1 y 2 horas”. (p.70). En este sentido, como afirma Coll [2021], las tecnologías de detección de patógenos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) multiplex, permiten detectar los patógenos con mayor velocidad y dirigida a targets; lo anterior, podría prevenir eventos adversos relacionados con el suministro de antibióticos, que podrían no ser adecuados dentro del tratamiento del paciente, debido a que permite brindar un panorama más preciso al médico o clínico sobre el estado infeccioso del paciente, de tal forma que pueda asumir criterios más sólidos al momento de tomar decisiones. Además, el diagnóstico temprano del cuadro infeccioso para determinar la cobertura antibiótica adecuada puede prevenir situaciones como el desarrollo

de resistencias microbianas (Cuastumal et al., 2020)

Existe un procedimiento alternativo al PCR (análisis de Hemocultivo y cultivo en LCR), los cuales tienen un costo de implementación mucho menor a la PCR multiplex, pero el tiempo de crecimiento de los patógenos es mucho mayor para obtener resultados definitivos. Por ejemplo, para el diagnóstico de la septicemia, la metodología estándar para su confirmación es la realización de hemocultivo, el cual puede necesitar un mínimo de 48 a 72 horas para brindar un resultado del microorganismo responsable y su sensibilidad a antibióticos (Marco, 2017). Esta incertidumbre en los resultados de los cultivos puede generar implicaciones negativas en el tratamiento y pronóstico del paciente, dado que se requiere una selección oportuna de antibióticos, y no necesariamente la ruta de tratamiento asignada por el médico, antes de recibir los resultados de las pruebas, sea la más adecuada para el estado del paciente.

2.1.2. Problema estadístico

Desde el panorama estadístico, surge la necesidad de desarrollar una metodología estadística para valorar los cambios de decisión clínica, una vez se han obtenido los resultados de la prueba de detección implementada (PCR multiplex en muestra de Hemocultivo o LCR), teniendo en cuenta determinadas características del tratamiento empírico asignado por el médico o clínico, tales como el cumplimiento de protocolos internacionales, si el tratamiento cuenta con presencia y valoración de un infectólogo, así como el hecho de que el esquema terapéutico aplicado sea el adecuado para el patógeno identificado a través de la prueba de detección en laboratorio.

Para este panorama son relevantes las estimaciones de dos probabilidades específicas. La primera es la probabilidad de que, dado cierto grupo de tratamiento (obtenido por las distintas combinaciones de las características mencionadas), el resultado de la prueba de laboratorio coincida con el tratamiento antibiótico asignado empíricamente; y la segunda, es la probabilidad de que, la sospecha que tiene el médico *a priori* sobre la posible infección que afecta al paciente (Sepsis o Meningitis), sea confirmada por el resultado de la prueba de detección implementada. Este resultado permite valorar el conocimiento que el médico maneja *a priori* sobre las manifestaciones sintomatológicas de las infecciones severas, en comparación con la prueba de laboratorio.

Por otro lado, conocer las implicaciones que a posterior pueden surgir al realizar cambios de decisión clínica en el tratamiento, constituye información importante que puede utilizar el médico para favorecer la probabilidad de mejora del paciente, y la reducción de tiempos de hospitalización, hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y terapia antibiótica dirigida.

El problema para construir la metodología estadística que cuantifique las probabilidades deseadas, está en que la estimación de las probabilidades condicionales desde el punto de vista clásico, tiene la limitación de no contar con una muestra lo suficientemente grande para soportar la aproximación frecuentista de frecuencia relativa - límite, y la inclusión de los individuos en la muestra no consideró ningún método de aleatorización, pues no fueron reclutados con fines de investigación sino dentro de la actividad clínica normal del hospital. Esta falta de aleatorización sumada a una cantidad "pequeña" de observaciones, hace que el supuesto de permutabilidad en las observaciones sea más adecuado para el proceso inferencial, que el supuesto de observaciones independientes e idénticamente distribuidas. Para lo cual, el uso de métodos de inferencia bayesiana permite subsanar este problema y brindar alternativas para generar estimaciones e inferencias de las probabilidades condicionales deseadas.

2.2. Justificación

Como indica Timbrook et al. [2017] las infecciones como las del torrente sanguíneo, están asociadas a riesgos de morbilidad y mortalidad, manifestando duraciones de las estancias (LOS) significativamente mayores. Con respecto a ello, las infecciones del torrente sanguíneo como las asociadas al catéter venoso central (ITS/CVC), pueden generar un aumento cercano a los 20 días de hospitalización adicional por paciente afectado y un costo agregado de 7.000 USD por paciente, siendo un valor similar al reportado en literatura científica (de 3.600 a 40.000 USD por evento de bacteriemia) (Fica & Vergara, 2015).

De acuerdo con Timbrook et al. [2017] es primordial tener una selección adecuada de los antibióticos que serán administrados, dado que, si se realiza de forma tardía, los riesgos que conllevan las infecciones como las del torrente sanguíneo pueden incrementarse. Uno de dichos riesgos es la elevada morbimortalidad que se observa en cuadros clínicos severos como los de septicemia con shock, en donde la septicemia se consolida como una de las causas más importantes en pacientes hospitalizados (Marco, 2017). Es por ello por lo que, como ilustra Marco [2017], el diagnóstico microbiológico precoz de una infección del sistema circulatorio, generado por bacterias (bacteriemia), hongos (fungemia) o virus (viremia) debe ser prioridad en un laboratorio de microbiología.

La dosis que es suministrada también juega un rol importante en el tratamiento del paciente. En este sentido, las decisiones que toman los médicos frente al tratamiento asignado por el paciente pueden desencadenar diferentes resultados como la mejoría de él, lo cual trae implicaciones como la reducción de tiempo de estancia hospitalaria, reducción en el tiempo de tratamiento molecular, reducción de costos en cuestión de recursos, entre otros beneficios. Sin embargo, si las decisiones adoptadas no son favorables para el estado de salud del paciente, se pueden presentar implicaciones negativas, no solamente para el paciente como tal,

sino para el establecimiento donde recibe su tratamiento, y el proveedor de los recursos para costear los procedimientos que requiere.

Desarrollar una metodología estadística que permita evaluar los cambios de decisión clínica con respecto a la terapia antibiótica, nos permite reconocer varios aspectos relacionados con la misma, que permitan construir una ruta de tratamiento más efectiva para infecciones severas. La ruta de tratamiento no solo se compone por la asignación de una terapia antibiótica empírica, sino que también involucra el método de detección de la infección posterior, en donde participa la prueba PCR multiplex y el análisis de cultivos como el hemocultivo y el Cultivo en LCR. Estas pruebas vislumbran el panorama del estado del paciente, lo cual puede conllevar a un cambio de decisión clínica en la terapia asignada. Evaluar si dichos cambios fueron oportunos bajo el marco de selección inicial, genera un contraste muy importante dentro del proceso de tratamiento médico, dado que evidencia si determinada selección empírica antibiótica, y la selección luego de obtener los resultados de la prueba, fueron coherentes entre sí, o bien, si tuvieron discrepancias; lo cual a su vez se relaciona con el estado del paciente al finalizar el tratamiento.

Sin embargo, para construir la metodología estadística que permita cuantificar el efecto de los cambios de decisión clínica en la terapia antibiótica del paciente, la inferencia bayesiana se constituye como el método analítico más adecuado, dado que, la estimación de las probabilidades condicionales desde el punto de vista clásico, tiene la limitación de no contar con una muestra lo suficientemente grande para soportar la aproximación frecuentista de frecuencia relativa - límite, y la inclusión de los individuos en la muestra no consideró ningún método de aleatorización, pues no fueron reclutados con fines de investigación sino dentro de la actividad clínica normal del hospital. Esta falta de aleatorización sumada a una cantidad "pequeña" de observaciones, hace que el supuesto de permutabilidad en las observaciones sea más adecuado para el proceso inferencial, que el supuesto de observaciones independientes e idénticamente distribuidas.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Desarrollar una metodología estadística para estudiar los cambios de decisión clínica en la selección de la terapia antibiótica en pacientes con infecciones severas, considerando su evolución clínica y desenlace.

2.3.2. Objetivos específicos

1. Estimar la probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba de detección de la infección severa y el tratamiento antibiótico empírico asignado por el médico.
2. Estimar la probabilidad de mejora del estado de salud del paciente con el tratamiento empírico asignado y la probabilidad de que el médico le efectúe un cambio de decisión terapéutica.
3. Estimar el tiempo de hospitalización, estancia en UCI y de terapia antibiótica dirigida, para las rutas de tratamiento empírico asignadas.

3. Antecedentes

En la selección de antecedentes se consideran los antecedentes contextuales y estadísticos. En el primer grupo, se presentan tesis desarrolladas previamente, que constituyen una investigación del impacto que tienen las pruebas diagnósticas en la selección de antibióticos para un tratamiento específico. En el segundo grupo, se presentan trabajos de grado que hayan utilizado alguna técnica estadística específica como modelos binarios, árboles de decisión y redes bayesianas, con el fin de realizar clasificaciones de individuos, o bien, modelar posibles decisiones en tratamientos.

3.0.1. Antecedentes contextuales

El primer antecedente contextual, se constituye como el antecedente principal del presente proyecto de grado y corresponde a la tesis de maestría realizada por **Coll [2021]**, para optar por el título de Mg. en Epidemiología en la Universidad del Valle. Dicho trabajo se deriva de un proyecto realizado en el Hospital Universitario del Valle, en donde 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. El objetivo general de la tesis de Coll consiste en evaluar el impacto de pruebas moleculares de detección multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) y del torrente sanguíneo, en un hospital de alta complejidad en Cali Colombia, 2018-2019.

Coll [2021] describe los patrones de prescripción en términos del cambio o no cambio del tratamiento, en donde dichos cambios se caracterizaron como sigue:

- 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 con el mismo tratamiento empírico propuesto desde el inicio del antibiótico.

A través de dicho estudio, Coll [2021] concluyó, en primer lugar, que el impacto de las pruebas moleculares de detección multiplex en el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del SNC y del torrente sanguíneo, por sí sola no se asocia con un cambio significativo de la decisión clínica. En segundo lugar, obtuvo que los patrones de prescripción antibiótica en cuanto al cambio de decisión clínica no se asociaron de forma significativa con el tipo de prueba diagnóstica. En tercer lugar, obtuvo que existe diferencia de tiempo entre las pruebas de PCR y las pruebas convencionales. Finalmente obtuvo que, el cambio de decisión clínica frente a la terapia antibiótica no estuvo asociado con el uso de la PCR multiplex; sino que fue asociada con el no inicio de terapia antibiótica o cuando la terapia empírica inicial fue inadecuada.

El segundo antecedente contextual corresponde a la tesis de **Chávarry [2019]**, desarrollada para optar por el título de profesional de químico farmacéutico, en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Dicho trabajo plantea como una problemática que, el establecimiento de la terapia antibiótica para los pacientes que se encuentran en UCI resulta trascendental en el manejo de la neumonía intrahospitalaria (NIH) y asociada a ventilador (NAV) en pacientes críticos, al punto que la terapia antibiótica empírica inicial adecuada se relaciona con mejor evolución, disminución de morbilidad-mortalidad, prevención de aparición de resistencia y disminución de estancia hospitalaria; y se necesitan estudios relacionados a este tema para contribuir a la mejora de estos aspectos en las UCI. El objetivo general de su tesis consiste en determinar la efectividad de la terapia antibiótica empírica para pacientes con NIH y NAV en la UCI. Es un estudio observacional, descriptivo, prospectivo en el cual se procedió a identificar pacientes que ingresaron a UCI cumpliendo los criterios de inclusión, en donde deben presentar NIH/NAV y cuenten con tratamiento antibiótico empírico iniciado por el servicio de UCIG, en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional PNP.

Chávarry [2019] concluye en su tesis, en primera lugar, que la terapia antibiótica empírica fue efectiva en 63.64 % en los pacientes. En donde, específicamente, la efectividad de pacientes con NIH fue 58.33 %, mientras que la efectividad de los pacientes con NAV fue 70.00 %. Similarmente, obtuvo que la terapia empírica de novo fue efectiva en 50 % de los pacientes que la recibieron, mientras que, la terapia empírica de rotación fue efectiva en 68.75 % de los pacientes que la recibieron.

3.0.2. Antecedentes estadísticos

Con respecto a los antecedentes estadísticos, se realizó la selección de tesis o trabajos de grado que tuviesen como método o técnica de análisis, el uso del modelo logístico binario y métodos de inferencia bayesiana.

- **Árboles de decisión o redes bayesianas:** Se considera la tesis de **Franco and León [2015]**, la cual busca que a partir de los árboles de decisión se logre dar un

tratamiento adecuado para pacientes que sufren fibrosis quística. La fibrosis quística es una enfermedad crónica que puede atacar a todos los órganos del cuerpo, pero se manifiesta más seguido en el sistema respiratorio y digestivo, haciendo que un paciente con fibrosis quística muestre diferentes síntomas; consiguiendo que su tratamiento sea algo muy complejo de dictaminar para un médico, provocando la imprecisión de este. Además se le suma, que no existen herramientas computacionales que apoyen al médico, para que formule los tratamientos adecuados dependiendo de la manifestación de los síntomas.

El objetivo general del estudio de Franco and León [2015] es desarrollar un prototipo de un sistema experto, usando árboles de decisión, haciendo uso del algoritmo c4.5 y la minería de datos, para hacer la formulación de un tratamiento adecuado a la fibrosis quística. Considerando algunos objetivos específicos tales como identificar los síntomas y tratamientos de la fibrosis quística que son dependientes de la enfermedad. Además de modelar el árbol de decisión para la formulación de tratamientos de la fibrosis quística a partir los síntomas manifestados; desarrollar el prototipo de la herramienta a partir del modelo de árbol de decisión para la formulación de tratamientos de la fibrosis quística.

Franco and León [2015] identificaron cinco tipos de tratamientos y construyeron cinco árboles de decisión con diferentes combinaciones. La estructura del árbol viene dada por la cantidad de datos utilizados en la muestra. Los autores demostraron que la herramienta computacional que utilizaron produjo predicciones más precisas que los cálculos manuales y proporcionó más potencia a cada estructura del árbol de decisión

- **Modelo de regresión binario:** La tesis desarrollada por Díaz [2016], brinda un estudio acerca de la obesidad en México, a través de diversas variables como ingreso, edad, región (rural o urbana), género, escolaridad, afiliación y región del país; en donde se utiliza un análisis de regresión logística para medir los impactos de cada variable en la variable de respuesta (medida con 1 y 0 en caso de existir o no obesidad respectivamente). El modelo regresión logística binaria tiene como objetivo principal analizar el problema de la obesidad a través de las variables descritas para determinar cuáles de ellas son las favorecen una mayor proporción a la aparición de obesidad en el individuo, todo esto para poder identificar y mitigar el problema a través de programas sociales que se enfoquen en las variables con mayor dependencia.

La tesis de Diaz concluye que la obesidad en las mujeres es mayor en un 30% y que el grupo de edad con mayor índice de obesidad es entre los 30 y los 50 años de edad. Se encontró una prevalencia de obesidad de 34% para el conjunto de la población. Además, concluyen que la edad, el área rural o urbana y el nivel socio económico, son

factores que incrementan la probabilidad de padecer obesidad. Para el caso del sexo se observa que los hombres (marcados como 1) disminuyen la probabilidad de padecer obesidad.

- **Probabilidades predictivas de Bayes:** Con respecto al uso de probabilidades predictivas de Bayes, se contemplan tres estudios: En primer lugar, la investigación realizada por Tovar et al. [2022], en la cual identificaron un conjunto de características asociadas al hecho de que un migrante colombiano retornado se convierta en un emprendedor. El análisis se realizó con los datos recogidos en la encuesta Global Entrepreneurship Monitor (GEM) cuyo formulario fue modificado en el año 2012 (solo por ese año) con un conjunto de preguntas sobre emprendimiento a personas que habían retornado al país después de vivir fuera cierto tiempo. Se realizó la comparación entre las probabilidades de emprendimiento en dos regiones del país, Bogotá la capital, área de mayor desarrollo económico y financiero ($n = 204$) y los departamentos de la Costa Caribe Colombiana, área de menor desarrollo industrial y mayor fortaleza turística ($n = 203$).

Los resultados de Tovar et al. [2022] fueron obtenidos utilizando métodos propios del paradigma Bayesiano de la estadística. Se consideraron nueve distribuciones previas informativas construidas a partir de los datos observados (Empirical Bayes Methods) y se utilizó el factor de Bayes como criterio para seleccionar el modelo con mejor ajuste a los datos. De acuerdo con los resultados, los factores que afectan la probabilidad de que un migrante retornado sea emprendedor difieren entre regiones y están relacionados con la autoconfianza del individuo y su capacidad de prepararse para su inclusión en el sector productivo del país.

En segundo lugar, se considera la investigación realizada por Hoyos et al. [2021], cuyo objetivo fue establecer el nivel de adherencia de un grupo de mujeres trans colombianas a las medidas de prevención ante el SARS-CoV-2. Para esto se utilizaron probabilidades predictivas de Bayes como indicador de riesgo de no adherencia. El diseño del estudio fue transversal correlacional descriptivo de una sola etapa. Se administró un cuestionario en línea anónimo a 100 mujeres trans de Colombia. Los resultados fueron obtenidos utilizando métodos estadísticos tanto frecuentistas como bayesianos (a priori- a posteriori). Los resultados de Hoyos et al. [2021] indican que cerca de las tres cuartas partes de las mujeres participantes reportaron un alto nivel de adherencia a las conductas preventivas. Los factores asociados fueron sentirse capaz de implementar las acciones de prevención y creer en la eficacia de ellas, para evitar contagiar a otros, los conflictos con otras personas y problemas legales.

En tercer lugar, se considera la tesis de maestría elaborada por Marín [2022], como

requisito parcial para obtener el título de magíster en epidemiología en la Universidad del Valle. El objetivo de su investigación fue evaluar el comportamiento hemodinámico de los pacientes sometidos a recambio plasmático usando dos concentraciones diferentes de solución de sustitución en tres instituciones de salud de la ciudad de Cali.

La investigación de Marín [2022] fue un estudio de cohorte retrospectiva, en donde se analizó la información de una base de datos construida con los registros de los pacientes a los que se les realizó aféresis terapéutica con membrana en tres clínicas de la ciudad de Cali. Cada paciente fue sometido a un determinado número de sesiones de aféresis definido por su médico tratante quien además fue libre de estimar el volumen plasmático a remover en cada sesión, así como la composición del líquido de reemplazo a utilizar.

Marín [2022] calculó el riesgo de hipotensión que puede tener un paciente con cada grupo de tratamiento, dado por las distintas composiciones del líquido de reemplazo que puede utilizar el médico tratante en el procedimiento de aféresis. Para cuantificar el riesgo de hipotensión se utilizaron probabilidades predictivas de Bayes, las cuales sirven como indicadores de dicho riesgo. Al evaluar ese riesgo, una de sus conclusiones fue que, el riesgo de que se presente hipotensión está entre el 15 % con el uso de albúmina al 3 % más lactato de Ringer y un 27 % para el uso de albúmina al 5 % más plasma fresco congelado. El reemplazo con albúmina al 5 % y con plasma se asocia con un riesgo de hipotensión del 17 %.

4. Marco teórico

4.1. Marco teórico conceptual

4.1.1. Tratamiento antibiótico empírico

Un tratamiento empírico puede ser definido como el tratamiento inicial que se asigna al paciente de forma empírica y basándose en el modelo de infección y los patógenos claves asociados a éste. Algunas de las causas del fracaso terapéutico son los errores en el diagnóstico del foco a tratar, los cuales pueden ocurrir por su desconocimiento. Otro error es dirigir la cobertura antimicrobiana exclusivamente al patógeno principal del modelo de infección diagnosticado, sin contemplar la gravedad y los factores de riesgo individuales para la infección por patógenos multirresistentes (MR) o incluso por microorganismos menos habituales. Por ello, una recomendación para evitar el tratamiento inapropiado sería realizar un adecuado diagnóstico del foco infeccioso, conocer los microorganismos más prevalentemente asociados a éste, valorar la posibilidad de infección por microorganismos menos habituales o MR, considerando el perfil del paciente y la gravedad del proceso, y por último conocer el patrón de resistencias locales. (García et al., 2017).

El uso empírico de antibióticos se considera uno de los aspectos importantes del tratamiento de algunas infecciones graves, dado el impacto relevante que su uso tiene sobre la reducción de la morbilidad y mortalidad. Es fundamental que el alcance del tratamiento antibiótico sea lo suficientemente amplio para cubrir todos los patógenos que pueden causar infección, considerando el foco de infección y otros aspectos como el patrón de infección y la resistencia local, régimen empírico establecido en el hospital y características específicas del paciente (como presencia de alergias, exposición previa a antibióticos o existencia de disfunción orgánica) (Pérez et al., 2015).

Un tratamiento antibiótico adecuado corresponde a un tratamiento agresivo contra el patógeno que causa la infección. El tratamiento apropiado se refiere no solo a su idoneidad, sino también a la dosis, la duración y la vía de administración correctas, de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento actuales. Hay estudios que han demostrado que el uso de antimicrobianos es inadecuado en el 50 % de los casos (Apisarnthanarak et al., 2006 como se citó en García et al., 2017). Este aspecto es relevante porque dicha escasez de medicamentos se correlaciona con un peor pronóstico en pacientes con infecciones, estancias hospitalarias

más prolongadas, mayores costos económicos y mayores hospitalizaciones para cuidados intensivos, aislamiento (UCI) y selección de muchos microorganismos resistentes. (Suberviola et al.(2015) & González-Del Castillo et al.(2015) como se citaron en García et al., 2017).

Una **antibioterapia adecuada** puede definirse como un esquema de terapia con actividad comprobada in vitro contra el microorganismo causante. Al elegir un tratamiento, se deben considerar algunos factores importantes, tales como la eficacia clínica, efectos secundarios, costos y facilidad de adhesión. De esta manera, un tratamiento antimicrobiano se considera óptimo cuando es adecuado en términos de las recomendaciones actuales, correcta dosificación, además de la duración y selección del tratamiento. Otra manera alterna de definirlo corresponde a que, una terapia antibiótica se considera adecuada, si garantiza la cobertura antibiótica contra los patógenos, detectados por medio de la prueba PCR o cultivo. (Coll, 2021).

En general, una ruta que se utiliza para la asignación de un tratamiento es la mostrada en la Figura 4-1, la cual describe el momento desde que se le realiza la prueba diagnóstica al paciente, hasta que se obtiene el resultado.

