



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Bacteriemias en un Hospital Clínico Universitario. Influencia de la Vigilancia Activa por el Especialista Clínico de Infecciosas en su Evolución. Estudio Prospectivo 2010-2011.

D^a. María Encarnación Hernández Contreras

2015

UNIVERSIDAD DE MURCIA.
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



**BACTERIEMIAS EN UN HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO. INFLUENCIA DE LA VIGILANCIA
ACTIVA POR EL ESPECIALISTA CLÍNICO DE
INFECCIOSAS EN SU EVOLUCIÓN. ESTUDIO
PROSPECTIVO 2010-2011.**

Tesis Doctoral

María Encarnación Hernández Contreras

Directores de tesis:

Prof. Dr. D. Joaquín Gómez Gómez

Dra. Dña. Elisa García Vázquez

Murcia, Mayo de 2015

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

A mis abuelos Juan y María, Vicente y Encarna,
allá donde estéis...

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer la inestimable colaboración de mis directores de tesis; al Prof. Dr. Joaquín Gómez por su empeño, su entusiasmo y su "arte", y a la Dra. Elisa García por su exhaustividad, su rigor y su "ciencia". Gracias al Dr. Canteras por su aportación estadística pero sobre todo por su infinita paciencia. Sin vuestra ayuda este trabajo no habría sido posible.

Aunque se queden cortas, sirvan también estas líneas de homenaje a Joaquín, que me dice "*¡salaíca!, ¡vamos, que esta es la última tesis que dirijo!!!!*" y yo sonrío porque sé que no es cierto, que este genio incomprendido, este mago de la universidad, este maestro incansable de optimismo sin precedentes nunca se retirará de la primera fila de la batalla, porque sé que él se marchará con las botas puestas. Gracias Joaquín de todo corazón.

Gracias a mis padres, Vicente y Paquita. A vosotros no os dedico este trabajo, a vosotros os dedico mi vida entera. Sois los padres que cualquier hijo desearía tener, el ejemplo a seguir para mis hermanos y para mí, no sólo por vuestra vocación de padres, vuestra capacidad de entrega, de esfuerzo, superación y constancia, sino también por vuestra generosidad sin límites, vuestra honestidad y vuestro *saber estar* siempre y en todo lugar. Gracias por vuestro apoyo incondicional, gracias por vuestro AMOR en mayúsculas.

A mis hermanos Juan Francisco y Vicente, gracias por vuestra ayuda sin horarios, gracias por vuestra complicidad y vuestro empuje. Gracias por estar ahí siempre. Gracias por quererme tanto y hacerme sentir importante en vuestras vidas. Gracias a Salva y a Eva por formar parte de esta familia, sin vosotros nada sería lo mismo. Gracias a mis sobrinos Vicente y Carolina. Aún sois muy pequeños para saber cuánta alegría ha supuesto vuestra llegada a nuestras vidas.

Gracias a Ana y Bartolo, a M^a Mar, a Nico, a Vladi y a Mercedes. Vosotros sois mi familia en este hospital. Gracias por acogerme como lo habéis hecho, gracias por entenderme ya sólo con la mirada. Gracias por hacer que ir a trabajar cada día sea todo un estímulo y un placer.

Gracias a Isa, María y María José por sus charlas interminables, por sus risas sinceras.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Y finalmente gracias a tí Marcos, mi compañero de viaje, mi camino y mi destino. Gracias por compartir tu vida conmingo. Gracias por complementarme, gracias por tu buen humor por las mañanas, gracias por tus largas escuchas, por tus puntos de vista, por tu sensibilidad...gracias por TODO, y sobre TODO, gracias por hacerme FELÍZ.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| 1.1. CONSIDERACIONES GENERALES | 12 |
| 1.2. SEPSIS Y BACTERIEMIA. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS GENERALES. | 13 |
| 1.3. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS | 18 |
| 1.3.1. Bacteriemia de adquisición comunitaria. | |
| 1.3.2. Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios | |
| 1.3.3. Bacteriemia nosocomial. | |
| 1.3.4. Bacteriemia de foco desconocido. | |
| 1.3.5. Microbiología. | |
| 1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD INICIAL | 27 |
| 1.4.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). | |
| 1.4.2. Sepsis. | |
| 1.4.3. Sepsis grave. | |
| 1.4.4. Shock séptico. | |
| 1.5. DIAGNÓSTICO. MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS..... | 29 |
| 1.6. FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA..... | 34 |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