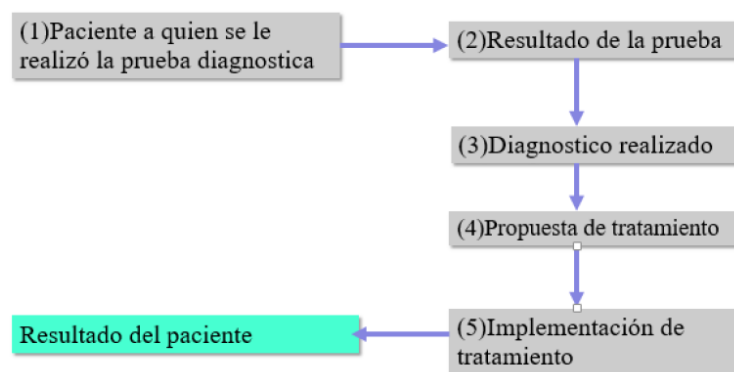


Figura 4-1.: Adaptación realizada en Coll [2021] de Ferrante di Ruffano et al. [2012]

4.1.2. Cambio de decisión clínica

A partir de la Figura 4-2 y Figura 4-3, se puede describir el concepto de cambio de decisión clínica. Inicialmente, el clínico seleccionó una terapia antibiótica empírica, de acuerdo con la presentación de cierta sintomatología por parte del paciente. Luego de recibir el resultado de la prueba PCR multiplex (para pacientes considerados como expuestos) y pruebas convencionales (pacientes no expuestos), surge el cuestionamiento sobre si es necesario realizar algún cambio en la terapia antibiótica empírica. De esta manera, se define como **cambio de decisión clínica**, al cambio efectuado por parte del clínico, de la terapia antibiótica empírica asignada, luego de conocer el resultado de la prueba PCR o convencional según sea

el caso. Coll [2021] delimitó los cambios de decisión en cuatro casos:

- Suspensión de terapia empírica: Retiró de antibióticos luego de conocer el resultado de la prueba PCR multiplex o convencional.
- Desescalamiento de terapia empírica: Cobertura reducida para soportar solo al organismo aislado, luego de conocer el resultado de la prueba PCR multiplex o convencional.
- Cambio de terapia empírica: Utilizar otro u otros antibióticos distintos a los asignados inicialmente, luego de conocer el resultado de la prueba PCR multiplex o convencional.
- No cambio: No realizar ningún cambio en el tratamiento empírico asignado inicialmente.

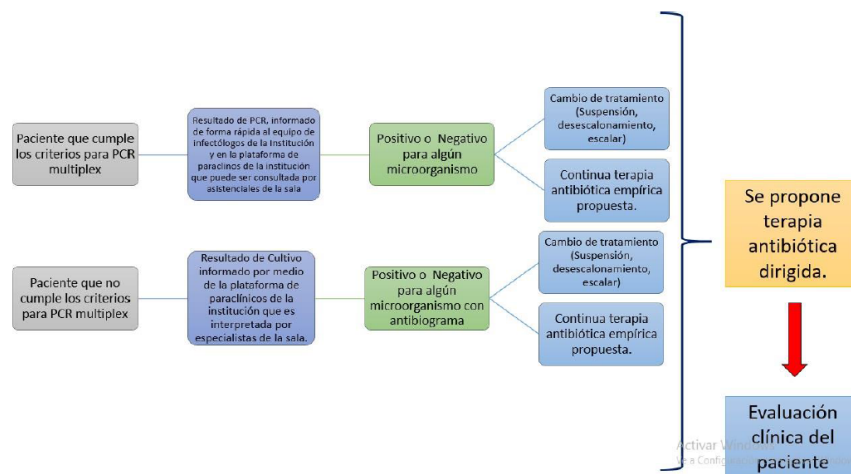


Figura 4-2.: Adaptación realizada en Coll [2021] de Ferrante di Ruffano et al. [2012]

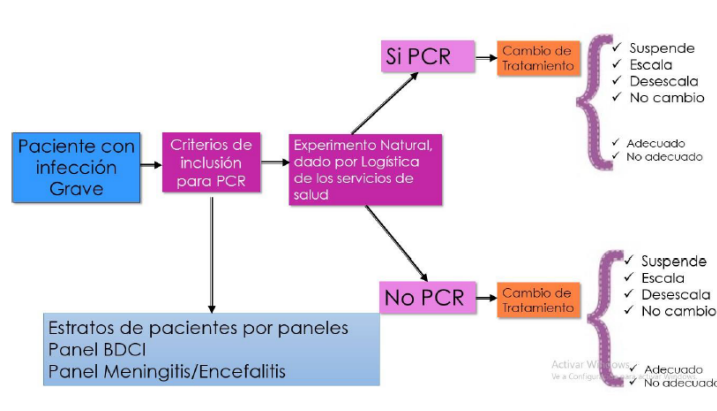


Figura 4-3.: Tomado de Coll [2021]

De acuerdo con Pérez et al. [2015], los cambios en la terapia antibiótica se consideran justificados en los siguientes casos:

- Si se efectúa un cambio del antibiótico empírico seleccionado, dado que no era el más adecuado (por falta de cobertura por incompatibilidad de espectros antibióticos, por falta de penetración de los antibióticos o por deterioro del estado del paciente, entre otros factores).
- Para introducir un tratamiento antibacteriano dirigido para reducir el espectro, por medio de una desescalada de antibióticos, después de recibir los resultados del antibiograma.
- Cuando se cambió el tratamiento por la situación clínica del paciente, sin embargo, no se dispuso de la susceptibilidad al fármaco (si hubo mejoría o deterioro clínico).

4.1.3. Prueba PCR y pruebas convencionales

Es necesario precisar a qué se hace referencia con pruebas PCR multiplex y pruebas convencionales, para comprender el esquema ilustrado en la Figura 4-3. La PCR multiplex se constituye como una tecnología de biología molecular que tiene como mecanismo amplificar una o múltiples copias de ADN, generando miles o millones de copias de una secuencia particular. (Henegariu et al., 1997), (Markoulatos et al., 2002).

Cuastumal et al. [2020] define la técnica del PCR multiplex (Film Array) como un “sistema de amplificación, detección y análisis del material genérico de una variedad de microorganismos con certificación de la Food and Drug Administration (FDA), la cual brinda resultados entre 1 y 2 horas”. Dicha técnica se diseñó para detectar 24 patógenos y 3 genes de resistencia del torrente sanguíneo. Uno de sus usos más importantes radica en la detección e identificación de microorganismos. Por otro lado, las pruebas convencionales pueden asumirse como aquellas que, con el objetivo de identificar o detectar microorganismos, hacen uso de cultivos u alguna técnica de aislamiento del microorganismo, con el fin de realizar un seguimiento de su crecimiento. (Coll, 2021).

4.1.4. Evolución clínica y desenlace del paciente

Se considera como **infección grave**, aquellas infecciones que tienen un impacto severo en el estado de salud del paciente, de tal manera que necesitan ser tratadas prontamente (en menos de 24 horas). Dicho esto, se define la evolución clínica del paciente y su desenlace, como el resultado que se obtuvo posterior al cuadro de tratamiento asignado por el clínico, clasificada por Coll [2021] en cuatro categorías: Mejoría, empeoramiento, igual condición y Mortalidad.

4.1.5. Tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente.

En el manejo terapéutico del paciente, existen dos momentos cruciales. El primer momento ocurre antes de conocer el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), con respecto a la detección del patógeno responsable del cuadro infeccioso del paciente, en el cual el médico asigna un tratamiento antibiótico empírico al paciente, de acuerdo a la sintomatología que presenta. El segundo momento ocurre cuando el médico conoce el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), en donde asigna un tratamiento antibiótico con base a la información obtenida. Este segundo momento se denomina **tratamiento antibiótico dirigido**, o bien, **manejo terapéutico dirigido**. (Coll, 2021).

Con respecto a la estancia hospitalaria del paciente, Coll [2021] define tres tiempos de suma importancia:

- **Días de hospitalización:** Tiempo transcurrido desde que el individuo ingresa a la institución de salud, hasta que es dado de alta por el médico tratante.
- **Tiempo de estancia en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI):** Tiempo transcurrido desde que el individuo es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debido a la complejidad de su estado de salud, hasta que egresa de la misma, bien sea porque puede ser pasado a una sala o porque muere. Este tiempo es menor o igual al tiempo de hospitalización definido anteriormente.
- **Tiempo de terapia antibiótica dirigida:** Tiempo que transcurre entre el momento en que el paciente comienza a tomar una terapia con medicamentos para manejo de su condición de salud, y el momento en que el médico tratante llega a la conclusión de que no es necesario administrar más medicamentos. Mientras se aplica la terapia, el paciente puede ir o no a la UCI, así que este tiempo puede ser mayor o igual al tiempo en UCI pero menor que el tiempo de hospitalización.

4.2. Marco teórico estadístico

4.2.1. Modelo Logit

Como indica Medina [2003], los modelos de elección discreta establecen una ruta para modelar variables cualitativas por medio de técnicas de variables discretas, en donde se requiere codificar previamente los posibles resultados de las variables. De esta manera, puede esquematizarse la clasificación de estos modelos, como se presenta en la Figura 4-4. De esta manera, se detalla que, de acuerdo con el número de categorías que asume la variable de respuesta (número de alternativas), un modelo de elección discreta se puede clasificar como un modelo respuesta dicotómica o respuesta múltiple, y así mismo, de acuerdo al tipo de

alternativas y demás aspectos complementarios, se tienen distintos modelos plausibles para ser utilizados.

Cuadro III.1. Clasificación de los modelos de elección discreta

Nº de alternativas	Tipo de alternativas	Tipo de función	El regresor se refiere a:	
			Características (de los individuos)	Atributos (de las alternativas)
Modelos de respuesta dicotómica (2 alternativas)	Complementarias	Lineal	Modelo de Probabilidad Lineal Truncado	
		Logística	Modelo Logit	
		Normal tipificada	Modelo Probit	
Modelos de respuesta múltiple (más de 2 alternativas)	No ordenadas	Logística	Logit Multinomial - Logit Anidado - Logit Mixto	Logit Condicional - Logit Anidado - Logit Mixto
		Normal tipificada	Probit Multinomial Probit Multivariante	Probit Condicional Probit Multivariante
	Ordenadas	Logística	Logit Ordenado	
		Normal tipificada	Probit Ordenado	

Figura 4-4.: Tomado de Medina [2003] (pp. 184)

De forma general, Montgomery et al. [2006] explica que, cuando se plantea un problema de regresión, en donde se contempla una variable de respuesta binaria, la cual categoriza la variable de respuesta cualitativa a un evento con dos valores posibles: 0 y 1, se plantea un modelo de la forma:

$$y_i = x'_i\beta + \epsilon_i$$

En el modelo se considera $x'_i = [1, x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ik}]$, $\beta' = [\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k]$, y la variable de respuesta y con dos categorías posibles 0 o 1, con distribución de probabilidad Bernoulli, tal que $P(y_i = 1) = \pi_i$ y $P(y_i = 0) = 1 - \pi_i$. Este caso esquematizado, podría denominarse un modelo de regresión binario simple o modelo de respuesta dicotómica.

De acuerdo con Ibarra and Michalus [2010], si se considera el vector $X = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ de variables independientes, la probabilidad de ocurrencia del evento de interés corresponde a una probabilidad condicional, expresada como:

$$P(y = 1|X) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_i X}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_i X}}$$

Donde β_0 corresponde al término independiente y $\beta_i X$ es la combinación lineal de las variables independientes. Al plantear el cociente $\frac{P}{1-P}$ y emplear la transformación Logit (aplicar logaritmo natural), se obtiene la expresión:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_i X \quad (4-1)$$

La expresión 4-1 evidencia que la transformación Logit es lineal en los parámetros del modelo.

4.2.2. Inferencia bayesiana

Probabilidad condicional y regla de la multiplicación

Infante et al. [2010] expresa que, dados dos eventos A y B , la probabilidad condicional viene dada por:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Infante et al. [2010] indica que, si se conoce que $P(A \cap B) = P(A)P(B|A)$, se cumple que:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

En donde:

- $P(A)$ es la probabilidad a priori.
- $P(A|B)$ es la probabilidad a posteriori.
- $P(B|A)$ se puede pensar como la verosimilitud de los datos.

Teorema de Bayes

Correa & Barrera [2018] definieron matemáticamente el teorema de Bayes como se enuncia a continuación:

Sea B_1, B_2, \dots, B_k eventos mutuamente excluyentes y exhaustivos. Para cualquier evento nuevo A , tenemos:

$$P(B_i|A) = \frac{P(B_i \cap A)}{P(A)} = \frac{P(A|B_i)P(B_i)}{\sum_{i=1}^k P(A|B_i)P(B_i)}; P(A) \neq 0; P(B_i) \neq 0, i = 1, 2, \dots, k \quad (4-2)$$

Sean X y θ variables aleatorias con funciones de densidad $f(x|\theta)$ y $\xi(\theta)$.

$$\xi(\theta|x) = \frac{f(x|\theta)\xi(\theta)}{\int_{\Theta} f(x|\theta)\xi(\theta)d\theta} \quad (4-3)$$

Dentro del marco bayesiano tenemos que:

- X representa los datos (escalar o vector o matriz).
- θ es un parámetro desconocido (escalar o vector o matriz)
- $f(x_1, \dots, x_n|\theta)$ es la verosimilitud de los datos dado el parámetro (desconocido) θ .

o $\xi(\theta)$ es la distribución a priori de θ .

Por el teorema anterior,

$$\xi(\theta|x_1, \dots, x_n) = \frac{f(x_1, \dots, x_n|\theta)\xi(\theta)}{\int_{\Theta} f(x_1, \dots, x_n|\theta)\xi(\theta)d\theta} \quad (4-4)$$

$\xi(\theta|x_1, \dots, x_n)$ se denomina la distribución posterior. La inferencia bayesiana se deriva de esta distribución.

Otra forma de expresar la regla de Bayes corresponde a:

$$\xi(\theta|x_1, \dots, x_n) \propto f(x_1, \dots, x_n|\theta)\xi(\theta) \quad (4-5)$$

En la expresión 4-3 descrita por Correa & Barrera [2018], la función de verosimilitud $f(x_1, \dots, x_n|\theta)$ puede escribirse como $L(\theta|x_1, \dots, x_n)$, la cual es una notación utilizada por otros autores como Ortiz [2018], permitiendo reescribir la expresión 4-5 como sigue:

$$\xi(\theta|x_1, \dots, x_n) \propto L(\theta|x_1, \dots, x_n)\xi(\theta) \quad (4-6)$$

La inferencia bayesiana se fundamenta en el teorema de Bayes, en donde se consideran los parámetros $\vec{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_k)$ característicos de un modelo de probabilidad, como variables aleatorias propiamente, plausibles de ser modeladas por medio de una distribución de probabilidad. Este hecho permite recoger de antemano información del contexto de estudio (con ayuda de expertos o por consultas adicionales) sobre el comportamiento de dichos parámetros, e incluso, estudiar el escenario en donde no se tienen ninguna información sobre ellos. Los resultados en términos de probabilidad de cada parámetro se expresan a través de probabilidades condicionales, las cuales pueden ser descritas utilizando la Regla de Bayes. (Infante et al., 2010)

Principio de la razón insuficiente de Laplace

Correa & Barrera [2018] indican que, si el espacio parametral es finito, se puede utilizar una distribución a priori uniforme para reflejar ignorancia total. Esto es:

$$\xi(\theta) \propto 1 \text{ para } \theta \in \Theta \quad (4-7)$$

A priori de Jeffreys

Correa & Barrera [2018] definen una distribución a priori del parámetro θ , que utiliza la información de Fisher. Los autores indican que, si $f(x|\theta)$ es la densidad de x dado θ , la información de Fisher está dada por:

$$I(\theta_i) = -E \left[\frac{\partial^2 \log(f(x|\theta))}{\partial^2 \theta} \right]$$

Si θ es un vector de p componentes, entonces:

$$I(\theta_i) = -E \left[\frac{\partial^2 \log(f(x|\theta))}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right]_{p \times p}$$

De tal manera que $I(\theta)$ será una matriz de dimensión $p \times p$.

Correa & Barrera [2018] definen la distribución a priori de Jeffreys como:

$$\xi(\theta) \propto |I(\theta)|^{1/2} \quad (4-8)$$

La distribución a priori de Jeffreys es localmente uniforme, y por ende, no informativa.

Métodos empíricos de Bayes

Petrone et al. [2014] plantea la teoría de los métodos empíricos de Bayes, como se enuncia a continuación:

Considere n valores $\theta_1, \dots, \theta_n$ que se extraen aleatoriamente de una distribución latente G , a los cuales están condicionadas las variables aleatorias observables X_1, \dots, X_n , que se extraen independientemente de las distribuciones de probabilidad $p(\cdot|\theta_1), \dots, p(\cdot|\theta_n)$ respectivamente. El marco puede describirse así:

$$\begin{aligned} X_i | \theta_i &\stackrel{\text{indep}}{\sim} p(\cdot|\theta_i) \quad i = 1, \dots, n \\ \theta_i | G &\stackrel{\text{indep}}{\sim} G(\cdot) \end{aligned}$$

Donde el índice i se refiere al i -ésimo experimento. El interés radica en estimar un parámetro θ_i específico del experimento cuando todas las n observaciones X_1, \dots, X_n están disponibles. Para el experimento i -ésimo, se tiene $X_i | \theta_i \sim p(\cdot|\theta_i)$ y $\theta_i \sim G$; así, en el panorama bayesiano, la distribución latente G juega formalmente el papel de una distribución a priori de θ_i .

Si G es conocida, la inferencia sobre θ_i se realiza mediante la regla de Bayes, calculando la distribución posterior de θ_i dado X_i , expresada como $dG(\theta_i|X_i) \propto p(X_i|\theta_i)dG(\theta_i)$, y θ_i puede ser estimada con el estimador de Bayes, dado por la media posterior $E_G[\theta_i|X_i] = \int \theta dG(\theta|X_i)$.

En general G es desconocida y el estimador de Bayes $E_G[\theta_i|X_i]$ no es determinable analíticamente. Sin embargo, se puede utilizar una estimación de la distribución a priori G , basada en las observaciones disponibles X_1, \dots, X_n , que es lo que originó el término **empírico de Bayes**. Si $\theta_1, \dots, \theta_n$ fueran observables, su distribución común G podría estimarse puntualmente de manera consistente, mediante la función de distribución acumulativa empírica (cdf) $\hat{G}_n(\theta) = \sum_{i=1}^n 1_{(-\infty, \theta]}(\theta_i)$. Como θ_i no es observable, los métodos empíricos de Bayes sugieren estimar G a partir de los datos X_1, \dots, X_n explotando el hecho de que:

$$X_i|G \stackrel{\text{indep}}{\sim} f_G(\cdot) = \int p(\cdot|\theta)dG(\theta), \quad i = 1, \dots, n.$$

Denotamos por \hat{G}_n cualquier estimador de G basado en X_1, \dots, X_n . Considere $i = n$, el parámetro θ_n desconocido se puede estimar mediante la versión empírica de Bayes de la media posterior, expresada como $E_{\hat{G}_n}[\theta|X_n]$.

Propuestas de elicitación de hiperparámetros

Considerando a θ como una proporción de interés, que a su vez es una variable aleatoria bajo el paradigma bayesiano, una distribución *a priori* que puede modelar a θ es la distribución Beta. Un método para elicitación de los hiperparámetros de esta distribución, es el definido por Joseph et al. [1995], como se cita en Tovar [2012], que utiliza un intervalo de probabilidad del $1 - \alpha$ por ciento, con límites θ_1 y θ_2 , en donde hay un $(1 - \alpha)\%$ de valores de θ que cae dentro de dicho intervalo. De esta manera, se define el valor medio del intervalo:

$$\theta_0 = \frac{\theta_1 + \theta_2}{2} \tag{4-9}$$

Tovar [2012] propone utilizar la desigualdad de Chebyshev para obtener una aproximación de la varianza de θ , por medio de la expresión:

$$P(\alpha[\theta - \theta_0]^2 \geq \sigma^2) \leq \alpha$$

Tal que:

$$\sigma^2 \leq \alpha[\theta_1 - \theta_0]^2 \tag{4-10}$$

De esta manera, se puede igualar los valores obtenidos de la media y varianza para θ a los primeros momentos de la distribución Beta, de tal manera que se hallen los valores de a y b ,

tal que $Beta(a, b)$ se constituya como una a priori informativa de θ .

Bedrick et al. [1996] definió matemáticamente un panorama para asignar distribuciones a priori para modelos lineales generalizados, utilizando *medias a priori condicionales* (CMP). La idea es que, con p variables predictoras, se evalúe nuestra información a priori en p localizaciones en el espacio predictor. En dicho espacio, se especifica la distribución a priori para las medias de las potenciales observaciones en las p ubicaciones. Las ideas más importantes del esquema estipulado por Bedrick et al. [1996] se presentan a continuación:

Considere un modelo de regresión binomial. Asumiendo n observaciones independientes y_i con p vectores de covariables x_i tal que $N_i y_i | x_i \sim Bin(N_i, m_i)$. Note que $m_i = E[y_i | x_i]$ y que y_i es una proporción binomial. Sea $\beta' = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ el vector de coeficientes de regresión. La función de enlace $g(m) = x' \beta$ especifica la relación entre la probabilidad de ocurrencia, m , y el vector de covariables x . En general, $g^{-1}(\cdot) = F(\cdot)$ donde $F(\cdot)$ es una función de distribución continua con función de densidad $f(\cdot)$.

La a priori de β es inducida por las CMP en $\tilde{m} = (\tilde{m}_1, \dots, \tilde{m}_p)'$, donde en la regresión binomial $\tilde{m} = E(\tilde{y}_i | \tilde{x}_i)$ es la probabilidad de que ocurra el suceso para una potencial observación de la variable de respuesta \tilde{y}_i con el vector de covariables \tilde{x}_i . Se asume que los p vectores de covariables \tilde{x}_i son linealmente independientes, y que $\tilde{m}_i \sim beta(a_{1i}, a_{2i})$. Para el modelo logístico $f(\cdot) = F(\cdot)(1 - F(\cdot))$, la a priori inducida tiene la misma que su verosimilitud, esto es, es proporcional a la verosimilitud, que es basada en las observaciones a priori $(\tilde{y}_i, \tilde{x}_i, \tilde{w}_i; i = 1, \dots, p)$.

Para un modelo de regresión logístico, se contempla para las medias condicionales a priori \tilde{m}_i , que $\dot{g}(\tilde{m}_i) = \tilde{m}_i^{-1}(1 - \tilde{m}_i)^{-1}$, y la distribución a priori de dichas medias corresponde a $Beta(\tilde{w}_i \tilde{y}_i, \tilde{w}_i(1 - \tilde{y}_i))$, tal que $E(\tilde{m}_i) = \tilde{y}_i$.

Estimación por intervalo usando el método bayesiano

En el paradigma bayesiano, existen dos intervalos muy útiles para realizar estimaciones de una cantidad desconocida θ . El primero, es el **intervalo de credibilidad (IC)**, el cual expresa una región $C \subset \Theta$ de $100(1 - \alpha) \%$ de credibilidad para θ , en donde $P(\theta \in C | x) \geq 1 - \alpha$. (Cepeda et al., 2008).

El segundo, estima la **densidad de máxima densidad de probabilidad (MDP)** del **intervalo** $100(1 - \alpha) \%$ para θ , la cual es definida por Ortiz [2018] como sigue:

Sea $\gamma \in (0, 1)$ un nivel creíble fijo. Un intervalo creíble $i = (t_l, t_u)$ se llama intervalo de máxima densidad de probabilidad, intervalo MDP (Highest Probability Density en inglés), si verifica $f(\theta | \underline{x}) \geq f(\hat{\theta} | \underline{x})$ para todo $\theta \in I$ y para todo $\hat{\theta} \notin I$.

Inferencia predictiva

Un interés frecuente en los análisis estadísticos, es generar inferencias sobre observaciones futuras de una variable aleatoria, para lo cual se utiliza una distribución predictiva. Correa & Barrera [2018] definieron matemáticamente la distribución predictiva como sigue:

Asumiendo que z es una observación futura, $L(z|\theta)$ es la verosimilitud de θ evaluada en z , y que $\xi(\theta|x)$ es la posterior, la función de densidad predictiva bayesiana (para θ continuo) se calcula como:

$$p(z|x) = \int L(z|\theta)\xi(\theta|x)d\theta = E_{\theta|x}[p(z|\theta)] \quad (4-11)$$

En ocasiones existe cierto grado de dificultad para resolver la integral necesaria para determinar la forma analítica de la función que soluciona la integral en la expresión 4-11. Es por ello que Correa & Barrera [2018] proponen el uso de MCMC (Markov chain Monte Carlo), para el cual describen el siguiente procedimiento:

1. Generar una muestra de tamaño M , luego de haber quemado n_B muestras de $\xi(\theta|Datos)$. Esta muestra la denotan como $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_M$. La función de densidad predictiva $p(z|Datos)$, para θ continuo, se puede aproximar así:

$$p(z|x) = \int L(z|\theta)\xi(\theta|x)d\theta = E_{\theta|x}[p(z|\theta)] \approx \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M p(z|\theta_i, Datos) \quad (4-12)$$

2. Sacar al azar un número m en $1, 2, \dots, M$ con probabilidad $1/M$.
3. De $p(z|\theta_m, Datos)$ se saca un número al azar z .
4. Repetir el paso 2 y 3 una gran cantidad K de veces. Al final se obtiene un conjunto de valores z_1, z_2, \dots, z_K .
5. Si z es continua, se construye un estimador de la densidad $p(z|Datos)$ directamente. Si z es discreta, se calcula la función de masa aproximada como:

$$p(z = j|Datos) \approx \frac{\#\{x_k = j\}}{K} \quad (4-13)$$

4.2.3. Distribuciones de probabilidad

A continuación se presentan algunas distribuciones de probabilidad, que son importantes para el desarrollo analítico de la presente investigación.

- **Distribución Multinomial:** Elfadaly & Garthwaite [2017] indican que, si un vector $W = (W_1, \dots, W_k)$ es modelado con una distribución multinomial con k categorías, n ensayos y un vector de probabilidades $p = (p_1, \dots, p_k)$, su función de masa de probabilidad conjunta será:

$$f(w_1, w_2, \dots, w_k) = \frac{n!}{w_1! w_2! \dots w_k!} p_1^{w_1} p_2^{w_2} \dots p_k^{w_k} \quad (4-14)$$

Donde $\sum w_i = n$; $0 \leq w_i \leq n$; $0 \leq p_i \leq 1$; $\sum p_i = 1$.

- **Distribución Dirichlet:** Elfadaly & Garthwaite [2017] indican que, una distribución a priori conjugada para el vector de parámetros $p = (p_1, \dots, p_k)$, es la distribución Dirichlet, cuya forma es:

$$\pi(p_1, p_2, \dots, p_k) = \frac{\Gamma(N)}{\Gamma(a_1)\Gamma(a_2)\dots\Gamma(a_k)} p_1^{a_1-1} p_2^{a_2-1} \dots p_k^{a_k-1} \quad (4-15)$$

Donde $\Gamma(\cdot)$ es la función gamma, definida como $\Gamma(a) = \int_{t=0}^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt$, $N = \sum a_i$ y a_i son los hiperparámetros que representan el tamaño relativo de cada categoría, con $a_i > 0$.

- **Distribución Gamma:** Arroyo et al. [2014] indican que una variable aleatoria X tiene una distribución Gamma si su función de densidad está dada por:

$$f(x, \alpha, \beta) = \frac{1}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\frac{x}{\beta}} \text{ para } x > 0; \alpha, \beta > 0 \quad (4-16)$$

- **Distribución Weibull:** Olivares et al. [2010] indican que la función de densidad de probabilidad de una variable aleatoria Weibull de dos parámetros es de la forma:

$$f_X(x|\alpha, \beta) = \frac{\beta}{\alpha^\beta} x^{\beta-1} e^{-(x/\alpha)^\beta} \text{ para } x > 0 \quad (4-17)$$

donde $\alpha > 0$ es el parámetro de escala y $\beta > 0$ es el parámetro de forma.

4.2.4. Pruebas de bondad de ajuste

Para determinar una distribución plausible de modelar algún parámetro de interés, el cual se considera como variable aleatoria en el panorama bayesiano, se propone el uso de la prueba de Anderson - Darling.

Prueba de Anderson - Darling

Flores & Flores [2021] expresan que en la prueba Anderson - Darling, su estadístico se puede utilizar para comprobar si los datos de un conjunto de datos muestrales provienen de una población de una distribución de probabilidad continua específica. Los autores indica que, la prueba se fundamenta en el contraste de la función de distribución acumulada empírica de la muestra, con la distribución esperada si los datos pertenecieran a la distribución continua deseada.

Las hipótesis estadísticas en la prueba de Anderson-Darling son:

H_0 : Los datos siguen una distribución $f(x)$ continua.

H_a : Los datos no siguen una distribución $f(x)$ continua.

De acuerdo con Flores & Flores [2021], el estadístico A^2 se define como:

$$A^2 = -N - S$$

En donde N es el número de casos y S es la desviación estándar. Otra forma de expresarlo es:

$$A_n^2 = - \sum_{i=1}^N \frac{(2i-1)}{n} [\ln F(Y_i) + \ln(1 - F(Y_{n+1-i}))]$$

En donde n es el número de dato, Y_i son las observaciones ordenadas y $F(Y_i)$ es la función de la distribución empírica.

Flores & Flores [2021] explican que la prueba de Anderson - Darling se lleva a cabo como se enuncia a continuación:

1. Se crean dos distribuciones acumulativas, la primera es una distribución acumulativa de los datos crudos, y la segunda, es una distribución acumulativa de la función teórica.
2. Se comparan las dos distribuciones acumulativas para determinar la mayor diferencia absoluta entre ambas.
3. Si la diferencia es amplia, se rechaza la hipótesis nula.
4. Si se comparan dos distribuciones o más, para determinar cuál brinda el mejor ajuste de los datos, se escoge aquella en donde el estadístico A^2 sea el menor.

5. Metodología

En esta sección se describirá la metodología que se utilizará en el estudio, en donde se presenta de forma sintética cuál fue la muestra considerada, y se ilustra de forma procedimental cuál será el plan de análisis a llevar a cabo, teniendo en cuenta los métodos estadísticos descritos en el marco teórico.

5.1. Datos

La fuente de información para este trabajo de grado, corresponde a la base de datos que recolectó Coll [2021] para el desarrollo de su tesis de maestría en epidemiología. Su población de estudio fueron los pacientes adultos y niños de ambos sexos con infecciones graves del torrente sanguíneo y Sistema Nervioso Central (SNC), 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; a los cuales se les realizó la prueba diagnóstica FilmArray para Panel Molecular Meningitis / Encefalitis y panel BCID (Blood Culture Identification Panel), o pruebas convencionales (Hemocultivos o Cultivo de LCR), para detectar el patógeno responsable del cuadro infeccioso que presentaban.

La base de datos está conformada por 382 pacientes, a los cuales se les midieron 230 variables, clasificadas como información demográfica (características socio culturales del paciente), variables de resultado (miden aspectos relacionados a la terapia antibiótica del paciente), información clínica (aspectos relacionados al servicio del paciente), condición clínica del paciente, paraclínicos de control (resultados de las pruebas de laboratorio) e indicadores indirectos de gravedad (aspectos relacionados a la estancia hospitalaria del paciente).

Para utilizar el archivo de datos obtenido por Coll [2021] en el presente trabajo de grado, se cuenta con el aval del comité de ética en investigaciones del Hospital Universitario del Valle Evaristo García ESE, el cual autoriza el manejo de los datos recolectados en los individuos, para los fines descritos en esta investigación.

5.2. Variables

De la base de datos recolectada por Coll [2021], se seleccionaron los pacientes que tienen los resultados completos de la prueba diagnóstica utilizada (PCR multiplex en muestra de Hemo-cultivo o LCR) para detectar el patógeno responsable del cuadro infeccioso. Esta condición la cumplen 241 pacientes, los cuales conforman la muestra utilizada en este trabajo de grado.

Para cada paciente se contestaron las siguientes interrogantes:

- ¿El manejo terapéutico asignado al paciente cumple con los protocolos iniciales establecidos internacionalmente?
- ¿El manejo terapéutico asignado al paciente incluyó la opinión de un especialista en infectología?
- ¿El paciente fue valorado por el profesional en infectología?
- ¿El manejo terapéutico asignado al paciente coincidió con el resultado de la prueba diagnóstica? En este aspecto se considera que, *a priori*, el médico siempre asume que la infección es causada por una bacteria.
- ¿El médico decidió efectuar algún cambio de decisión en el manejo terapéutico asignado, luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica?.
- ¿El paciente mejoró su estado de salud al culminar el tratamiento asignado?
- ¿El médico *a priori* sospecha que el cuadro de infección del paciente corresponde a un caso de Sepsis o Meningitis?
- ¿El paciente fue hospitalizado? Si es el caso, ¿cuánto tiempo fue hospitalizado?
- ¿El paciente fue hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)? Si es el caso, ¿cuánto tiempo duró su estancia en UCI?
- ¿El paciente recibió manejo terapéutico dirigido? En este aspecto se considera que, el manejo terapéutico dirigido es el que se lleva a cabo luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica.

En la figura 5-1 se presenta un diagrama con todas los posibles esquemas de manejo terapéutico que puede recibir el paciente, contemplando las características evaluadas en las preguntas indicadas anteriormente. En las figuras 7 - 10 del Anexo A, se presentan los conteos para cada ruta de tratamiento empírico presentada en la muestra, dividida por patógeno detectado (bacteria, hongo, virus o negativo).

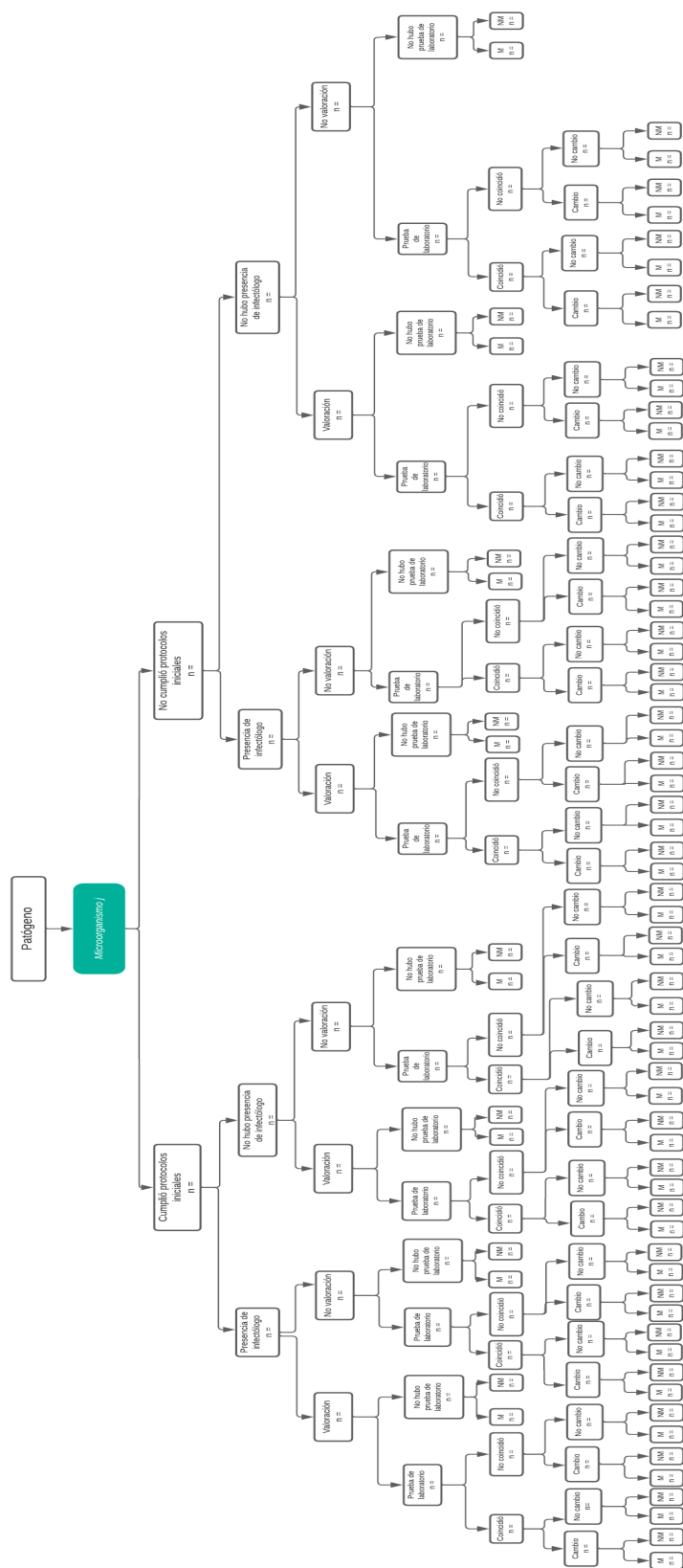


Figura 5-1.: Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos que puede recibir el paciente.

5.3. Modelo estadístico

El modelo estadístico se constituye como un esquema matemático que plasma la información de la situación de estudio en un modelo de distribución de probabilidad. Para llegar a ese producto final, se debe contemplar el proceso generador de datos que brinda la información a representar por medio de variables aleatorias, las cuales se modelarán por medio de una distribución de probabilidad.

5.3.1. Proceso generador de datos

El paciente ingresa al hospital con sospecha de Meningitis, Encefalitis o Sepsis. Se le interroga sobre los síntomas asociados a su cuadro infeccioso, registrando la información en su historia clínica. Con base a los síntomas, el médico determina si es necesario asignarle un tratamiento antibiótico empírico previo a la implementación de una prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), a la vez que recoge una muestra de sangre del paciente para dicha prueba. El médico considera si tener en cuenta los protocolos internacionales para el tratamiento, además de registrar si algún infectólogo estuvo presente al momento de asignar el tratamiento y si hubo una valoración de él.

5.3.2. Modelo estadístico asociado a la coincidencia entre prueba diagnóstica y manejo terapéutico empírico.

Eventos relacionados al manejo terapéutico empírico.

$A_1 = \{\text{El tratamiento empírico asignado por el médico cumple con los protocolos iniciales establecidos internacionalmente}\}$

$A_1^c = \{\text{El tratamiento empírico asignado por el médico no cumple con los protocolos iniciales establecidos internacionalmente}\}$

$A_2 = \{\text{El manejo terapéutico asignado al paciente incluyó la opinión de un especialista en infectología}\}$

$A_2^c = \{\text{El manejo terapéutico asignado al paciente incluyó la opinión de un especialista en infectología}\}$

$A_3 = \{\text{El paciente fue valorado por el especialista en infectología}\}$

$A_3^c = \{\text{El paciente no fue valorado por el especialista en infectología}\}$

$A_4 = \{\text{El resultado de la prueba diagnóstica coincidió con el patógeno asumido *a priori* por el médico}\}$

$A_4^c = \{\text{El resultado de la prueba diagnóstica no coincidió con el patógeno asumido } a \text{ priori por el médico}\}$

$A_5 = \{\text{El médico } a \text{ priori tiene sospecha de un cuadro infeccioso de Sepsis}\}$

$A_6 = \{\text{El médico } a \text{ priori tiene sospecha de un cuadro infeccioso de Meningitis}\}$

$A_7 = \{\text{La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso del paciente corresponde a Sepsis}\}$

$A_7^c = \{\text{La prueba diagnóstica no confirma que el cuadro infeccioso del paciente corresponde a Sepsis}\}$

$A_8 = \{\text{La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso del paciente corresponde a Meningitis}\}$

$A_8^c = \{\text{La prueba diagnóstica no confirma que el cuadro infeccioso del paciente corresponde a Meningitis}\}$

Variables aleatorias asociadas con el manejo terapéutico empírico.

Las variables aleatorias asociadas al esquema de manejo terapéutico empírico, representan los eventos A_i con $i = 1, \dots, 8$, establecidos anteriormente; las cuales se definen matemáticamente como sigue:

$$X_i = \begin{cases} 1 & \text{si ocurre } A_i \\ 0 & \text{si ocurre } A_i^c \end{cases} \quad i = 1, \dots, 8$$

donde el subíndice i representa el orden de definición de los eventos. Dicho esto, las variables X_i siguen una distribución $B(p_i)$ con $i = 1, \dots, 8$.

Se define la variable Y_i como el conteo de casos de éxito para cada variable X_i , expresada como:

$$Y_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij} \sim \text{Bin}(n_i, p_i) \text{ con } i = 1, \dots, 8$$

5.3.3. Modelo estadístico asociado a los cambios de decisión en el manejo terapéutico y el resultado clínico del paciente.

Eventos relacionados con los cambios de decisión en el manejo terapéutico y el resultado clínico del paciente.

$A_9 = \{ \text{El médico efectuó algún cambio en el tratamiento empírico asignado luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_9^c = \{ \text{El médico no efectuó algún cambio en el tratamiento empírico asignado luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_{10} = \{ \text{El médico decidió suspender el antibiótico suministrado al paciente en su tratamiento, luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_{11} = \{ \text{El médico decidió escalar el antibiótico suministrado al paciente en su tratamiento, luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_{12} = \{ \text{El médico decidió desescalar el antibiótico suministrado al paciente en su tratamiento, luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_{13} = \{ \text{El médico decidió continuar con el mismo antibiótico suministrado al paciente en su tratamiento, luego de conocer el resultado de la prueba de laboratorio} \}$

$A_{14} = \{ \text{El paciente mejoró su estado de salud con el tratamiento empírico asignado por el médico} \}$

$A_{14}^c = \{ \text{El paciente no mejoró su estado de salud con el tratamiento empírico asignado por el médico} \}$

$A_{15} = \{ \text{El paciente empeoró su estado de salud con el tratamiento empírico asignado por el médico} \}$

$A_{16} = \{ \text{El paciente no experimentó cambios en su estado de salud con el tratamiento empírico asignado por el médico} \}$

$A_{17} = \{ \text{El paciente falleció durante el tratamiento empírico asignado por el médico} \}$

Variables aleatorias asociadas con los cambios de decisión en el manejo terapéutico y el resultado clínico del paciente.

Las variables aleatorias asociadas a los cambios de decisión que puede efectuar el médico en el manejo terapéutico, luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica, representan los eventos A_i con $i = 9, 10, \dots, 13$, establecidos anteriormente.

Especialmente, el evento A_9 evalúa si el médico efectuó un cambio de decisión en el manejo terapéutico asignado, para el cual se define la siguiente representación matemática:

$$C = \begin{cases} 1 & \text{si se cumple } A_9 \\ 0 & \text{si se cumple } A_9^c \end{cases}$$

donde la variable aleatoria C sigue una distribución $B(p_9)$. Por otro lado, para los eventos A_i con $i = 10, 11, 12, 13$, los cuales especifican cuál fue el cambio de decisión que adoptó el médico en el manejo terapéutico, se elabora la siguiente representación matemática:

$$X_i = \begin{cases} 1 & \text{si se cumple } A_i \\ 0 & \text{si se cumple } A_i^c \end{cases} \quad i = 10, 11, 12, 13$$

donde el subíndice i representa el orden de definición de los eventos.

Se define la variable Y_i como el conteo de casos de éxito para cada variable X_i con $i = 10, 11, 12, 13$, expresada como:

$$Y_i = \sum_{j=1}^n X_{ij} \sim \text{Bin}(n, p_i) \text{ con } i = 10, 11, 12, 13$$

Si se contempla el vector $\vec{Y} = (Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13})$, se tiene que:

$$\vec{Y} \sim \text{Multinom}[\vec{p} = (p_{10}, p_{11}, p_{12}, p_{13}), n]$$

,
tal que $\sum_{j=10}^{13} Y_j = n$ y $\sum_{j=10}^{13} p_j = 1$.

Con respecto al resultado clínico o desenlace del paciente al finalizar su manejo terapéutico, los eventos corresponden a A_i , con $i = 14, 15, 16, 17$. El evento A_{14} indica si el paciente mejoró su estado de salud de forma general, mientras que los eventos A_{15} , A_{16} y A_{17} reflejan respectivamente si el estado de salud del paciente empeoró, continuó sin ninguna alteración o si el paciente falleció.

Las variables aleatorias asociadas al resultado clínico del paciente, se representaron bajo la siguiente definición matemática:

$$X_i = \begin{cases} 1 & \text{si se cumple } A_i \\ 0 & \text{si se cumple } A_i^c \end{cases} \quad i = 14, 15, 16, 17$$

donde el subíndice i representa el orden de definición de los eventos.

Se define la variable D_j como el conteo de casos de éxito para cada variable X_i con $i = 14, 15, 16, 17$, expresada como:

$$D_j = \sum_{i=14}^{17} X_{ij} \sim \text{Bin}(n_j, p_j) \text{ con } j = 1, 2, 3$$

donde j representa el resultado o desenlace clínico del paciente, en donde $j = 1$ representa la mejora de su estado de salud, $j = 2$ representa empeoramiento, $j = 3$ representa la continuidad del mismo estado de salud sin cambio, y $j = 4$ representa la muerte del paciente.