1.6.1. Factores de riesgo paciente dependientes.

1.6.2. Factores de riesgo dependientes del medio.

| | | |
|-------|---|----|
| 1.7. | TRATAMIENTO..... | 41 |
| | 1.7.1. Control del foco infeccioso | |
| | 1.7.2. Terapia antibiótica. | |
| 1.8. | CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES..... | 45 |
| 1.9. | RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS. GENERALIDADES..... | 47 |
| 1.10. | IMPACTO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INACECUADO EN LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA..... | 51 |
| 1.11. | CONTROL DEL USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS..... | 57 |
| 2. | JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 62 |
| 3. | OBJETIVOS..... | 64 |
| 4. | PACIENTES Y MÉTODO..... | 66 |
| | 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 67 |
| | 4.2 CARACTERÍSTICAS EL HOSPITAL..... | 67 |
| | 4.3 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES..... | 67 |
| | 4.4 ESTUDIO MICROBIOLÓGICO..... | 68 |
| | 4.5 ESTUDIO DEL PACIENTE..... | 68 |
| | 4.6 ESTUDIO DE LA INFECCIÓN..... | 74 |
| | 4.7 ANÁLISIS DE TRATAMIENTO..... | 78 |
| | 4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA..... | 80 |

| | |
|--|-----|
| 5. RESULTADOS..... | 80 |
| 5.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MUESTRA..... | 83 |
| 5.2 CLÍNICA, EVOLUCIÓN Y DATOS DE LABORATORIO..... | 85 |
| 5.3 MICROBIOLOGÍA..... | 87 |
| 5.4 TABLAS..... | 89 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 106 |
| 6.1. EPIDEMIOLOGÍA..... | 112 |
| 6.2. ETIOLOGÍA..... | 114 |
| 6.3. CLINICA..... | 117 |
| 6.4. EVOLUCIÓN..... | 118 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 121 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 125 |
| 9. ANEXOS..... | 160 |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

ABREVIATURAS

BGN= bacilo gram negativo

NNIS= National Nosocomial Infections Surveillance System

SCN= estafilococo coagulasa negativo

BFD= bacteriemia de foco no aclarado

UCI= unidad de cuidados intensivos

SIRS= síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

CMI= concentración mínima inhibitoria

TARGA= tratamiento antirretroviral de gran eficacia

REIPI= Red Española de Patología Infecciosa.

DDD= dosis diarias definidas

CMI90= (concentración que inhibe al 90% de una especie o grupo bacteriano)

NAVM= neumonía asociada a ventilación mecánica

ERV= enterococo resistente a vancomicina

BLEE= betalactamasas de espectro extendido

FEV1= volumen espirado en el primer segundo

ER= exitus relacionado

ENR= exitus no relacionado

BP= bacteriemia persistente

MDR= multidrug resistant

MDR-C= carbapenem resistente

MR= meticilin resistente

MS= meticilin sensible

PCR= proteína C reactiva

TA= tensión arterial

FC= frecuencia cardíaca

T^a= temperatura

SNC= sistema nervioso central

SM= servicios médicos

SQ= servicios quirúrgicos

CVC= catéter venoso central

NP= nutrición parenteral

NE= nutrición enteral

AAE= antibiótico de amplio espectro

CGP= cocos gram positivos

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en la sangre y se demuestra con el aislamiento del microorganismo causante en el hemocultivo. Conforma un síndrome clínico complejo y en constante transformación que ocasiona una creciente y notable morbimortalidad ^{1,2} a pesar de los avances científicos; tanto en el ámbito diagnóstico (Microbiología Clínica) como en el terapéutico (descubrimiento y uso de nuevos antimicrobianos).

La bacteriemia puede ser un proceso de difícil aproximación clínica: en las últimas décadas estamos viviendo un profundo cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de los pacientes con bacteriemia³ (huéspedes especialmente susceptibles y de características especiales, antibioterapia, emergencia de patógenos multirresistentes, etc.).

Su incidencia en la población general se ha incrementado en un 8.7% anual, pasando de 83 a 224 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1973 y 2000 ^{1,3}. Existe una coincidencia temporal entre este aumento de la incidencia de bacteriemia con el desarrollo de la industria medico-farmacéutica y la aparición de huéspedes con características socio-sanitarias muy diversas ¹

En el Hospital Gregorio Marañón de Madrid se realizó un estudio prospectivo durante 22 años (1985-2006), en el que se analizaron todos los episodios de bacteriemia (1750-2500 camas, atendiendo a una población durante el período de estudio entre 650.000 y 750.000 habitantes). Durante el período de estudio el hospital tuvo 1.129.344 admisiones, incrementándose el número de peticiones de hemocultivos de 299/1000 admisiones en el año

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

1985 a 720/1000 admisiones en el año 2006; del total de hemocultivos, 65.502 fueron positivos, pero se consideraron bacteriemias verdaderas sólo 27.419 (22.626 pacientes). Estos autores estimaron que el número de pacientes con bacteriemia había aumentado de 16 episodios/ ingreso en 1985 a 31 episodios/ingreso en 2006, lo que equivale a un incremento anual de 0.83 episodios por cada 1000 ingresados. ^{2,4}.