Si se contempla el vector $\vec{D} = (D_1, D_2, D_3, D_4)$, se tiene que:

$$\vec{D} \sim \text{Multinom}[\vec{p} = (p_{14}, p_{15}, p_{16}, p_{17}), n]$$

, tal que $\sum_{j=1}^4 D_j = n$ y $\sum_{j=1}^4 p_j = 1$.

5.3.4. Modelo estadístico asociado a los tiempos de hospitalización y de manejo terapéutico dirigido.

Para modelar los tiempos t_z con $z = 1, 2, 3$, asociados a la duración total de cada evento, se determinó cuál es la distribución de probabilidad que brinda el mejor ajuste a los datos en cada muestra. Para ello, se siguió el siguiente proceso:

1. Se utilizó el comando *fitDist* de la librería *gamlss*, creada por Mikis Stasinopoulos, Bob Rigby, Vlasios Voudouris, Calliope Akantziliotou, Marco Enea y Daniil Kiose, el cual utiliza el GAIC (Generalized Akaike information criterion), para determinar con ayuda del logaritmo de la verosimilitud del modelo, cuál es el listado de distribuciones que brindan un buen ajuste de los datos. Naturalmente, entre más bajo sea el valor del GAIC, mejor ajuste presenta la distribución.
2. Con el listado de distribuciones candidatas, se empleó la prueba Anderson-Darling para compararlas, la cual nos permitió identificar que la distribución Weibull representa el mejor ajuste para el conjunto de tiempos de hospitalización, estancia en UCI y manejo terapéutico dirigido.

Las variables aleatorias asociadas con los tiempos de hospitalización, estancia en UCI y duración de terapia antibiótica dirigida, se relacionan con los eventos A_i , con $i = 18, 19, 20$. Estos eventos son muy importantes, dado que permiten delimitar cuáles fueron los pacientes que

fueron hospitalizados en UCI y tuvieron manejo terapéutico dirigido, reduciendo el número de pacientes en la muestra para cada caso. De esta forma, se representan matemáticamente los eventos como sigue:

$$X_i = \begin{cases} 1 & \text{si se cumple } A_i \\ 0 & \text{si se cumple } A_i^c \end{cases} \quad i = 18, 19, 20$$

Por lo tanto:

$$t_z \sim Weibull(\alpha_z, \beta_z) \quad z = 1, 2, 3$$

En donde t_1 representa el tiempo de hospitalización, t_2 representa el tiempo de estancia en UCI y t_3 corresponde a la duración de la terapia antibiótica dirigida.

5.3.5. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico

El interés del primer objetivo corresponde a la estimación de la probabilidad de que el tratamiento empírico asignado por el médico, coincida con el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR). Sin embargo, existe una gran variedad de rutas que puede adoptar el tratamiento considerando el cumplimiento de los protocolos internacionales, así como la presencia y valoración del especialista en infectología. Es por ello que se contemplan todas las posibles combinaciones de estas tres características, representadas por las variables aleatorias X_1 (Cumplimiento de protocolos internacionales), X_2 (Presencia de infectólogo) y X_3 (Valoración de infectólogo), las cuales tienen respuesta binaria, de modo que, para cada variable se tienen dos posibles resultados.

Se quiere estimar la probabilidad $\theta_j = P(X_4|X_1, X_2, X_3)$, interpretada como la probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica coincida con el patógeno asumido a priori por el médico (bacteria), dados los posibles grupos de tratamiento que define la presencia o ausencia de las categorías de X_i para $i = 1, 2, 3$; lo que implica que el subíndice j debería tomar valores entre uno y ocho, pues se forman **8 grupos de tratamiento**. Sin embargo, solo hay muestra de pacientes en cinco grupos de ellos, por lo que, finalmente, $j = 1, \dots, 5$.

Para cumplir con este objetivo, se empleará la regla de Bayes, en donde se considera que cada probabilidad θ_j puede modelarse *a priori* a través de una distribución Beta. Las probabilidades a estimar, las combinaciones de las variables que conforman los grupos de tratamiento,

el tamaño de muestra (n_k) y número de pacientes que recibieron cada grupo (x_k), así como la distribución a priori y posterior de las probabilidades, se presentan en la Tabla 5-1.

Probabilidad	Combinación				x_k	n_k	A priori	Posterior
	X4	X1	X2	X3				
$\theta_j = P(X_4 X_1, X_2, X_3)$	1	1	1	1	76	130	Beta(94.4, 75.5)	Beta(170.4, 129.5)
		1	1	0	0		Beta(18.4, 151.5)	Beta(18.4, 281.5)
		1	0	1	5		Beta(23.4, 146.5)	Beta(28.4, 271.5)
		1	0	0	29		Beta(47.4, 122.5)	Beta(76.4, 223.5)
		0	1	1	16		Beta(34.4, 135.5)	Beta(50.4, 249.5)
		0	1	0	0		Beta(18.4, 151.5)	Beta(18.4, 281.5)
		0	0	1	0		Beta(18.4, 151.5)	Beta(18.4, 281.5)
		0	0	0	4		Beta(22.4, 147.5)	Beta(26.4, 273.5)

Tabla 5-1.: Distribuciones a priori y posterior para estimar la probabilidad de coincidencia.

Como se observa en la Tabla 5-1, para las probabilidades a estimar se construyó una distribución a priori informativa, empleando el método de elicitación descrito por Bedrick et al. [1996], el cual permite determinar los valores de dos componentes a y b , que se incluyen en los parámetros de la Beta a priori, con ayuda de un modelo lineal generalizado. La distribución a priori informativa se expresa como:

$$Beta(a + x_k, b + n_k - x_k); \quad (5-1)$$

En donde x_k es el número de coincidencias entre la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al tratamiento empírico asignado, y n_k es el tamaño muestral, con $k = 1, \dots, 8$.

Las componentes a y b que se obtienen por el método de elicitación de Bedrick et al. [1996], representan los parámetros de una distribución empírica Beta, que modela la probabilidad $P(X_4 = 1|X_1, X_2, X_3)$, sin discriminar una combinación específica de las variables condicionantes; esto es, considerando todos los casos de manera simultánea.

Con la distribución posterior se determinó el estimador puntual que minimiza la pérdida de información muestral, el cual corresponde a la media posterior. Además, se construyó un intervalo de credibilidad con 95 % de probabilidad, y se halló el intervalo de máxima densidad de 95 % de probabilidad.

Elicitación de los hiperparámetros de la distribución a priori informativa

Para estimar las constantes a y b que se ubican en los hiperparámetros de las distribuciones a priori de θ_i , para $i = 4, \dots, 7$, se emplea el método de elicitación descrito por Bedrick et al. [1996], el cual implica calcular un conjunto de *medias a priori condicionales*, definidas como

$\tilde{m} = E(\tilde{y}_i|\tilde{x}_i)$, interpretadas como la probabilidad de que ocurra el suceso para una potencial observación de la variable de respuesta \tilde{y}_i con el vector de covariables \tilde{x}_i . Cuando las medias condicionales se calculan a partir de un modelo logístico, el autor demuestra que siguen una distribución Beta.

Utilizando el método de Bedrick et al. [1996], se planteó un modelo de elección binaria Logit, cuya variable de respuesta es la coincidencia del resultado de la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al antibiótico usado en el manejo terapéutico empírico (X_4); se consideran como variables explicativas a las variables aleatorias X_1 (Cumplimiento de protocolos internacionales), X_2 (Presencia de infectólogo) y X_3 (Valoración de infectólogo). Las cuatro variables descritas tienen respuesta binaria, de modo que, para cada variable se tienen dos posibles resultados. El modelo se evaluó para los 241 pacientes que conforman la muestra, de tal manera que se obtuvo un conjunto de $n = 241$ medias condicionales $\tilde{m} = E[X_4|X_1, X_2, X_3]$.

Se construyó un intervalo de confianza (95 % de confianza) para el promedio de las medias condicionales (θ) obtenidas con el modelo Logit, expresado como $\hat{\theta} \in [\hat{\theta}_1; \hat{\theta}_2]$, de tal manera que $\hat{\theta}_1 = 0,304$ y $\hat{\theta}_2 = 0,617$. Aplicando el método de Joseph et al. [1995], se obtiene dos estimadores de la media y varianza de θ (expresado por medio del primer cuartil) dadas por:

$$\theta_0 = \frac{\hat{\theta}_1 + \hat{\theta}_2}{2} = 0,461$$

$$Q_1 = \frac{\hat{\theta}_2 - \hat{\theta}_1}{4} = 0,078$$

Dichos estimadores se igualan a los primeros dos momentos poblacionales de una distribución Beta, obteniendo el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\theta_0 = 0,461 = \frac{a}{a+b} ; Q_1^2 = 0,078^2 = \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)} \quad (5-2)$$

Al resolver el sistema de ecuaciones descrito en la expresión 5-1, se obtuvo que **a = 18.361** y **b = 21.499**.

Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y la sospecha a priori del cuadro infeccioso.

Cuando el médico evalúa el cuadro de síntomas que presenta el paciente, *a priori* asume si hay sospecha de un cuadro infeccioso de Sepsis o de Meningitis. La sospecha de Sepsis es considerada cuando los síntomas se asocian a infecciones del torrente sanguíneo, causadas por bacterias u hongos. Por otro lado, si los síntomas se relacionan con una infección del sistema nervioso central, la sospecha se encamina a un cuadro de Meningitis, causada por

un virus. Un interés del presente estudio, es calcular la probabilidad de que, bajo sospecha de Sepsis o Meningitis, la prueba de laboratorio implementada según la sospecha confirme que dicha sospecha es verídica.

Considerando las variables X_5 (El médico a priori tiene sospecha de un cuadro de Sepsis), X_6 (El médico a priori tiene sospecha de un cuadro de Meningitis), X_7 (La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso es de Sepsis) y X_8 (La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso es de Meningitis); se quiere estimar las probabilidades $\theta_j = P(X_7|X_5)$ y $\theta_j = P(X_8|X_6)$, con $j = 6, 7, 8, 9$; interpretadas como la probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica verifique que, la sospecha a priori del médico sobre el cuadro infeccioso de Sepsis o Meningitis respectivamente, es correcta.

Para estimar las probabilidades descritas se consideró una distribución a priori obtenida por el principio de la razón insuficiente de Laplace (expresión 4-6). Estas probabilidades junto con los casos de sospecha, el tamaño de muestra (n) y número de pacientes que tuvieron cada sospecha (x), así como la distribución a priori y posterior de las probabilidades, se presentan en la Tabla 5-2.

Probabilidad	Combinación		x	n	A priori	Posterior
	X7	X5				
$\theta_{8,9} = P(X_7 X_5)$	1	1	0	97	Beta(1,1)	Beta(1,98)
	0		97			Beta(98,1)
	X8	X6				
$\theta_{10,11} = P(X_8 X_6)$	1	1	75	94	Beta(1,1)	Beta(76,20)
	0		19			Beta(20,76)

Tabla 5-2.: Distribuciones a priori y posterior para estimar la probabilidad de validación de sospecha.

Con la distribución posterior se determinó el estimador puntual que minimiza la pérdida de información muestral, el cual corresponde a la media posterior. Además, se construyó un intervalo de credibilidad con 95 % de probabilidad, y se halló el intervalo de máxima densidad de 95 % de probabilidad.

5.3.6. Probabilidad de mejora del estado de salud del paciente.

El interés del segundo objetivo es cuantificar la probabilidad condicional de que un paciente, dado cierto grupo de tratamiento, tenga como resultado clínico su mejora de estado de salud (X_{14}), empeoramiento de él (X_{16}), mismo estado de salud (X_{17}) o muerte (X_{18}). Esto indica que, hay cuatro posibles desenlaces para el paciente, finalizado el tratamiento antibiótico

empírico asignado por el médico.

Se denominó D_j con $j = 1, 2, 3, 4$ a los cuatro posibles resultados clínicos o desenlaces del paciente, tal que:

D_1 representa mejora en el estado de salud del paciente.

D_2 representa empeoramiento del estado de salud del paciente (sin fallecer).

D_3 expresa que la condición de salud del paciente no experimentó ningún cambio.

D_4 indica que el paciente falleció.

Se define la variable g_i , con $i = 1, \dots, 128$, como la representación de los 128 grupos de tratamiento que pueden conformarse, si se contemplan las combinaciones de las variables aleatorias X_1 (Cumplimiento de protocolos internacionales), X_2 (Presencia de infectólogo), X_3 (Valoración de infectólogo), X_4 (Coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico) y X_9 (Si el médico efectuó algún cambio de decisión en el manejo terapéutico, luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica). Las variables descritas tienen respuesta binaria, de modo que, para cada variable se tienen dos posibles resultados.

En teoría, se deberían estimar 128 probabilidades distintas dado el número de grupos posibles de tratamientos. Sin embargo, solo hubo muestra de pacientes en 72 de ellas. Por lo tanto, las probabilidades a estimar se definen como:

$$P(D_j \mid g_i) \text{ con } j = 1, 2, 3, 4 ; i = 1, \dots, 128$$

5.3.7. Probabilidad de cambio de decisión en el manejo terapéutico.

Un segundo interés del segundo objetivo es cuantificar la probabilidad predictiva de que, una vez el médico ha conocido el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), efectúe un cambio de decisión en el manejo terapéutico empírico asignado al paciente. Para ello, se contempla cada ruta de tratamiento estipulada en Tabla 5-1, de tal manera que la variable que representa la coincidencia o no coincidencia de la prueba diagnóstica con el tratamiento asignado, se incluya como parte de la ruta de tratamiento que condiciona el cambio de decisión del médico, así como el resultado clínico del paciente.

El médico puede asumir cuatro cambios de decisión una vez conozca el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), los cuales se representan a través de la variable aleatoria Y_j con $j = 10, 11, 12, 13$, como sigue:

Y_{10} : Suspender el antibiótico suministrado al paciente en el manejo terapéutico.

Y_{11} : Escalar el antibiótico suministrado al paciente en el manejo terapéutico.

Y_{12} : Desescalar el antibiótico suministrado al paciente en el manejo terapéutico.

Y_{13} : No realizar ningún cambio al antibiótico suministrado en el manejo terapéutico.

La probabilidad predictiva a estimar será $\theta_j = P(Y_j = 1 | X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14})$, para $j = 10, 11, 12, 13$. Al contemplar cinco variables para conformar las posibles rutas de tratamiento, surgen 32 grupos de tratamiento. Sin embargo, dado que el médico puede tomar cuatro decisiones, para cada categoría se evalúan los 16 grupos de tratamiento conformados, resultando un total de 128 probabilidades a estimar. Sin embargo, solo se cuenta con muestra de paciente en 72 grupos de tratamiento.

Si se representa como g_i con $i = 1, \dots, 72$, a los grupos de tratamiento dadas las combinaciones de las variables, la probabilidad deseada utilizando la regla de Bayes para variables aleatorias (expresión 4-3), puede expresarse como sigue:

$$P(Y_j = 1 | g_i) = \frac{P(Y_j = 1)P(g_i | Y_j = 1)}{P(Y_j = 1)P(g_i | Y_j = 1) + (1 - P(Y_j = 1))P(g_i | Y_j = 0)} \quad (5-3)$$

Si se desea calcular la probabilidad predictiva para cada cambio de decisión, se debe realizar el proceso de estimación descrito para cada una de las siguientes probabilidades de forma individual:

- $\hat{\theta}_{B1j} = P(Y_j = 1)$
- $\hat{\theta}_{B2j} = P(g_i | Y_j = 1)$
- $\hat{\theta}_{B3j} = P(g_i | Y_j = 0)$

De esta manera, a continuación se detalla la distribución a priori y posterior para cada caso, así como el estimador puntual que representa la pérdida mínima de información:

Probabilidad	A priori	Posterior	Estimador de Bayes
$\theta_{B1j} = P(Y_j = 1)$	Beta(1,1)	$Beta(1 + x_i, n - x_i + 1)$	$E[\theta_{B1j} x_i]$
$\theta_{B2j} = P(g_i Y_j = 1)$	Beta(1,1)	$Beta(1 + x_i, n - x_i + 1)$	$E[\theta_{B2j} x_i]$
$\theta_{B3j} = P(g_i Y_j = 0)$	Beta(1,1)	$Beta(1 + n - x_i, x_i + 1)$	$E[\theta_{B3j} x_i]$

Tabla 5-3.: Distribuciones a priori y posterior para estimar los estimadores de Bayes.

Como se observa en la Tabla 5-3, la distribución a priori considerada, es la obtenida por el principio de razón insuficiente de Laplace. En las expresiones de la distribución posterior y el estimador de Bayes, el subíndice i representa el grupo de tratamiento específico al cual se

está aplicando el proceso de estimación.

Con base a las expresiones anteriores, la probabilidad predictiva para cada cambio de decisión estará dada por:

$$P(Y_j = 1 \mid g_i) = \frac{\hat{\theta}_{B1j} \hat{\theta}_{B2j}}{\hat{\theta}_{B1j} \hat{\theta}_{B2j} + (1 - \hat{\theta}_{B1j}) \hat{\theta}_{B3j}} \quad (5-4)$$

5.3.8. Análisis estadístico de los tiempos de hospitalización, estancia en UCI y de manejo terapéutico dirigido.

El interés del tercer objetivo es determinar el tiempo promedio de hospitalización, estancia en UCI y de manejo terapéutico dirigido, que tendrá un paciente nuevo en el hospital, si se le asigna cada grupo de tratamiento antibiótico empírico, considerando las variables aleatorias X_1 (Cumplimiento de los protocolos internacionales), X_2 (Si se contó con la opinión de un especialista en infectología), X_3 (Si el paciente recibió valoración de un especialista en infectología), X_4 (Si hubo coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al tratamiento empírico asignado), D_1 (Si el paciente mejoró su estado de salud al finalizar el tratamiento) y X_9 (Si el médico efectuó algún cambio de decisión en el manejo terapéutico luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica). De las combinaciones que surgen al contemplar las seis variables mencionadas, solo se estudiaron 31 grupos de tratamiento, dado que son aquellos que tienen muestra de pacientes.

Se desea estimar el valor de $E[t_z \mid X_1, X_2, X_3, X_4, D_1, X_9]$ para $z = 1, 2, 3$; estableciendo que, con respecto a t_z :

t_1 : Representa el tiempo que duró el paciente hospitalizado.

t_2 : Representa el tiempo que duró la estancia el paciente en UCI.

t_3 : Representa el tiempo que duró el manejo terapéutico dirigido del paciente.

Las tres variables aleatorias se modelan a través de una distribución Weibull con parámetros λ_z y α_z . Sin embargo, cuando se realizó la representación gráfica de cada grupo de tiempos, se observa que, existe una asimetría hacia la izquierda bastante pronunciada, lo cual hace razonable fijar el parámetro de forma α_z con el valor de uno. Este hecho se comprobó empíricamente, cuando se realizó el estudio del comportamiento de los datos, para seleccionar la distribución que brinda el mejor ajuste de ellos; para el cual, el comando *fitDist* de la librería *gamlss*, creada por Mikis Stasinopoulos, Bob Rigby, Vlasios Voudouris, Calliope Akantziliotou, Marco Enea y Daniil Kiose, sugirió que la Weibull es la mejor opción, y adicionalmente, que el valor de α es muy cercano a 1. Por lo tanto, para este análisis se

estableció que $\alpha_z = 1$, con $z = 1, 2, 3$.

Bajo el paradigma bayesiano, el parámetro λ_z se contempla como una variable aleatoria, a la cual se le asigna una distribución de probabilidad a priori. Utilizando el método de Jeffreys, se obtuvo como a priori, la distribución $Unif[0, \lambda_z]$. De esta manera, la distribución a posterior de $\lambda_z|t_z$ corresponde a:

$$\lambda_z|t_z \sim \text{Gamma}(\alpha'_z = n_z, \beta'_z = \sum_{i=1}^{n_z} t_i) \quad (5-5)$$

Donde n_z corresponde al número de pacientes en la muestra. Dicho esto, n_1 representa los pacientes que fueron hospitalizados, n_2 representa los pacientes internados en UCI, y n_3 representa los pacientes que recibieron manejo terapéutico dirigido. En la tabla 5-4 se presenta la información de los pacientes distribuidos para cada grupo de tratamiento, así como la suma de sus tiempos y la distribución posterior.

g_i	X1	X2	X3	X4	D_1	C	Pacientes	$\sum t_i$	Posterior
1	1	1	1	1	1	1	38	2201	Gamma(38,2201)
2	1	1	1	1	0	1	16	817	Gamma(16,817)
3	1	1	1	1	1	0	16	575	Gamma(16,575)
4	1	1	1	1	0	0	6	102	Gamma(38,2201)
5	1	1	1	0	1	1	31	1053	Gamma(31,1053)
6	1	1	1	0	0	1	12	488	Gamma(12,488)
7	1	1	1	0	1	0	17	434	Gamma(17,434)
8	1	1	1	0	0	0	3	36	Gamma(3,36)
9	1	0	1	1	1	1	1	34	Gamma(1,34)
10	1	0	1	1	0	1	3	60	Gamma(3,60)
11	1	0	1	1	0	0	1	34	Gamma(1,34)
12	1	0	0	1	1	1	16	413	Gamma(16,413)
13	1	0	0	1	0	1	10	58	Gamma(10,58)
14	1	0	0	1	1	0	1	71	Gamma(1,71)
15	1	0	0	1	0	0	2	19	Gamma(2,19)
16	1	0	0	0	1	1	16	268	Gamma(16,268)
17	1	0	0	0	1	0	6	72	Gamma(6,72)
18	1	0	0	0	0	0	1	7	Gamma(1,7)
19	0	1	1	1	1	1	10	476	Gamma(10,476)
20	0	1	1	1	0	1	5	181	Gamma(5,181)
21	0	1	1	1	1	0	1	18	Gamma(1,18)
22	0	1	1	0	1	1	9	336	Gamma(9,336)
23	0	1	1	0	0	1	6	371	Gamma(6,371)
24	0	1	1	0	1	0	1	9	Gamma(1,9)
25	0	0	0	1	1	1	1	39	Gamma(1,39)
26	0	0	0	1	0	1	2	45	Gamma(2,45)
27	0	0	0	1	0	0	1	1	Gamma(1,1)
28	0	0	0	0	1	1	1	25	Gamma(1,25)
29	0	0	0	0	0	1	5	51	Gamma(5,51)
30	0	0	0	0	1	0	2	7	Gamma(2,7)
31	0	0	0	0	0	0	1	1	Gamma(1,1)

Tabla 5-4.: Distribución posterior para modelar los tiempos de hospitalización para 31 grupos de tratamiento.

g_i	X1	X2	X3	X4	D_1	C	Pacientes	$\sum t_i$	Posterior
1	1	1	1	1	1	1	19	578	Gamma(19,578)
2	1	1	1	1	0	1	11	293	Gamma(11,293)
3	1	1	1	1	1	0	3	30	Gamma(3,30)
4	1	1	1	1	0	0	5	58	Gamma(5,58)
5	1	1	1	0	1	1	8	254	Gamma(8,254)
6	1	1	1	0	0	1	8	237	Gamma(8,237)
7	1	1	1	0	1	0	4	62	Gamma(4,62)
8	1	1	1	0	0	0	1	2	Gamma(1,2)
9	1	0	1	1	1	1	1	7	Gamma(1,7)
10	1	0	1	1	0	1	3	13	Gamma(3,13)
11	1	0	1	1	0	0	1	13	Gamma(1,13)
12	1	0	0	1	1	1	4	32	Gamma(4,32)
13	1	0	0	1	0	1	4	17	Gamma(4,17)
14	1	0	0	1	1	0	1	11	Gamma(1,11)
15	1	0	0	1	0	0	1	0	-
16	1	0	0	0	1	1	3	40	Gamma(3,40)
19	0	1	1	1	1	1	2	28	Gamma(2,28)
20	0	1	1	1	0	1	4	125	Gamma(4,125)
22	0	1	1	0	1	1	2	34	Gamma(2,34)
23	0	1	1	0	0	1	4	200	Gamma(4,200)
25	0	0	0	1	1	1	1	39	Gamma(1,39)
26	0	0	0	1	0	1	1	37	Gamma(1,37)
27	0	0	0	1	0	0	1	1	Gamma(1,1)

Tabla 5-5.: Distribución posterior para modelar los tiempos de estancia en UCI para 24 grupos de tratamiento.

g_i	X1	X2	X3	X4	D_1	C	Pacientes	Suma de tiempo (t)	Posterior
1	1	1	1	1	1	1	34	4080,25	Gamma(34,4080.25)
2	1	1	1	1	0	1	14	2062,75	Gamma(14,2062.75)
3	1	1	1	1	1	0	16	1148,54	Gamma(16,1148.541)
4	1	1	1	1	0	0	5	271,90	Gamma(5,271.9039)
5	1	1	1	0	1	1	23	1502,39	Gamma(23,1502.389)
6	1	1	1	0	0	1	8	779,10	Gamma(8,779.1047)
7	1	1	1	0	1	0	11	1323,91	Gamma(11,1323.906)
8	1	1	1	0	0	0	2	31,52	Gamma(2,31.51667)
9	1	0	1	1	1	1	1	66,62	Gamma(1,66.61667)
11	1	0	1	1	0	0	1	145,82	Gamma(1,145.8167)
12	1	0	0	1	1	1	12	865,76	Gamma(12,865.7564)
13	1	0	0	1	0	1	8	305,35	Gamma(8,305.35)
15	1	0	0	1	0	0	2	64,44	Gamma(2,64.43722)
16	1	0	0	0	1	1	7	499,64	Gamma(7,499.6419)
19	0	1	1	1	1	1	9	902,62	Gamma(9,902.6178)
20	0	1	1	1	0	1	5	789,91	Gamma(5,789.9072)
21	0	1	1	1	1	0	1	108,17	Gamma(1,108.1667)
22	0	1	1	0	1	1	9	807,49	Gamma(9,807.4868)
23	0	1	1	0	0	1	6	490,77	Gamma(6,490.7667)
24	0	1	1	0	1	0	1	125,23	Gamma(1,125.2333)
25	0	0	0	1	1	1	1	138,27	Gamma(1,138.2667)
26	0	0	0	1	0	1	2	304,53	Gamma(2,304.5325)
29	0	0	0	0	0	1	5	462,21	Gamma(5,462.2136)

Tabla 5-6.: Distribución posterior para modelar el tiempo de duración del manejo terapéutico dirigido del paciente para 23 grupos de tratamiento.

Con la información suministradas en las tablas 5-4 a 5-6 se construye la distribución posterior para cada caso, con la cual se realiza la estimación del promedio de los tiempos de interés, así como sus intervalos de credibilidad (IC) con un 95 % de probabilidad. Sin embargo, en este proceso de estimación se deben contemplar dos aspectos importantes:

- La distribución a priori para cada conjunto de tiempos asociados a la estancia hospitalaria se indica a continuación:

Para estimar $\lambda_1 : \lambda_1 \sim Unif[0, \hat{\lambda}_1 = 21,87]$

Para estimar $\lambda_2 : \lambda_2 \sim Unif[0, \hat{\lambda}_2 = 26,34]$

Para estimar $\lambda_3 : \lambda_3 \sim Unif[0, \hat{\lambda}_3 = 20,84]$

Los valores para $\hat{\lambda}_z$ con $z = 1, 2, 3$, se obtuvieron empíricamente cuando se estudió el comportamiento de los tiempos muestralmente. Dado que la distribución a priori de Jeffreys es una uniforme, se propuso un valor como límite superior del intervalo de definición de la distribución, esto es, si se tiene $Unif[a, b]$, entonces $b = \hat{\lambda}_z$.

- En el esquema de tratamiento 15 de la Tabla 5-5 se encontró que, solo hubo un paciente que no fue internado al menos un día, presentando dificultad para estimar su tiempo promedio de estancia.

En la literatura, en investigaciones como la desarrollada por Azkárte et al. [2012], la mediana del tiempo de estancia hospitalaria es de **25 días**, similar al obtenido en el estudio de Coll [2021]. Por lo tanto, se calcula la probabilidad de que el tiempo de hospitalización de un paciente (t_1) sea mayor a dicho valor, esto es, estimar $P(t_1 > 25 \text{ días})$, para cada esquema de tratamiento.

6. Resultados

Inicialmente se realiza un análisis descriptivo de las variables que se incorporaron al análisis de esta investigación. En las tablas 6-1 y 6-2 se presenta la información descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 6-1, el 45.6 % de los individuos es menor de 19 años, siendo el 56.4 % del sexo masculino. El 85.9 % de los individuos procede de una zona urbana, y el 73.4 % se identifica con otra etnia distinta a las contempladas en el registro de la historia clínica.

Con respecto al esquema de tratamiento, el 81.3 % de los manejos terapéuticos empíricos cumplieron con los protocolos internacionales, el 71 % incluyeron la presencia de un especialista en infectología, mientras que el 73 % contó con valoración de él. En el 75.5 % de los tratamientos, el médico efectuó algún cambio de decisión luego de conocer el resultado de la prueba de diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), en donde, en el 22.4 % de los casos se decidió suspender el tratamiento, y en el 36.9 % de los casos se decidió escalar el antibiótico que se estaba suministrando al paciente.

Con respecto al resultado clínico del paciente al finalizar el tratamiento, el 67.6 % de los pacientes mejoraron su estado de salud. Por otro lado, el 61.8 % de los pacientes no fueron internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y el 74.7 % de los pacientes recibieron manejo terapéutico dirigido (tratamiento antibiótico posterior al conocimiento del resultado de la prueba diagnóstica).

Examinando los resultados de la Tabla 6-2, con respecto a la mediana de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente, se observa que el 50 % de los pacientes estuvo como máximo 21 días (10 - 42 días) de estancia hospitalaria; el 50 % de los pacientes que fueron internados en UCI, tuvieron un tiempo de estancia máximo de 15 días (4.8 - 29 días). Finalmente, el tiempo de manejo antibiótico dirigido, para el 50 % de los pacientes, fue como máximo de 66 horas (31.2 - 94.4 horas).

Variable		n_i	$f_i(\%)$
Edad	Menor a 19 años	110	45,6 %
	Entre 19 y 56 años	77	32,0 %
	Entre 56 y 84 años	54	22,4 %
Sexo	Masculino	136	56,4 %
	Femenino	105	43,6 %
Procedencia	Urbana	207	85,9 %
	Rural	34	14,1 %
Etnia	Mestizo	37	15,4 %
	Afrodescendiente	14	5,8 %
	Indígena	8	3,3 %
	Blanco	5	2,1 %
	Otro	177	73,4 %
Protocolos internacionales	Si	196	81,3 %
	No	45	18,7 %
Presencia de infectólogo	Si	171	71,0 %
	No	70	29,0 %
Valoración de infectólogo	Si	176	73,0 %
	No	65	27,0 %
Cambio de decisión	Si	182	75,5 %
	No	59	24,5 %
Decisión Post Prueba	Suspender el tratamiento	54	22,4 %
	Escalar el antibiótico	89	36,9 %
	Desescalar el antibiótico	39	16,2 %
	No cambió	59	24,5 %
Resultado clínico	Mejora	163	67,6 %
	Empeoramiento	4	1,7 %
	Igual condición	8	3,3 %
	Mortalidad	66	27,4 %
Ingreso a UCI	Si	92	38,2 %
	No	149	61,8 %
Manejo terapéutico dirigido	Si	180	74,7 %
	No	61	25,3 %

Tabla 6-1.: Distribución de los $n = 241$ pacientes, de acuerdo con variables demográficas y clínicas.

6.1 Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico.

49

Variable	Med (P25 - P75)	n (pacientes)
Tiempo de hospitalización	21 días (10 - 42)	241
Tiempo de hospitalización en UCI	14.5 días (4.8 - 29.0)	92
Tiempo de terapia dirigida	66 horas (31.2 - 121.6)	183

Tabla 6-2.: Distribución de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente.

6.1. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico.

La primera parte de este análisis estadístico está centrado en estimar la probabilidad: $\theta_j = P(X_4|X_1, X_2, X_3)$, interpretada como la probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) coincida con el patógeno asumido a priori por el médico (bacteria), dadas los posibles grupos de tratamiento que define la presencia o ausencia de las categorías de X_i para $i = 1, 2, 3$; con $j = 1, \dots, 8$, dado que se deben estudiar 8 grupos de tratamiento. Sin embargo, como se mostró en la Tabla 5-1, no todas las combinaciones de las variables presentan muestra de pacientes plausible de ser utilizada en las estimaciones, por lo cual, fueron excluidos del análisis. Dicho esto, se estimaron cinco probabilidades, y por ende, $j = 1, \dots, 5$. Las probabilidades estimadas y sus regiones de credibilidad se presentan en la Tabla 6-3.

Grupo (g_i)	X_4	X_1	X_2	X_3	Pacientes	$E(\theta_i g_i)$	IC (95 %)	HPD
1	1	1	1	1	76	0.536	[0.481; 0.590]	[0.481; 0.591]
2	1	1	0	1	5	0.569	[0.431; 0.702]	[0.433; 0.704]
3	1	1	0	0	29	0.531	[0.449; 0.612]	[0.450; 0.612]
4	1	0	1	1	16	0.485	[0.390; 0.581]	[0.390; 0.580]
5	1	0	0	0	4	0.400	[0.286; 0.520]	[0.284; 0.518]

Tabla 6-3.: Probabilidad de coincidencia (X_4) dado el cumplimiento de los protocolos iniciales (X_1), presencia de infectólogo (X_2) y valoración de infectólogo (X_3) conjuntamente.

A partir de los resultados de la Tabla 6-6, se observó que la probabilidad de que el tratamiento antibiótico empírico asignado por el médico, coincida con la prueba de diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR), cuando no cumple con los protocolos internacionales, no hay presencia de especialista en infectología y no hay una valoración de él, es la más baja, siendo en promedio del 40.0%, en donde con una probabilidad del 95 % se esperaría que el valor mínimo sea de 28.6 % y como máximo de 52.0 %. Por otro lado,

la probabilidad de coincidencia posterior más alta se obtiene cuando el tratamiento cumple con los protocolos iniciales y se cuenta con valoración del especialista en infectología, siendo del 56.9 %, evidenciando que bajo este escenario se puede alcanzar un máximo del 70.2 % de coincidencias, contemplando un 95 % de probabilidad.

En la Figura 5 del Anexo 1 se realiza el contraste entre la distribución a priori informativa, y la distribución posterior. Para las cinco probabilidades estimadas se encuentra una simetría en ambas distribuciones alrededor del valor de 0.5, como se obtuvo en la Tabla 6-3. Ambas distribuciones presentan una similitud entre ellas, de manera que, en los grupos de tratamiento 1,3,4 y 5 hay una superposición de ellas. Este aspecto nos indica que la distribución posterior está contemplando en gran medida la información elicitada a través del método de Bedrick et al. [1996], obtenida por medio del modelo Logit. Adicionalmente, se observa que los intervalos de credibilidad (95 % de probabilidad) y HPD se superponen, indicando que las regiones con mayor densidad de probabilidad se hallan alrededor del valor de 0.5, y coincide con la región en donde, con un 95 % de probabilidad, se espera que se encuentre el verdadero valor de cada θ_j estimado.

6.1.1. Probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y sospecha de cuadro infeccioso

Cuando el médico tiene indicios de que la infección del paciente es causada por una bacteria u hongo, su sospecha es de un cuadro de Sepsis, mientras que, si es causada por un virus, su sospecha es de un cuadro de Meningitis. Cuando se implementan las pruebas de laboratorio, puede ocurrir que sus resultados validen las sospechas que a priori tiene el médico, lo cual evidencia un adecuado conocimiento empírico de la sintomatología de cada cuadro, entre otros factores.

Considerando las variables X_5 (El médico a priori tiene sospecha de un cuadro de Sepsis), X_6 (El médico a priori tiene sospecha de un cuadro de Meningitis), X_7 (La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso es de Sepsis) y X_8 (La prueba diagnóstica confirma que el cuadro infeccioso es de Meningitis); se quiere estimar las probabilidades $\theta_j = P(X_7|X_5)$ y $\theta_j = P(X_8|X_6)$, con $j = 6, 7, 8, 9$, interpretadas como la probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica verifique que, la sospecha a priori del médico sobre el cuadro infeccioso de Sepsis o Meningitis respectivamente, es correcta. Dicho esto, se forman cuatro casos para estudiar:

Caso 1: $\theta_6 = P(X_7 = 1|X_5 = 1)$ - Es probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica verifique la sospecha a priori del médico sobre un cuadro infeccioso de Sepsis.

Caso 2: $\theta_7 = P(X_7 = 0|X_5 = 1)$ - Es probabilidad condicional de que el resultado

de la prueba diagnóstica no verifique la sospecha a priori del médico sobre un cuadro infeccioso de Sepsis.

Caso 3: $\theta_8 = P(X_8 = 1|X_6 = 1)$ - Es probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica verifique la sospecha a priori del médico sobre un cuadro infeccioso de Meningitis.

Caso 4: $\theta_9 = P(X_8 = 0|X_6 = 1)$ - Es probabilidad condicional de que el resultado de la prueba diagnóstica no verifique la sospecha a priori del médico sobre un cuadro infeccioso de Meningitis.

Los resultados del proceso de estimación se presentan en la Tabla 6-4.

Caso	X_7	X_5	Pacientes	$E(\theta_j X_7)$	IC (95 %)	HPD
1	1	1	75	0.795	[0.735; 0.849]	[0.737; 0.851]
2	0	1	19	0.205	[0.151; 0.265]	[0.149; 0.263]
	X_8	X_6	Pacientes	$E(\theta_j X_6)$	IC (95 %)	HPD
3	1	1	0	0.005	[0.000; 0.019]	[0.000; 0.015]
4	0	1	97	0.995	[0.981; 1.000]	[0.985; 1.000]

Tabla 6-4.: Probabilidad de que se valide la sospecha del cuadro de sepsis o meningitis con la prueba diagnóstica.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 6-4, se observó que, en promedio, cuando el médico tiene sospecha de Sepsis, la probabilidad de que los resultados de la prueba de laboratorio verifiquen dicha sospecha, es del 79.5 %, teniendo un intervalo de credibilidad estrecho (con 95 % de probabilidad), de 73.5 % al 84.9 %, evidenciando un panorama de asertividad considerablemente alto. Por otro lado, cuando el médico tiene sospecha de un cuadro de Meningitis, la probabilidad de que la prueba de laboratorio no valide dicha sospecha es del 99.5 %, indicando una probabilidad de no asertividad muy alta cuando el médico se enfrenta a un cuadro infeccioso causado por un virus.

6.2. Probabilidad de resultado clínico del paciente y de cambio de decisión en el tratamiento.

6.2.1. Probabilidad del resultado clínico del paciente al finalizar el tratamiento.

Se realizó la estimación de la probabilidad condicional de que, para cada grupo de tratamiento, el resultado clínico del paciente sea de mejora de su estado de salud (D_1), empeoramiento

de él (D_2), sin ningún cambio (D_3) o muerte (D_4). Para ello, se consideraron los grupos de tratamiento conformados en la Tabla 6-3, a los cuales se incluyen dos variables: En primer lugar, la coincidencia de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) y el patógeno sensible al antibiótico usado en el esquema empírico (X_4), y en segundo lugar, si el médico decidió realizar o no algún cambio de decisión en el manejo terapéutico (C). De esta manera, son cinco variables que condicionan a la variable de interés (D_j), para $j = 1, 2, 3, 4$, conformándose 32 esquemas distintos de manejo terapéutico asociados a cada desenlace, arrojando un total de 128 probabilidades a estimar de la forma $\theta_i = P(D_j = 1|X_1, X_2, X_3, X_4, C)$, para $i = 1, \dots, 128$. Sin embargo, solo se contemplan 72 grupos de tratamiento, en los cuales se localiza la muestra de pacientes. Los resultados del proceso de estimación se presentan en la Tabla 6-5.

g_i	D_j	X_1	X_2	X_3	X_4	C	Pacientes	$E(\theta_i g_i)$	IC (95 %)	HPD
1	1	1	1	1	1	1	36	0,652	[0.524; 0.768]	[0.527; 0.773]
2	2						1	0,027	[0.002; 0.081]	[0.000; 0.193]
3	3						1	0,027	[0.002; 0.083]	[0.000; 0.208]
4	4						16	0,295	[0.184; 0.416]	[0.179; 0.414]
5	1	1	1	1	1	0	15	0,646	[0.451; 0.821]	[0.458; 0.827]
6	2						0	0,021	[0.000; 0.107]	[0.000; 0.079]
7	3						2	0,104	[0.019; 0.250]	[0.008; 0.224]
8	4						5	0,230	[0.087; 0.413]	[0.076; 0.395]
9	1	1	1	1	0	1	30	0,679	[0.534; 0.804]	[0.542; 0.809]
10	2						0	0,011	[0.000; 0.054]	[0.000; 0.043]
11	3						2	0,056	[0.009; 0.136]	[0.004; 0.122]
12	4						11	0,255	[0.141; 0.391]	[0.134; 0.383]
13	1	1	1	1	0	0	17	0,795	[0.624; 0.945]	[0.000; 0.086]
14	2						0	0,023	[0.000; 0.113]	[0.000; 0.086]
15	3						1	0,068	[0.005; 0.200]	[0.000; 0.172]
16	4						2	0,114	[0.021; 0.273]	[0.009; 0.243]
17	1	1	0	1	1	1	1	0,250	[0.022; 0.629]	[0.002; 0.564]
18	2						0	0,085	[0.000; 0.374]	[0.000; 0.306]
19	3						0	0,084	[0.000; 0.381]	[0.000; 0.306]
20	4						3	0,581	[0.213; 0.907]	[0.232; 0.923]
21	1	1	0	1	1	0	0	0,168	[0.000; 0.651]	[0.000; 0.569]
22	2						0	0,165	[0.000; 0.672]	[0.000; 0.569]
23	3						0	0,165	[0.000; 0.666]	[0.000; 0.569]
24	4						1	0,503	[0.059; 0.938]	[0.061; 0.939]
25	1	1	0	0	1	1	16	0,589	[0.405; 0.761]	[0.410; 0.765]
26	2						1	0,054	[0.004; 0.162]	[0.000; 0.136]
27	3						0	0,018	[0.000; 0.087]	[0.000; 0.068]
28	4						9	0,339	[0.180; 0.519]	[0.172; 0.512]
29	1	1	0	0	1	0	1	0,300	[0.030; 0.711]	[0.003; 0.653]
30	2						0	0,101	[0.000; 0.534]	[0.000; 0.444]
31	3						0	0,099	[0.000; 0.434]	[0.000; 0.363]
32	4						2	0,500	[0.122; 0.878]	[0.123; 0.877]

g_i	D_j	X1	X2	X3	X4	C	Pacientes	$E(\theta_i g_i)$	IC (95 %)	HPD
33	1	1	0	0	0	1	16	0,916	[0.763; 0.994]	[0.792; 0.999]
34	2						0	0,028	[0.000; 0.136]	[0.000; 0.105]
35	3						0	0,028	[0.000; 0.134]	[0.000; 0.105]
36	4						0	0,029	[0.000; 0.134]	[0.000; 0.105]
37	1	1	0	0	0	0	6	0,722	[0.402; 0.945]	[0.449; 0.967]
38	2						0	0,056	[0.000; 0.260]	[0.000; 0.208]
39	3						1	0,169	[0.015; 0.453]	[0.001; 0.397]
40	4						0	0,054	[0.000; 0.256]	[0.000; 0.206]
41	1	0	1	1	1	1	10	0,619	[0.383; 0.821]	[0.394; 0.834]
42	2						0	0,029	[0.000; 0.140]	[0.000; 0.112]
43	3						0	0,029	[0.000; 0.141]	[0.000; 0.112]
44	4						5	0,323	[0.127; 0.553]	[0.118; 0.540]
45	1	0	1	1	1	0	1	0,503	[0.064; 0.939]	[0.061; 0.939]
46	2						0	0,167	[0.000; 0.656]	[0.000; 0.569]
47	3						0	0,165	[0.000; 0.666]	[0.000; 0.569]
48	4						0	0,166	[0.000; 0.694]	[0.000; 0.569]
49	1	0	1	1	0	1	9	0,558	[0.330; 0.773]	[0.331; 0.783]
50	2						1	0,087	[0.007; 0.258]	[0.000; 0.220]
51	3						1	0,089	[0.007; 0.261]	[0.000; 0.220]
52	4						4	0,266	[0.090; 0.488]	[0.076; 0.469]
53	1	0	1	1	0	0	1	0,501	[0.054; 0.946]	[0.061; 0.939]
54	2						0	0,168	[0.000; 0.676]	[0.000; 0.569]
55	3						0	0,167	[0.000; 0.663]	[0.000; 0.569]
56	4						0	0,165	[0.000; 0.656]	[0.000; 0.569]
57	1	0	0	0	1	1	1	0,299	[0.030; 0.719]	[0.003; 0.653]
58	2						0	0,102	[0.000; 0.450]	[0.000; 0.500]
59	3						0	0,101	[0.000; 0.444]	[0.000; 0.363]
60	4						2	0,498	[0.123; 0.880]	[0.123; 0.877]
61	1	0	0	0	1	0	0	0,167	[0.000; 0.668]	[0.000; 0.569]
62	2						0	0,165	[0.000; 0.662]	[0.000; 0.569]
63	3						0	0,167	[0.000; 0.666]	[0.000; 0.569]
64	4						1	0,502	[0.060; 0.942]	[0.000; 0.772]
65	1	0	0	0	0	1	1	0,188	[0.016; 0.506]	[0.001; 0.441]
66	2						1	0,187	[0.015; 0.496]	[0.001; 0.441]
67	3						0	0,063	[0.000; 0.300]	[0.000; 0.233]
68	4						4	0,562	[0.239; 0.857]	[0.246; 0.871]
69	1	0	0	0	0	0	2	0,502	[0.119; 0.879]	[0.123; 0.877]
70	2						0	0,099	[0.000; 0.457]	[0.000; 0.363]
71	3						0	0,101	[0.000; 0.451]	[0.000; 0.363]
72	4						1	0,298	[0.028; 0.719]	[0.003; 0.653]

Tabla 6-5.: Probabilidad condicional de ocurrencia de cada resultado clínico del paciente (D_j), para $j = 1, 2, 3, 4$, dado el grupo de tratamiento.

De acuerdo con los resultados, se observó que, un valor esperado de pacientes cuyo manejo terapéutico cumplió con los protocolos internacionales, tuvo valoración del especialista en infectología, coincidencia del resultado de la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al

antibiótico suministrado, y el cual tuvo algún cambio por parte del médico, es del 58.1 %. Por otro lado, si el manejo terapéutico no cumplió con los protocolos internacionales, no tuvo presencia y valoración de un especialista en infectología, y no hubo coincidencia del resultado de la diagnóstica con el patógeno sensible, y el médico decidió efectuar algún cambio en el manejo terapéutico, se espera un porcentaje de fallecidos del 56.2 %. Estas dos probabilidades son las más alarmantes, dado que indican un panorama en donde más de la mitad de los pacientes pueden no sobrevivir al finalizar el tratamiento.

Los siguientes esquemas de tratamiento presentan probabilidades esperadas de muerte del paciente cercanas al 50 %:

- El tratamiento cumplió con los protocolos internacionales, hay valoración de infectólogo, coincidencia del patógeno sensible con la prueba diagnóstica, pero el médico no efectuó ningún cambio en el manejo terapéutico. (50,3 %).
- El tratamiento cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia de especialista en infectología, no hubo valoración de él, hubo coincidencia del patógeno sensible con la prueba diagnóstica, pero el médico no efectuó ningún cambio en el manejo terapéutico. (50,0 %).
- El tratamiento no cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia de especialista en infectología, no hubo valoración de él, hubo coincidencia del patógeno sensible con la prueba diagnóstica, pero el médico no efectuó ningún cambio en el manejo terapéutico. (50,1 %).

Los siguientes esquemas de tratamiento reflejaron las probabilidades esperadas más altas de mejora del estado de salud del paciente:

- El tratamiento cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia ni valoración del especialista en infectología, no hubo coincidencia del patógeno sensible con la diagnóstica, pero el médico efectuó algún cambio en el tratamiento. (91.6 %).
- El tratamiento cumplió con los protocolos internacionales, hubo presencia y valoración del especialista en infectología, no hubo coincidencia del patógeno sensible con la prueba diagnóstica, pero el médico no efectuó algún cambio en el tratamiento. (79.5 %).
- El tratamiento cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia ni valoración de especialista en infectología, no hubo coincidencia del patógeno sensible con la prueba diagnóstica, y el médico no efectuó algún cambio de decisión en el tratamiento. (72.2 %).

Como un aspecto importante de este análisis, resulta relevante explorar si efectuar un cambio de decisión en el manejo terapéutico del paciente, aumenta o disminuye su probabilidad de mejora. Se estimó la probabilidad de que el paciente mejore o no su estado de salud al finalizar el tratamiento ($X_{14} = 1$ y $X_{14} = 0$ respectivamente), condicionado al hecho de si se implementó un cambio de decisión o no por parte del médico en el manejo terapéutico ($C = 0$ y $C = 1$ respectivamente). Las probabilidades estimadas se presentan en la Tabla 6-6.

X_{14}	C	$E[\theta_i C]$	IC (95 %)	HPD
1	1	0.674	[0.605; 0.740]	[0.606; 0.741]
	0	0.326	[0.260; 0.395]	[0.259; 0.394]
0	1	0.738	[0.621; 0.839]	[0.627; 0.844]
	0	0.262	[0.161; 0.379]	[0.156; 0.373]

Tabla 6-6.: Probabilidad condicional de que el paciente mejore o no, dado el hecho de si el médico realizó algún cambio de decisión en el tratamiento del paciente.

En promedio, la probabilidad de que el estado de salud del paciente mejore, es del 67.4 % cuando el médico efectúa algún cambio en el tratamiento empírico asignado, teniendo una diferencia del 34.8 % con la probabilidad obtenida cuando no se realiza algún cambio (32.6 %).

6.2.2. Probabilidad de cambio de decisión en el manejo terapéutico.

Se estimó de forma predictiva la probabilidad de que el médico efectúe algún cambio de decisión en el tratamiento antibiótico empírico asignado al paciente. Cabe resaltar que son cuatro decisiones posibles: Suspender el tratamiento (Y_{10}), escalar el antibiótico suministrado (Y_{11}), desescalar el antibiótico (Y_{12}), o bien, no realizar ningún cambio (Y_{13}). Esta probabilidad predictiva, tiene en cuenta cada grupo de tratamiento contemplando las variables X_1 , X_2 , X_3 y X_4 , articulando el conocimiento de cómo fue el resultado clínico del paciente posterior a recibir el tratamiento (si mejoró o no). Dicho esto, se estimarán las probabilidades $\theta_i = P(Y_j|X_1, X_2, X_3, X_4, M)$. Por ende, se estimaron 72 probabilidades predictivas, asociadas a los grupos de tratamiento que contaron con muestra de individuos. Los resultados del proceso de estimación se presentan en la Tabla 6-7.

g_i	Y_j	X1	X2	X3	X4	X14	x_k	n_k	Probabilidad predictiva
1	10	1	1	1	1	1	8	54	0,142
2	11						23		0,394
3	12						7		0,126
4	13						16		0,274
5	10	1	1	1	1	0	1	22	0,071
6	11						9		0,374
7	12						6		0,256
8	13						6		0,256
9	10	1	1	1	0	1	12	48	0,233
10	11						13		0,251
11	12						6		0,123
12	13						17		0,327
13	10	1	1	1	0	0	6	15	0,364
14	11						5		0,308
15	12						1		0,098
16	13						3		0,201
17	10	1	0	1	1	1	0	1	0,198
18	11						1		0,496
19	12						0		0,198
20	13						0		0,198
21	10	1	0	1	1	0	0	4	0,121
22	11						3		0,580
23	12						0		0,121
24	13						1		0,256
25	10	1	0	0	1	1	1	17	0,088
26	11						11		0,586
27	12						4		0,227
28	13						1		0,088
29	10	1	0	0	1	0	7	12	0,517
30	11						3		0,243
31	12						0		0,058
32	13						2		0,179
33	10	1	0	0	0	1	6	22	0,256
34	11						4		0,181
35	12						6		0,256
36	13						6		0,256
37	10	1	0	0	0	0	0	1	0,198
38	11						0		0,198
39	12						0		0,198
40	13						1		0,496
41	10	0	1	1	1	1	3	11	0,261
42	11						5		0,405
43	12						2		0,193
44	13						1		0,126

g_i	Y_j	X1	X2	X3	X4	X14	x_k	n_k	Probabilidad predictiva
45	10	0	1	1	1	0	0	5	0,107
46	11						4		0,642
47	12						1		0,223
48	13						0		0,107
49	10	0	1	1	0	1	5	10	0,441
50	11						1		0,136
51	12						3		0,283
52	13						1		0,136
53	10	0	1	1	0	0	2	6	0,307
54	11						3		0,425
55	12						1		0,198
56	13						0		0,095
57	10	0	0	0	1	1	0	1	0,198
58	11						0		0,198
59	12						1		0,496
60	13						0		0,198
61	10	0	0	0	1	0	0	3	0,140
62	11						1		0,302
63	12						1		0,302
64	13						1		0,302
65	10	0	0	0	0	1	0	3	0,140
66	11						1		0,302
67	12						0		0,140
68	13						2		0,494
69	10	0	0	0	0	0	3	6	0,425
70	11						2		0,307
71	12						0		0,095
72	13						1		0,198

Tabla 6-7.: Probabilidad predictiva de cada cambio de decisión Y_j , para $j = 10, 12, 13, 14$, dado el grupo de tratamiento.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la Tabla 6-7, hay esquemas de tratamiento que de forma predictiva presentan una probabilidad considerablemente alta para asumir cada cambio de decisión. Dichos casos se presentan a continuación:

- Para el esquema terapéutico que cumple con los protocolos internacionales, que no cuenta con presencia ni valoración del especialista en infectología, el resultado de la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) coincide con el patógeno sensible al tratamiento asignado, y el desenlace es de no mejoría para el estado de salud del paciente, con una probabilidad del 51.7 % se esperaría que el médico haya decidido suspender el tratamiento luego de conocer el resultado de la prueba.
- Para el esquema terapéutico en el cual el tratamiento no cumple con los protocolos internacionales, pero si hay presencia y valoración del especialista en infectología, y

la prueba diagnóstica coincida con el patógeno sensible al tratamiento asignado, y el desenlace es de no mejoría para el estado de salud del paciente, la probabilidad de que el médico haya decidido escalar el antibiótico suministrado en el tratamiento, es del 64.2 %.

- Para el esquema terapéutico en el cual el tratamiento no cumple con los protocolos internacionales, no hay presencia ni valoración del especialista de infectología, y la prueba diagnóstica coincida con el patógeno sensible al tratamiento asignado por el médico, y el desenlace es de mejoría para el estado de salud del paciente, la probabilidad de que el médico haya decidido desescalar el antibiótico suministrado es del 49.6 %.
- Para el esquema terapéutico en donde el tratamiento cumple con los protocolos internacionales, pero no se cuenta con presencia y valoración del especialista en infectología, y la prueba diagnóstica no coincida con el patógeno sensible al tratamiento asignado, y el desenlace es de no mejoría para el estado de salud del paciente, la probabilidad de que el médico haya decidido no realizar ningún cambio en el tratamiento empírico asignado es del 49.6 %.

6.3. Estimación de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente.

Se realizó la estimación del tiempo de hospitalización, estancia en UCI y de terapia antibiótica dirigida, que se espera *a posterior* de un paciente que reciba cada grupo de tratamiento posible, contemplando el cumplimiento de los protocolos internacionales (X_1), presencia del especialista en infectología (X_2), valoración del especialista en infectología (X_3), coincidencia entre prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) y patógeno sensible al tratamiento antibiótico asignado (X_4), si el médico efectuó algún cambio de decisión en el manejo terapéutico luego de conocer el resultado de la prueba diagnóstica (C), y si el resultado clínico del paciente refleja mejora de su estado de salud (D_1). De las combinaciones que surgen al contemplar las seis variables mencionadas, solo se estudiaron 31 grupos de tratamiento, dado que son aquellos que tienen muestra de pacientes.

Se estimó el valor $\hat{t}_z|g_i$, con $z = 1, 2, 3$ e $i = 1, \dots, 31$. El subíndice z se asocia a los tres tiempos considerados, en donde:

t_1 : Representa el tiempo que duró el paciente hospitalizado.

t_2 : Representa el tiempo que duró la estancia el paciente en UCI.

t_3 : Representa el tiempo que duró el manejo terapéutico dirigido del paciente.

6.3.1. Estimación del tiempo de hospitalización

Debido a que todos los pacientes con infección severa fueron hospitalizados, el total de individuos distribuidos entre los grupos de tratamiento es de $n = 241$ pacientes. Se estimó el tiempo de hospitalización esperado para un paciente que reciba cada esquema de manejo terapéutico descrito por g_i , con $i = 1, \dots, 31$. Los tiempos estimados y su intervalo de credibilidad (95 % de probabilidad) se presentan en la Tabla 6-8.

g_i	X1	X2	X3	X4	D.i	C	Pacientes	$\sum t_i$	$\hat{t}_1 \hat{\lambda}_1$	IC (95 %)	$P(t > 25 \text{ días})$
1	1	1	1	1	1	1	38	2201	58	[43.157; 81.849]	0,999
2	1	1	1	1	0	1	16	817	51	[33.023; 89.335]	0,999
3	1	1	1	1	1	0	16	575	36	[23.242; 62.873]	0,948
4	1	1	1	1	0	0	6	102	17	[8.742; 46.324]	0,227
5	1	1	1	0	1	1	31	1053	34	[24.587; 49.993]	0,968
6	1	1	1	0	0	1	12	488	41	[24.794; 78.702]	0,973
7	1	1	1	0	1	0	17	434	26	[16.703; 43.825]	0,567
8	1	1	1	0	0	0	3	36	12	[4.983; 58.189]	0,176
9	1	0	1	1	1	1	1	34	34	[9.217; 1342.928]	0,743
10	1	0	1	1	0	1	3	60	20	[8.305; 96.982]	0,430
11	1	0	1	1	0	0	1	34	34	[9.217; 1342.928]	0,743
12	1	0	0	1	1	1	16	413	26	[16.694; 45.159]	0,584
13	1	0	0	1	0	1	10	58	6	[3.395; 12.095]	0,015
14	1	0	0	1	1	0	1	71	71	[19.247; 2804.350]	0,942
15	1	0	0	1	0	0	2	19	10	[3.410; 78.445]	0,177
16	1	0	0	0	1	1	16	268	17	[10.833; 29.304]	0,078
17	1	0	0	0	1	0	6	72	12	[6.171; 32.699]	0,072
18	1	0	0	0	0	0	1	7	7	[1.898; 276.485]	0,244
19	0	1	1	1	1	1	10	476	48	[27.861; 99.262]	0,991
20	0	1	1	1	0	1	5	181	36	[17.673; 111.489]	0,848
21	0	1	1	1	1	0	1	18	18	[4.880; 710.962]	0,513
22	0	1	1	0	1	1	9	336	37	[21.316; 81.645]	0,919
23	0	1	1	0	0	1	6	371	62	[31.800; 168.491]	0,997
24	0	1	1	0	1	0	1	9	9	[2.440; 355.481]	0,302
25	0	0	0	1	1	1	1	39	39	[10.572; 1540.417]	0,790
26	0	0	0	1	0	1	2	45	23	[8.077; 185.790]	0,302
27	0	0	0	1	0	0	1	1	1	[0.271; 39.500]	0,039
28	0	0	0	0	1	1	1	25	25	[6.777; 987.447]	0,632
29	0	0	0	0	0	1	5	51	10	[4.980; 31.414]	0,056
30	0	0	0	0	1	0	2	7	4	[1.256; 28.901]	0,033
31	0	0	0	0	0	0	1	1	1	[0.271; 39.498]	0,039

Tabla 6-8.: Estimación del tiempo de hospitalización.

Con respecto al tiempo de estancia hospitalaria se observó que, los grupos de tratamiento que presentan los tiempos más altos son los siguientes:

- Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia ni valoración del especialista en infectología, pero hubo coincidencia entre la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) y el patógeno sensible al tratamiento asignado, así como un panorama de mejora en el estado de salud del paciente y no cambio de decisión en el manejo terapéutico, el tiempo de hospitalización esperado es de 71 días ($IC_{95\%} = [19,25 - 2804,4]$).
- Cuando el tratamiento antibiótico empírico no cumplió con los protocolos internacionales, tuvo presencia y valoración del especialista en infectología, la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) no coincidió con el patógeno sensible al tratamiento asignado, y el panorama era de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión en el manejo terapéutico, el tiempo esperado de hospitalización es de 62 días ($IC_{95\%} = [31,8 - 168,5]$).

En la literatura, en investigaciones como la desarrollada por Azkárate et al. [2012], la mediana del tiempo de estancia hospitalaria es de **25 días**, similar al obtenido en el estudio de Coll [2021]. Se obtuvo que, las probabilidades más altas de que el tiempo de hospitalización para un paciente sea mayor a 25 días, se obtienen para los siguientes esquemas de tratamiento:

- Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, hubo presencia y valoración del especialista en infectología, hubo coincidencia entre la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) y el patógeno sensible al tratamiento asignado, así como un panorama de mejora en el estado de salud del paciente, pero hubo cambio de decisión en el manejo terapéutico (99.9%).
- Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, hubo presencia y valoración del especialista en infectología, hubo coincidencia entre la prueba diagnóstica (FilmArray o Hemocultivos o Cultivo de LCR) y el patógeno sensible al tratamiento asignado, así como un panorama de no mejora en el estado de salud del paciente, pero hubo cambio de decisión en el manejo terapéutico (99.9%).

6.3.2. Estimación del tiempo de estancia en UCI.

De todos los $n = 241$ pacientes hospitalizados, solamente $n_2 = 92$ de ellos fueron internados en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Esto indica que, en el tiempo de hospitalización del paciente, para aquellos que fueron internados en UCI, se considera este último, expresando que los tiempos no son excluyentes entre sí. Se estimó el tiempo de estancia en UCI esperado para un paciente que reciba cada esquema de manejo terapéutico descrito por g_i , con $i = 1, \dots, 27$. De los 31 grupos conformados en la Tabla 6-8, solamente hay muestra de pacientes internados en UCI en 27 de ellos, en donde se encontró que, para un grupo específico (esquema 15), solo hubo un paciente que no fue internado al menos un día, presentando dificultad para

estimar su tiempo promedio de estancia. Los tiempos estimados y su intervalo de credibilidad (95 % de probabilidad) se presentan en la Tabla 6-9.

g_i	X1	X2	X3	X4	D_i	C	Pacientes	$\sum t_i$	$\hat{t}_2 \hat{\lambda}_2$	IC (95 %)
1	1	1	1	1	1	1	19	578	30	[20.318; 50.528]
2	1	1	1	1	0	1	11	293	27	[15.932; 53.359]
3	1	1	1	1	1	0	3	30	10	[4.152; 48.491]
4	1	1	1	1	0	0	5	58	12	[5.663; 35726]
5	1	1	1	0	1	1	8	254	32	[17.611; 73.542]
6	1	1	1	0	0	1	8	237	30	[16.432; 68.619]
7	1	1	1	0	1	0	4	62	16	[7.072; 56.888]
8	1	1	1	0	0	0	1	2	2	[0.542; 78.996]
9	1	0	1	1	1	1	1	7	7	[1.898; 276.485]
10	1	0	1	1	0	1	3	13	4	[1.799; 21.013]
11	1	0	1	1	0	0	1	13	13	[3.524; 513.473]
12	1	0	0	1	1	1	4	32	8	[3.650; 29.361]
13	1	0	0	1	0	1	4	17	4	[1.939; 15.598]
14	1	0	0	1	1	0	1	11	11	[2.982; 434.477]
15	1	0	0	1	0	0	1	0	-	-
16	1	0	0	0	1	1	3	40	13	[5.537; 64.655]
19	0	1	1	1	1	1	2	28	14	[5.025; 115.603]
20	0	1	1	1	0	1	4	125	31	[14.258; 114.693]
22	0	1	1	0	1	1	2	34	17	[6.102; 140.375]
23	0	1	1	0	0	1	4	200	50	[22.812; 183.509]
25	0	0	0	1	1	1	1	39	39	[10.572; 1540.418]
26	0	0	0	1	0	1	1	37	37	[10.030; 1461.422]
27	0	0	0	1	0	0	1	1	1	[0.271; 39.498]

Tabla 6-9.: Estimación del tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Con respecto al tiempo de estancia en UCI, se observó que los grupos de tratamiento que presentan los tiempos más altos son los siguientes:

- Cuando el tratamiento antibiótico empírico no cumplió con los protocolos internacionales, pero tuvo presencia y valoración de especialista en infectología, pero la prueba diagnóstica no coincidió con el patógeno sensible al tratamiento asignado, el panorama fue de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión en el manejo terapéutico, el tiempo esperado de hospitalización en UCI es de 50 días ($IC_{95\%} = [22,81 - 183,51]$).
- Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, tuvo presencia y valoración de especialista en infectología, la prueba diagnóstica no coincidió con el patógeno sensible al tratamiento asignado, el panorama fue de mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de

decisión, el tiempo esperado de hospitalización en UCI es de 32 días ($IC_{95\%} = [17,61 - 73,54]$).

6.3.3. Estimación del tiempo de manejo terapéutico dirigido.

De todos los $n = 241$ pacientes hospitalizados, solamente $n_3 = 183$ de ellos tuvieron manejo terapéutico dirigido. Esto indica que, en el tiempo de hospitalización del paciente, para aquellos que tuvieron manejo terapéutico dirigido, se considera este último, expresando que los tiempos no son excluyentes entre sí. Se estimó el tiempo de duración de la terapia antibiótica dirigida esperado para un paciente que reciba cada esquema de manejo terapéutico, descrito por g_i , con $i = 1, \dots, 29$. De los 31 grupos conformados en la Tabla 6-8, solamente hay muestra de pacientes con manejo terapéutico dirigido en 29 de ellos. Los tiempos estimados y su intervalo de credibilidad (95 % de probabilidad) se presentan en la Tabla 6-10.

g_i	X1	X2	X3	X4	D_i	C	n_i	$\sum t_i$	$\hat{t}_3 \hat{\lambda}_3$	IC (95 %)
1	1	1	1	1	1	1	34	4080,25	120,0	[88.042; 173.289]
2	1	1	1	1	0	1	14	2062,75	147,3	[92.790; 269.502]
3	1	1	1	1	1	0	16	1148,54	71,8	[46.424; 125.587]
4	1	1	1	1	0	0	5	271,90	54,4	[26.549; 167.482]
5	1	1	1	0	1	1	23	1502,39	65,3	[45.106; 103.044]
6	1	1	1	0	0	1	8	779,10	97,4	[54.019; 225.577]
7	1	1	1	0	1	0	11	1323,91	120,4	[71.989; 241.098]
8	1	1	1	0	0	0	2	31,52	15,8	[5.657; 130.123]
9	1	0	1	1	1	1	1	66,62	66,6	[18.059; 2631.218]
11	1	0	1	1	0	0	1	145,82	145,8	[39.529; 5759.452]
12	1	0	0	1	1	1	12	865,76	72,1	[43.987; 139.625]
13	1	0	0	1	0	1	8	305,35	38,2	[21.172; 88.409]
15	1	0	0	1	0	0	2	64,44	32,2	[11.565; 266.039]
16	1	0	0	0	1	1	7	499,64	71,4	[38.259; 177.533]
19	0	1	1	1	1	1	9	902,62	100,3	[57.261; 219.328]
20	0	1	1	1	0	1	5	789,91	158,0	[77.127; 486.550]
21	0	1	1	1	1	0	1	108,17	108,2	[29.322; 4272.356]
22	0	1	1	0	1	1	9	807,49	89,7	[51.226; 196.212]
23	0	1	1	0	0	1	6	490,77	81,8	[42.060; 222.884]
24	0	1	1	0	1	0	1	125,23	125,2	[33.949; 4946.451]
25	0	0	0	1	1	1	1	138,27	138,3	[37.482; 5461.242]
26	0	0	0	1	0	1	2	304,53	152,3	[54.658; 1257.311]
29	0	0	0	0	0	1	5	462,21	92,4	[45.131; 284.704]

Tabla 6-10.: Estimación del tiempo de duración del manejo terapéutico dirigido.

Con respecto al tiempo de manejo terapéutico dirigido, se observó que, los grupos de tratamiento que presentan los tiempos más altos son los siguientes:

- Cuando el tratamiento antibiótico empírico no cumplió con los protocolos internacionales, tuvo presencia y valoración de especialista en infectología, la prueba diagnóstica coincidió con el patógeno sensible al tratamiento asignado, el panorama fue de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión, el tiempo esperado de terapia dirigida es de 158 horas ($IC_{95\%} = [77,13 - 486,55]$)
.
- Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, tuvo presencia y valoración de especialista en infectología, la prueba diagnóstica coincidió con el patógeno sensible al tratamiento asignado, el panorama fue de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión, el tiempo esperado de terapia dirigida es de 147 horas ($IC_{95\%} = [92,79 - 269,50]$)
.

7. Conclusiones y recomendaciones

Existe una gran variedad de posibles tratamientos que el médico puede asignar a un paciente con infecciones severas, pero un detalle que evidencia el estudio realizado, es que cada grupo de tratamiento genera efectos distintos sobre el estado de salud del paciente, así como los tiempos asociados a su tratamiento. Entre más variables se contemplen en los grupos de tratamiento, más información se analiza de manera simultánea, lo cual permite identificar el panorama probabilístico más favorable para la mejora del paciente. Sin embargo, aunque se desea establecer la ruta más completa de tratamiento, la complejidad de los modelos estadísticos aumenta en coherencia con ese objetivo.

La metodología construida a través de los métodos de inferencia bayesiana en el presente trabajo de grado, permitió amplificar la información del comportamiento de los parámetros a estimar (probabilidades y tiempos), para los distintos esquemas de tratamiento, en donde el tamaño de muestra para cada caso no representó una limitación en el análisis. Además, los métodos bayesianos permitieron articular múltiples mecanismos de elicitación (para construir distribuciones a priori informativas), como por ejemplo, los métodos empíricos de Bayes, que le asignan a los datos un papel importante en el proceso de estimación de los hiperparámetros de las distribuciones a priori, necesarias para llevar a cabo el proceso de estimación con distribuciones posteriores. También, el método de elicitación de Bedrick et al. [1996], resulta muy útil cuando se desea aplicar dichos métodos empíricos, estipulando una relación práctica de las variables a través de modelos lineales generalizados. Sin embargo, cuando se desean considerar distribuciones a priori no informativas, los métodos bayesianos proponen otro tipo de distribuciones a priori útiles, como las definidas con el método de razón insuficiente de Laplace o el método de Jeffreys. Es por esto que, los métodos bayesianos brindan una aproximación estadística y práctica a los parámetros a estudiar, con una flexibilidad amplia al momento de considerar las alternativas para el análisis estadístico asociado a cada objetivo planteado.

Un primer resultado importante, es conocer qué tan acertados fueron los médicos en cuestión de la sospecha del cuadro infeccioso que tenían *a priori*. Cuando el médico tiene una sospecha de Sepsis, la probabilidad estimada de acertar con el resultado de laboratorio que identifica el patógeno responsable del cuadro infeccioso es del 73.5 %. Sin embargo, cuando tiene sospecha de Meningitis, la probabilidad de no ser coincidente la sospecha con la prueba, es del 98.1 %. Esto permite reconocer una desventaja del médico al enfrentarse a un

cuadro infeccioso causado por un virus, reflejado en Meningitis, en donde naturalmente los síntomas de este tipo de cuadro infeccioso pueden ser confundidos con otras infecciones con manifestaciones similares. Así mismo, aunque el porcentaje de no coincidencia es alto, también es importante reconocer que la prueba diagnóstica constituye un criterio comparativo para tomar una decisión frente al tratamiento, pero es el médico quien tiene el conocimiento para adoptar la mejor ruta para el paciente con base a la información brindada por la prueba.

El médico *a priori* siempre asume que el cuadro infeccioso es bacteriano, lo cual se refleja en el antibiótico suministrado, pero la prueba de detección del patógeno puede indicar que dicho cuadro no es el correcto. Se encontró que hay grupos de tratamiento que pueden disminuir significativamente la probabilidad de coincidencia entre el resultado de la prueba diagnóstica y el patógeno sensible al tratamiento antibiótico asignado; por ejemplo, cuando el tratamiento no cumple con los protocolos internacionales, no considera la presencia y valoración del especialista en infectología, la probabilidad promedio fue del 40.0 %.

Se obtuvo que, la probabilidad promedio de que el estado de salud del paciente mejore, es del 67.4 % cuando el médico efectúa algún cambio en el tratamiento empírico asignado, mientras que la probabilidad de mejora es del 32.6 % cuando no se realiza algún cambio (32.6 %).

Un cuarto resultado importante, se obtuvo cuando se examinó la probabilidad de mortalidad en los pacientes. Se observaron esquemas de tratamiento que evidencian una alta probabilidad de mortalidad, como por ejemplo, cuando el tratamiento empírico cumplió con los protocolos internacionales, contó con valoración del especialista en infectología, hubo coincidencia del patógeno susceptible al tratamiento antibiótico asignado con el resultado de la prueba de laboratorio, y en el cual se presentó algún cambio en el manejo terapéutico por parte del médico (58.1 %). Otro esquema de tratamiento con una probabilidad similar, es cuando el tratamiento empírico no cumple con los protocolos internacionales, hay presencia y valoración del especialista en infectología, hubo coincidencia del patógeno susceptible al tratamiento antibiótico asignado con el resultado de la prueba de laboratorio, y el médico decide efectuar algún cambio en el manejo terapéutico (56.2 %). Un factor en común en ambos casos, es que es importante tener cuidado con los cambios que el médico realiza en el tratamiento, dado que el efecto a posterior puede implicar un panorama desfavorable para el paciente.

Finalmente, se identificaron los grupos de tratamiento que generaron los tiempos más largos de hospitalización, hospitalización en UCI y de terapia antibiótica. Cuando el tratamiento antibiótico empírico cumplió con los protocolos internacionales, no hubo presencia ni valoración de infectólogo, pero hubo coincidencia entre la prueba de detección y el tratamiento asignado, así como un panorama de mejora en el estado de salud del paciente y no cambio de decisión en el tratamiento, el tiempo de hospitalización esperado es de 71 días. Por otro la-

do, cuando el tratamiento antibiótico empírico no cumplió con los protocolos internacionales, pero tuvo presencia y valoración de infectólogo, pero la prueba de laboratorio no coincidió con el tratamiento asignado, y el panorama era de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión, el tiempo esperado de hospitalización en UCI es de 50 días. Mientras que, cuando el tratamiento antibiótico empírico no cumplió con los protocolos internacionales, tuvo presencia y valoración de infectólogo, la prueba de laboratorio coincidió con el tratamiento asignado, y el panorama era de no mejora para el estado de salud del paciente, y el médico decidió efectuar algún cambio de decisión, el tiempo esperado de terapia dirigida es de 158 horas.

La investigación realizada generó esquemas de tratamiento considerando un limitado número de covariables para su conformación. Sin embargo, se pueden considerar otras características propias del manejo terapéutico, como características del paciente, que pueden indicar grupos de tratamiento más completos y específicos.

Investigaciones futuras pueden enfocar su atención en cómo es el esquema de tratamiento por patógeno (bacterias, hongos, virus y negativos), de tal manera que se enmarquen las diferencias entre dichos tratamientos, contemplando el foco de infección, qué tratamientos de soporte se necesitaron (como la ventilación mecánica), entre otros factores, que relacionándose con el desenlace del paciente, pueden vislumbrar aspectos a mejorar en dichos esquemas.

En el presente trabajo de grado se hizo un análisis descriptivo de los tiempos asociados a la estancia hospitalaria del paciente, por lo que se sugiere para futuras investigaciones, realizar un análisis más completo utilizando técnicas como el análisis de supervivencia, considerando como evento de interés la muerte del paciente o el no mejoramiento de su estado de salud.

Se recomienda explorar los factores clínicos asociados con el paciente, que pueden afectar el tratamiento antibiótico, pero que son externos al manejo intrahospitalario. Por ejemplo, si el paciente recibió previo al ingreso al hospital un tratamiento antibiótico, cuáles son sus antecedentes clínicos, etc.

A. Anexo: Diagramas de esquemas terapéuticos y representación de distribuciones

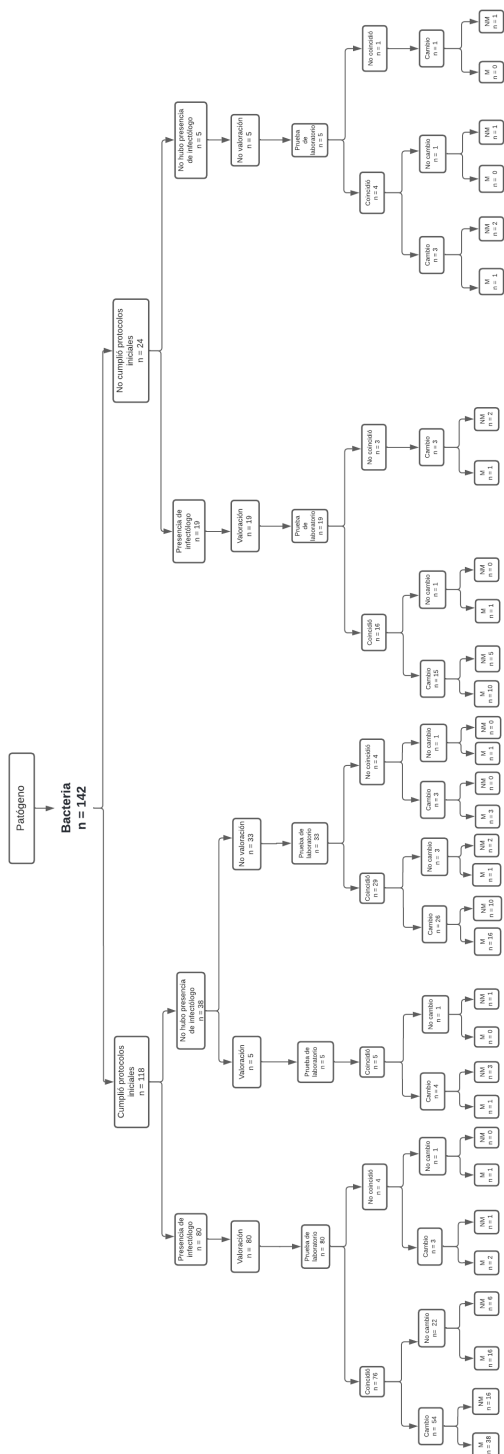


Figura A-1.: Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para bacterias.

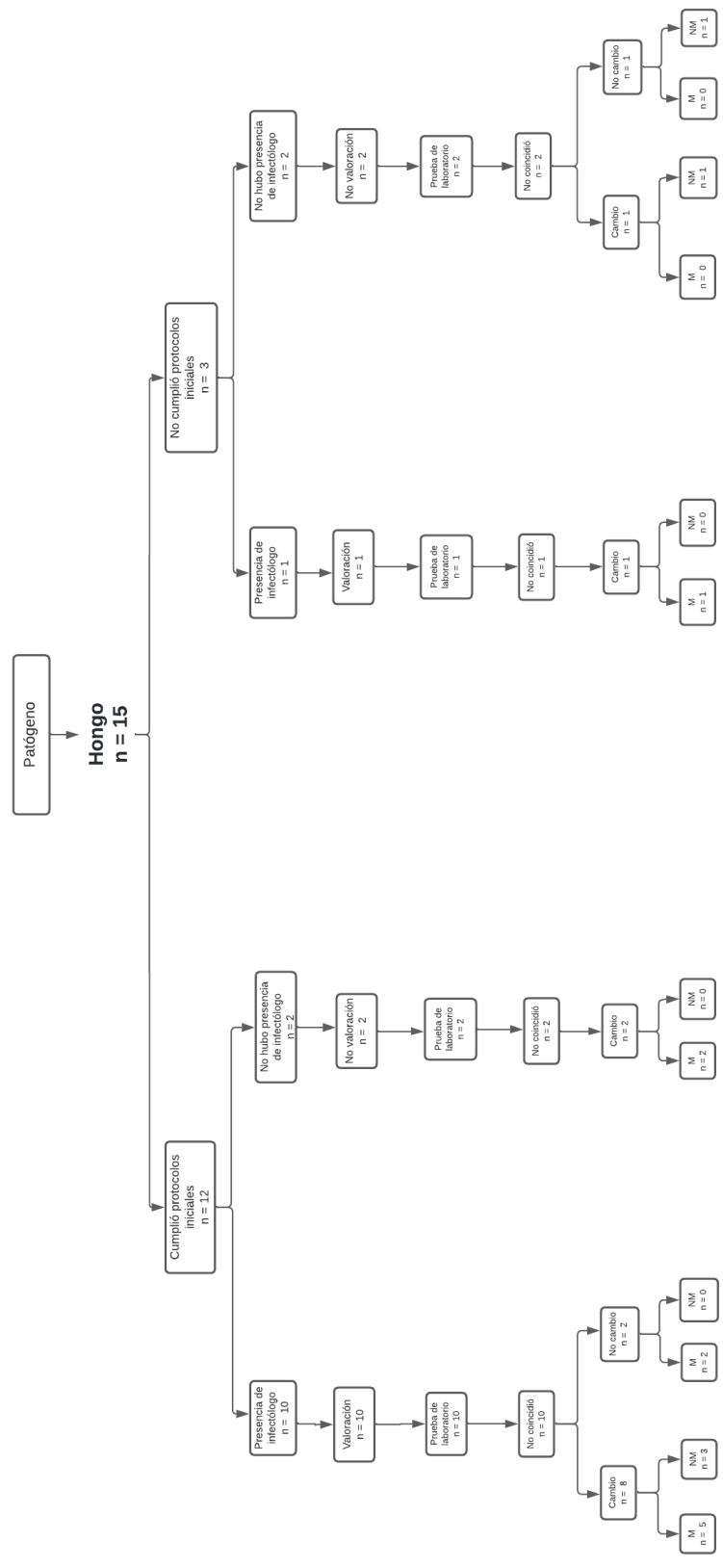


Figura A-2.: Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para hongos.

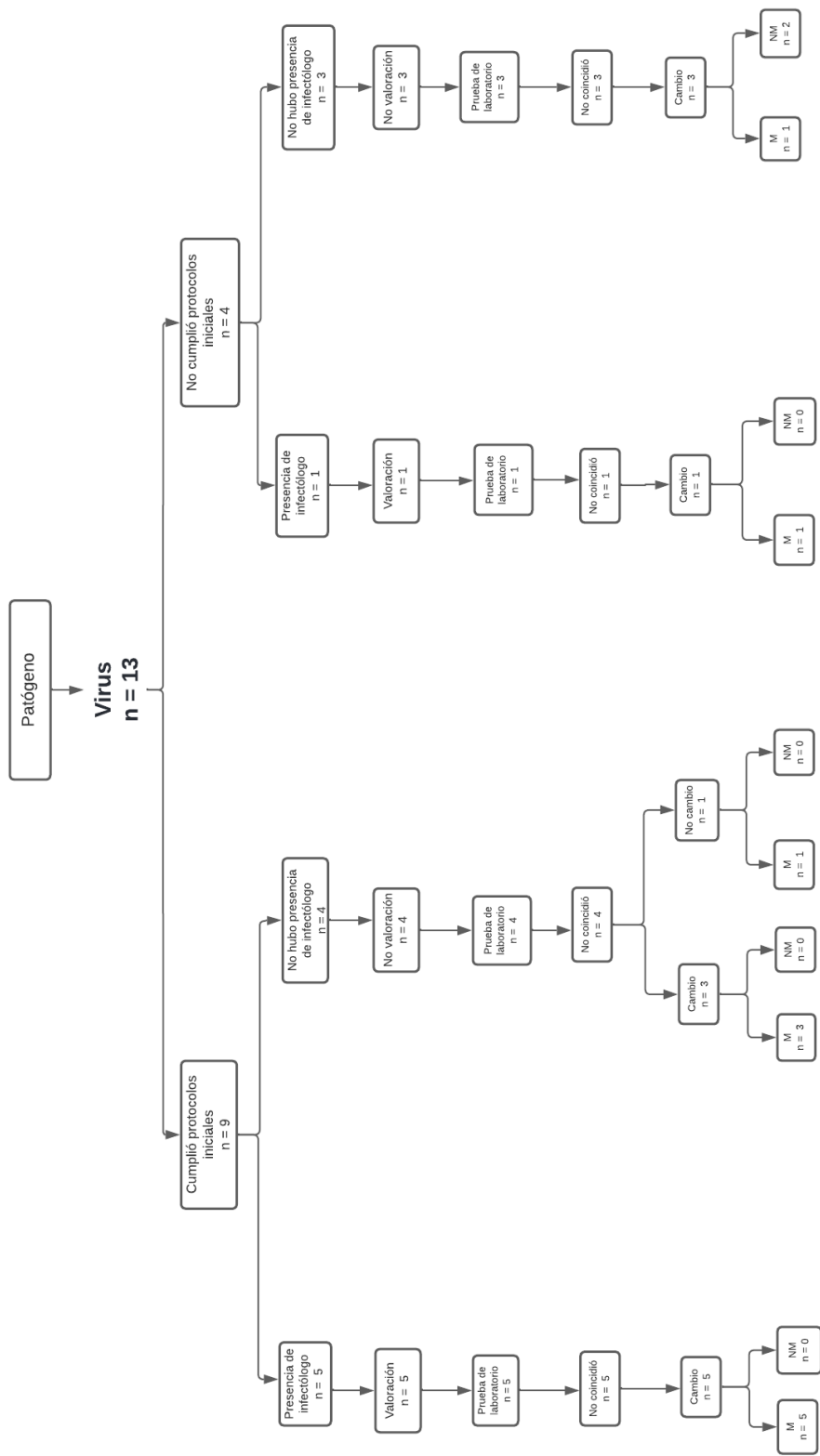


Figura A-3.: Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para virus.

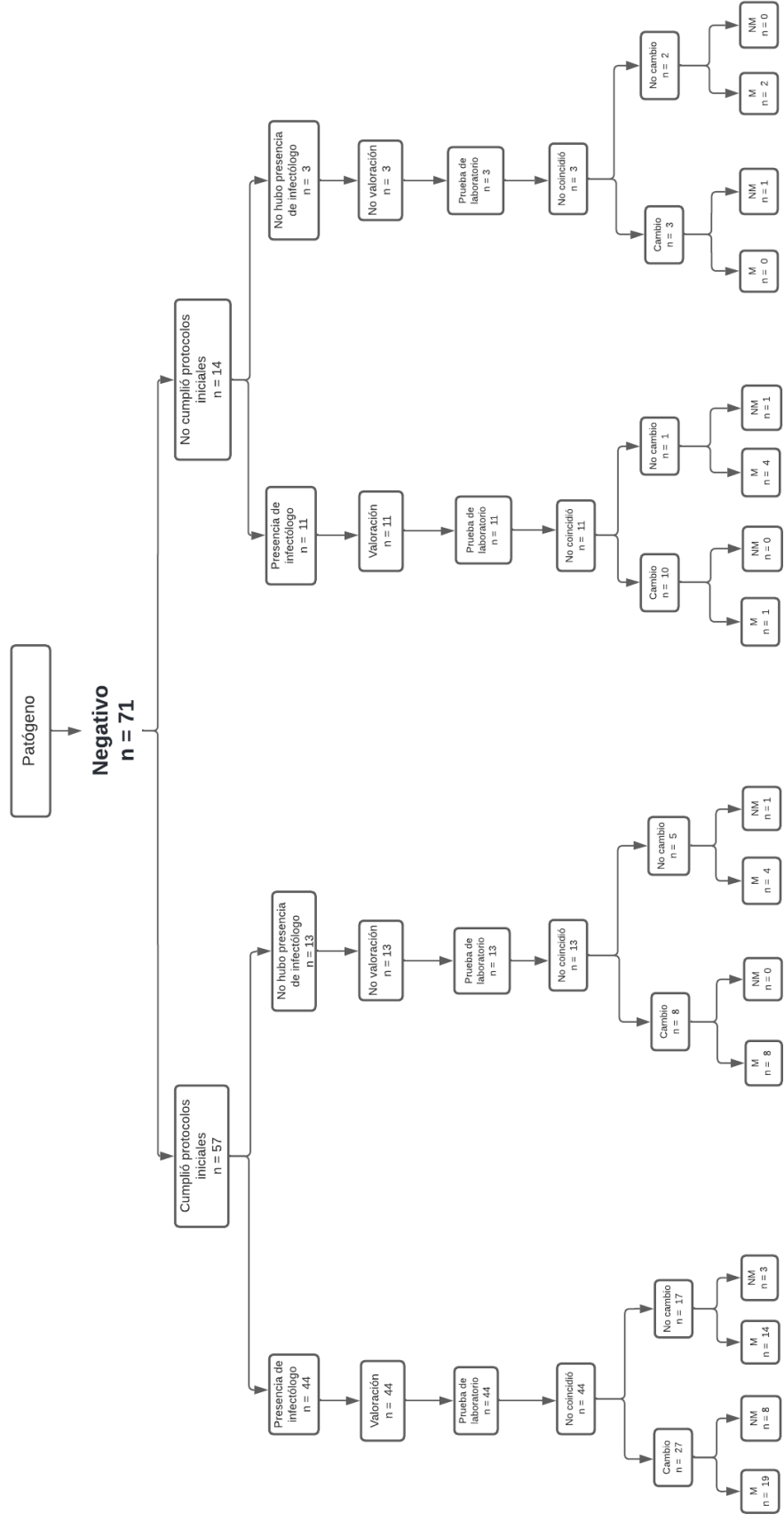


Figura A-4.: Diagrama con los posibles esquemas terapéuticos para resultados negativos.

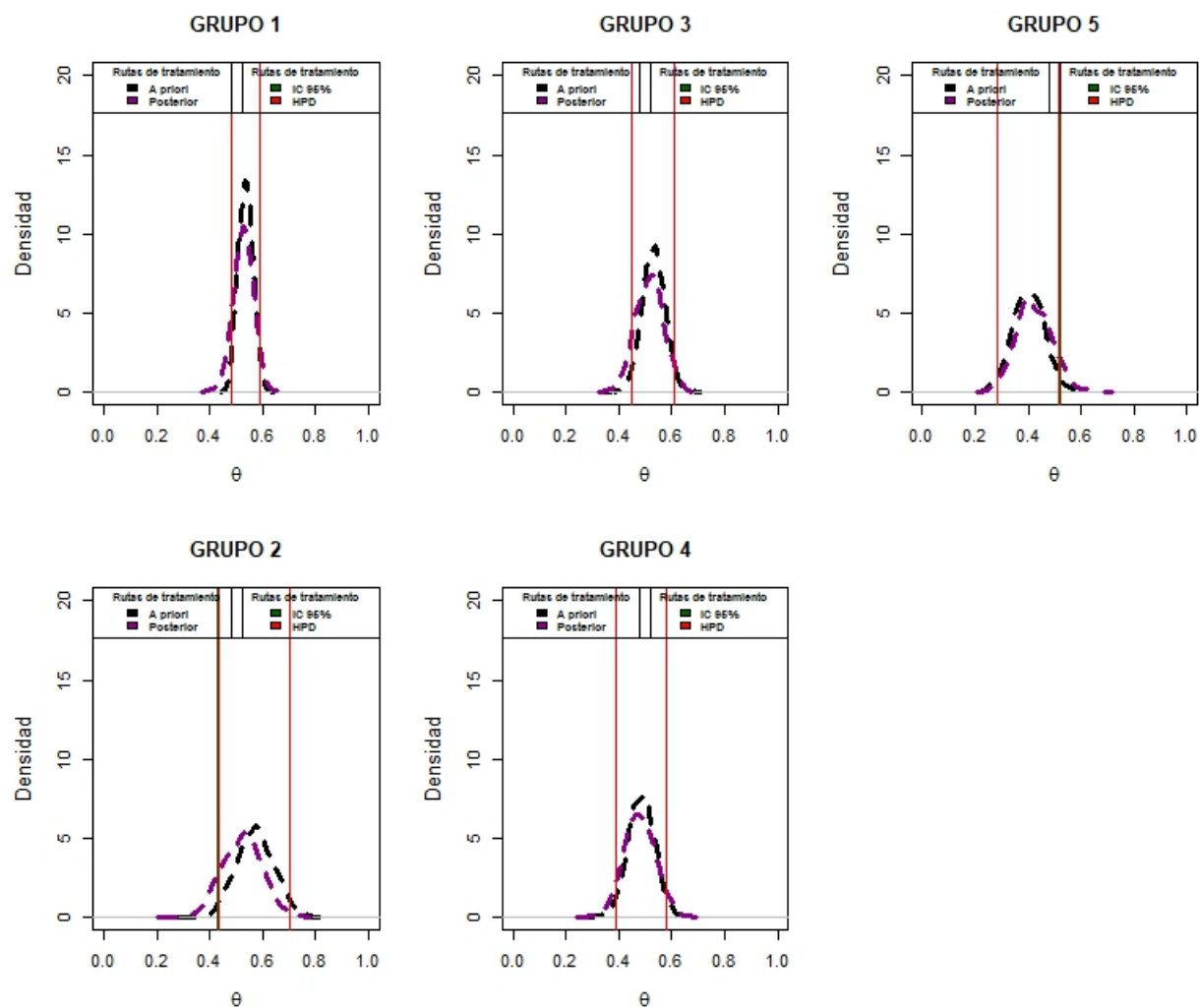


Figura A-5.: Distribuciones a priori y posterior para cada probabilidad estimada en la Tabla 6-3.

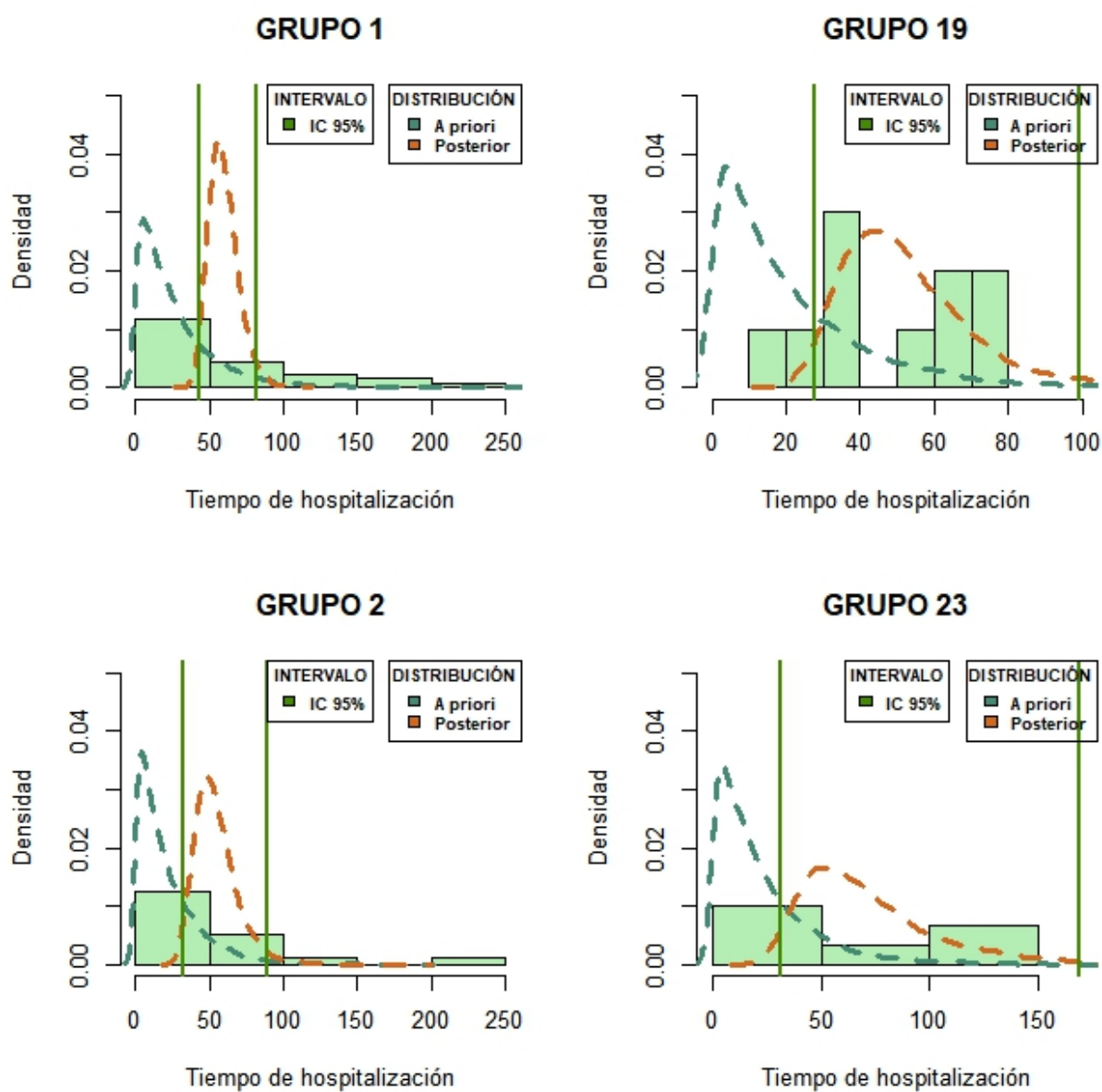


Figura A-6.: Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos de tratamiento con tiempos elevados de hospitalización.

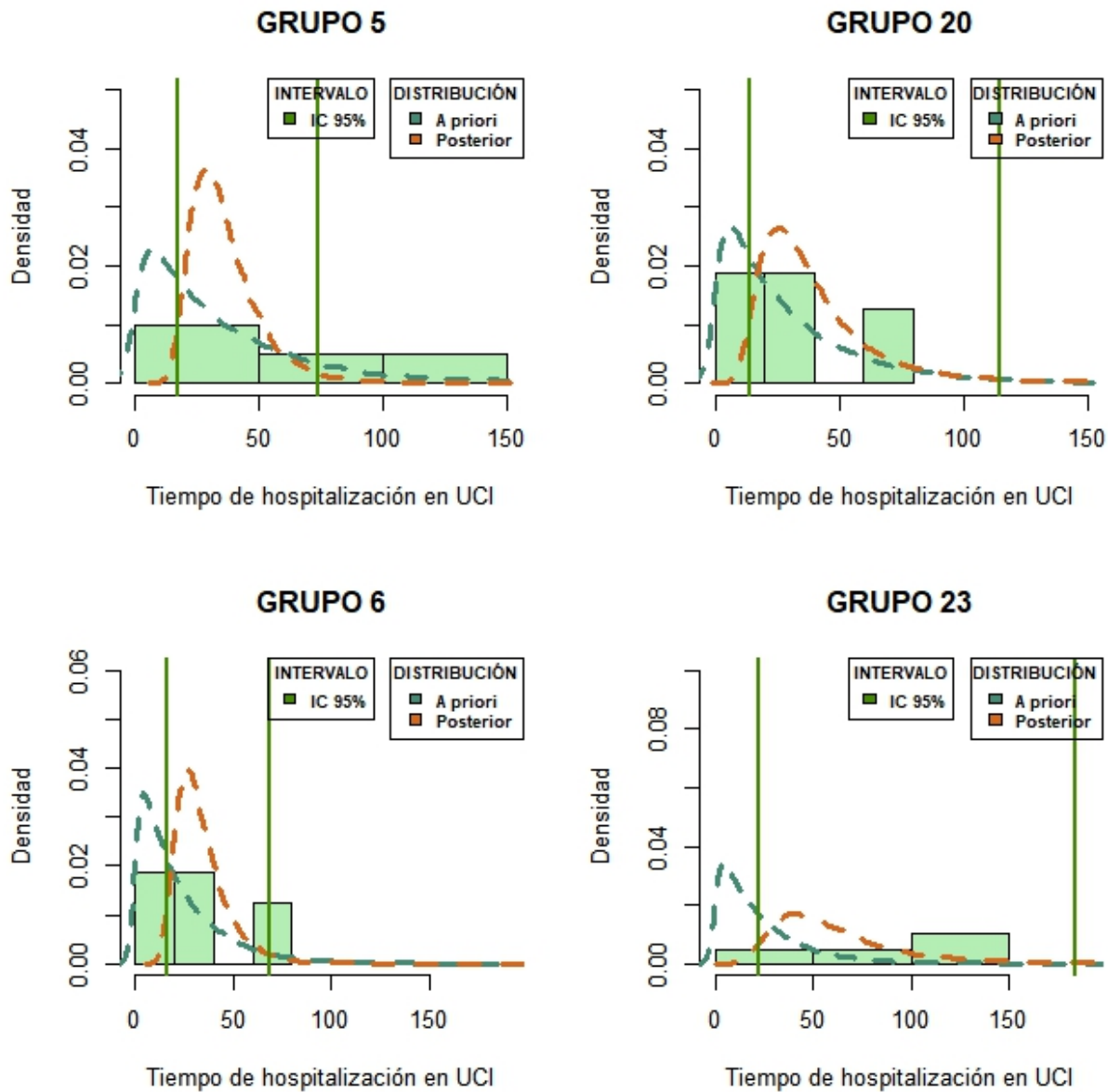


Figura A-7.: Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos de tratamiento con tiempos elevados de estancia en UCI.

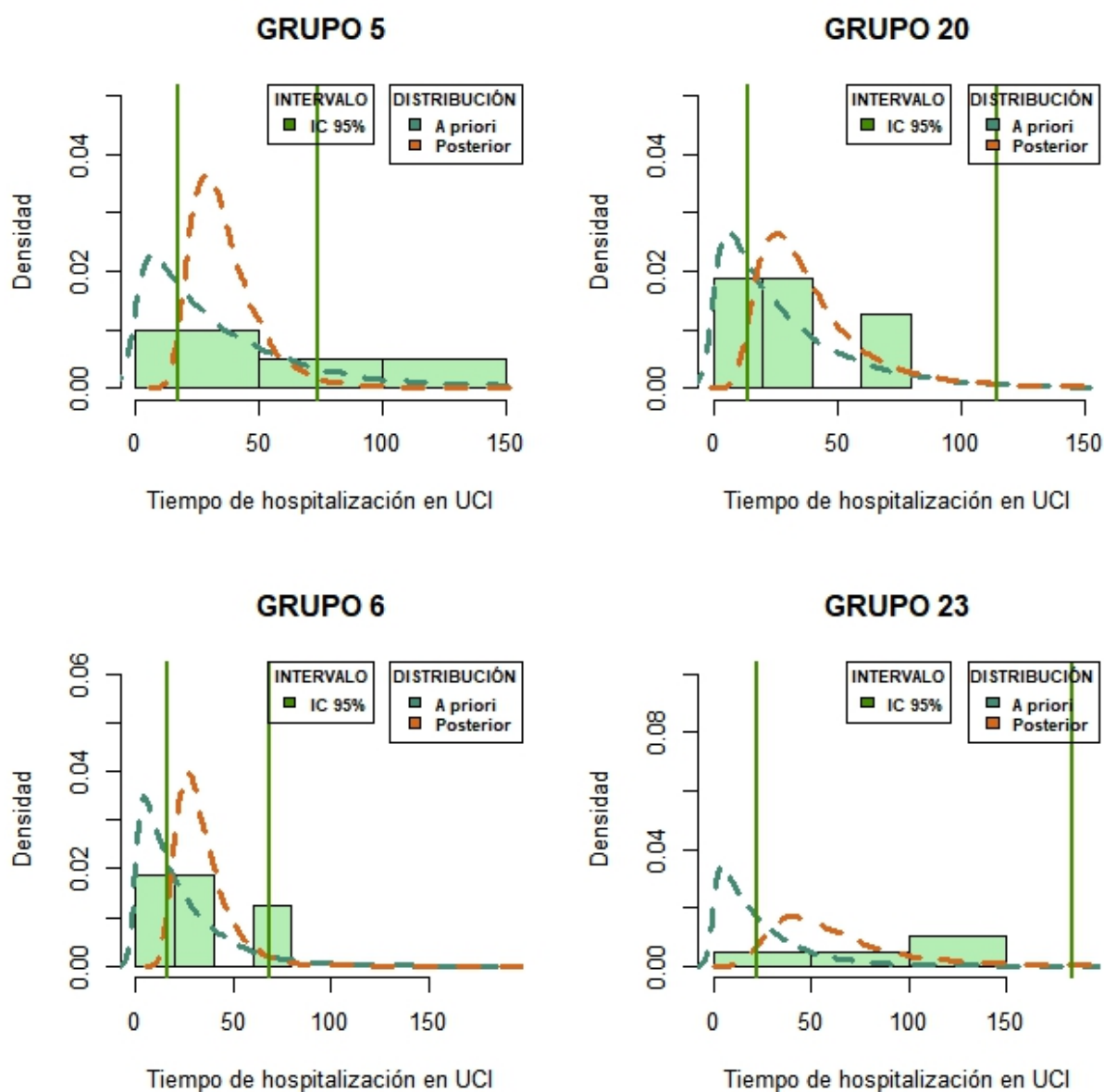


Figura A-8.: Distribuciones a priori y posterior para algunos grupos con tiempos elevados de terapia antibiótica dirigida.

Bibliografía

- A. Apisarnthanarak, S. Danhaivijitr, T. Khawcharoenporn, J. Limsrivilai, B. Warachan, TC. Bailey, and et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006, 42:768–775, 2006.
- I. Arroyo, L. Bravo, H. Llinás, and F. Muñoz. Distribuciones Poisson y Gamma: Una Discreta y Continua Relación. *Prospect.*, 12 No. 1:99–107, 2014.
- I. Azkárate, R. Sebastián, E. Cabarcos, G. Choperena, M Pascal, and E. Salas. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. *Med Intensiva*, 36 (4):250–256, 2012.
- E. Bedrick, R. Christensen, and W. Johnson. A new perspective on priors for generalized linear models. *American Statistical Association*, 91, No. 436:1450–1460, 1996.
- E. Cepeda, W. Aguilar, V. Cervantes, M. Corrales, I. Díaz, and D. Rodríguez. Intervalos de confianza e intervalos de credibilidad para una proporción. *Revista Colombiana de Estadística*, 31, No. 2:211–228, 2008.
- J. P. Chávarry. Efectividad de la terapia antibiótica empírica en pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz durante el periodo julio - octubre 2017. Tesis de Pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica , Lima, 2019.
- B. M. Coll. 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. Tesis de Maestría, Universidad del Valle, Escuela de Salud Pública , Santiago de Cali, 2021.
- J. Correa and C. Barrera. *Introducción a la inferencia bayesiana: notas de clase*. Fondo Editorial ITM, 2018.
- M. Cuastumal, M. and Rodríguez, L. Mejía, and J. Gómez. PCR multiplex en tiempo real para sepsis (Film array): caracterización como método diagnóstico en un centro pediátrico en Cali. *Pediatr. (Asunción)*, (47 (2)):69–73, 2020.

- L. B. Díaz. Factores de Riesgo que determinan la obesidad en México, a través de un Análisis de Regresión Logística Binaria basados en la información de la ENSANUT 2012. Tesis de Pregrado, Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de economía, Estado de México, 2016.
- L. Ferrante di Ruffano, C. Hyde, K. McCaffery, P. Bossuyt, and J. Deeks. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ*, 344:e686, 2012.
- A. Fica and T. Vergara. Estudio de costo de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular central en pacientes adultos en Chile. *Rev Chilena Infectol 2015*, 32 (6): 634–638, 2015.
- C. Flores and Flores K. Pruebas para comprobar la normalidad de datos en procesos productivos: Anderson Darling, Ryan - Joiner, Shapiro - Wilk y Kolmogorov-Smirnov. *Societas*, 23, No. 2, 2021.
- M.A. Franco and J.A. León. Formulación para tratamientos adecuados a la Fibrosis Quística utilizando árboles de decisión. Tesis de Pregrado, Universidad tecnológica de Pereira, Facultad de Ingenierías, Pereira, 2015.
- E. García, J. González, A. Hormigo, M. Núñez, F. Candel, and F. Martín. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *An. Sist. Sanit. Navar. 2017*, Vol. 40, N° 1, enero-abril:634–638, 2017.
- J. González-Del Castillo, C. Domínguez, M. Gutiérrez, MJ. Núñez, FJ. Candel, and FJ. Martín. Efecto de la inadecuación de la antibioterapia en Urgencias sobre la eficiencia en la hospitalización. *Enferm Infecc Microbiol Clin 2015*, 42:768–775, 2015.
- O. Henegariu, NA. Heerema, SR. Dlouhy, GH. Vance, and PH. Vogt. Multiplex PCR: critical parameters and step-by-step protocol. *Biotechniques 1997*, Sep;23(3):504–11, 1997.
- P. Hoyos, V. Concha, L. Valderrama, J. Díaz, and J. Tovar. Adherencia a las conductas preventivas de la COVID-19 en mujeres trans colombianas. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 53:190–199, 2021.
- M. Ibarra and J. Michalus. Análisis del rendimiento académico mediante un modelo Logit. *Ingeniería Industrial - Año 9*, 2:47–56, 2010.
- S. Infante, A. Hernández, and A. Urquiola. *Introducción a la inferencia bayesiana*. Universidad de Carabobo. Departamento de matemáticas., 2010.
- L. Joseph, T. Gyorkos, and L. Coupal. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in absence of a gold standard. *Am. J. Epidemiol.*, 141: 263–272, 1995.

- F. Marco. Métodos moleculares para el diagnóstico de septicemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017, (35(9)):586 – 592, 2017.
- P. Markoulatos, N. Siafakas, and M. Moncany. Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *J Clin Lab Anal* 2002, 16(1):47–51, 2002.
- L. Marín. Inferencia bayesiana. Tesis de maestría, Evaluación del uso de dos concentraciones de solución de sustitución en procedimientos de recambio plasmático en tres instituciones de salud del suroccidente colombiano, Universidad del Valle, 2022.
- E. Medina. El uso de los modelos de elección discreta para la predicción de crisis cambiarias: El caso latinoamericano. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España., 2003.
- D. Montgomery, E. Peck, and G. Vining. *Introducción al análisis de regresión lineal*. Compañía Editorial Continental, tercera edition, 2006.
- E. Márquez, J. Corzon, S. Artacho, and J. Gómez. Modificación del tratamiento antibiótico empírico en las primeras 72 horas de hospitalización. *Farm Hosp.* 2008, 32 (4):208–15, 2008.
- J. Olivares, H. Cornide, and M. Monasterio. Una extensión de la distribución Weibull de dos parámetros. *Revista Colombiana de Estadística*, 33 No. 2:219–231, 2010.
- Í. Ortiz. Inferencia bayesiana. Trabajo fin de grado, Facultad de matemáticas. Departamento de estadística, Sevilla, 2018.
- S. Petrone, S. Rizzelli, J. Rousseau, and C. Scricciolo. Empirical Bayes methods in classical and Bayesian inference. *METRON*, 72:201–215, 2014.
- M. Pérez, B. Calderón, B. Comas, J. Tarradas, and M. Borges. Análisis de la concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2015, 28(6):295–301, 2015.
- B. Suberviola, R. Jauregui, MA. Ballesteros, O. Leizaola, A. González, and A. Castellanos. Efecto del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiótico en la supervivencia de los pacientes en Shock séptico. *Med Intensiva* 2015, 39:459–466., 2017.
- T. Timbrook, J. Morton, K. McConeghy, A. Caffrey, E. Mylonakis, and K. Laplante. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.*, pages 1–9, 2017.
- J. Tovar. Eliciting beta prior distributions for binomial sampling. *Revista Brasileira de Biometria*, 30(1):159–172, 2012.

- J. Tovar, C. Zúñiga, and L. Tovar. Factores asociados al emprendimiento de migrantes colombianos retornados: una aproximación Bayesiana. *Revista de métodos cuantitativos para la economía y la empresa*, 33:408–438, 2022.