En cuanto a la mortalidad cruda de los pacientes con bacteriemia, existen datos publicados en al año 2006 en los que se afirma que la bacteriemia ocasiona aproximadamente 150.000 muertes anuales en Europa y 210.000 en Estados Unidos. ^{5,6,7}

1.2. SEPSIS Y BACTERIEMIA. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS GENERALES.

En el ámbito hospitalario, las infecciones independientemente de su origen nosocomial o comunitario, son la principal causa de morbi-mortalidad, y constituyen una parte muy importante del gasto sanitario. Además, hemos de considerar en el análisis epidemiológico de las bacteriemias en un hospital general universitario de tercer nivel, que los microorganismos están sometidos a una mayor presión antibiótica y el espectro de resistencias es muy amplio.

Otra consideración importante hace referencia a que durante los últimos años se ha producido un cambio en lo que a epidemiología de las bacteriemias se refiere, de modo que se ha evidenciado un aumento de su incidencia especialmente en el grupo poblacional de personas mayores de 65 años.

La sepsis grave y el shock séptico por su parte, constituyen la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos tras las causas cardiovasculares (cardiopatía

isquémica)⁸. Son diversos los estudios en los que se ha comprobado esta elevadísima incidencia y mortalidad por dicha causa en este tipo de unidades ⁹. Tal es la prevalencia de esta situación clínica, que se han puesto en marcha diversas iniciativas; entre ellas y la más importante en España ha sido el proyecto “bacteriemia cero”.

La incidencia anual a nivel mundial de la sepsis es de 18 millones casos/año, variando la incidencia entre el 9% y el 37% de los pacientes que precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos, con una prevalencia cercana a 25%. La evidencia microbiológica del microorganismo causal de la bacteriemia se obtiene en tan solo un 10% de los casos ⁸.

En 1990 se hizo público uno de los principales estudios epidemiológicos acerca de la incidencia de sepsis, que fue llevado a cabo por *Centres for Diseases Control* de EE.UU. En este estudio se recopilaron la totalidad de los casos de septicemia en pacientes mayores de un año de edad en los EE.UU. entre 1978 y 1987. Según lo publicado se evidenció un aumento en un 39% de la incidencia de la septicemia pasando de los 73,6 casos por 100.000 a los 175,9 casos por cada 100.000 habitantes⁹.

En España la incidencia descrita varía sustancialmente con respecto a los estudios realizados en EE.UU. Nuestra incidencia descrita de sepsis con criterios diagnósticos de sepsis grave es de 104 casos por cada 100.000 individuos adultos y año y con criterios de shock séptico de 31 individuos adultos y año ⁵.

Haciendo un análisis de estos datos se podría afirmar que en España tenemos cerca de 50.000 casos al año de sepsis grave, siendo el grupo con más prevalencia el de personas mayores de 65 años. No obstante, debemos tener en cuenta a la hora de analizar la mortalidad asociada, que la totalidad de estos pacientes no ingresan en las unidades de cuidados intensivos.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

La limitación del esfuerzo terapéutico hace que cerca del 67 % de estos pacientes ingresen en las plantas de Medicina Interna o en las unidades de Infecciosas en aquellos centros en los que se disponen de dichas unidades. En este grupo de pacientes a los que se somete a una limitación del esfuerzo terapéutico la supervivencia no es superior al 50%.

Existen múltiples estudios que analizan la incidencia de sepsis en sus poblaciones. En el año 2004 se realizó un estudio en Francia que recogía una totalidad de 206 unidades de cuidados intensivos. En este estudio se evidenció que cerca de un 14,6 % de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos que entraron a formar parte del estudio se encontraban en una situación clínica de sepsis grave o shock séptico, siendo un 30% de origen nosocomial y adquiridas en la propia unidad. En este estudio la incidencia cuantificada fue cercana a los 95 casos por cada 100.000 habitantes y año ⁶.

Se han publicado múltiples estudios de incidencia de sepsis en los EE.UU., mostrando una disparidad evidente en sus resultados con respecto a estudios realizados en el ámbito de los países de la comunidad económica europea. Un estudio retrospectivo realizado con población estadounidense y que recoge la incidencia de sepsis entre los años 1979 y 2000 obtiene cifras comparables a las de nuestros estudios con una incidencia de 81 casos por cada 100.000 habitantes y año ³. Por el contrario, otros estudios epidemiológicos realizados en EE.UU., que hasta ahora solían ser referencia, no han podido ser corroborados con estudios posteriores, por lo que nos debe hacer poner en entredicho su metodología ⁷.

En cuanto a los agentes causales, en la literatura estadounidense, se describe a principios de 1960 un predominio de bacilos gramnegativos (BGN) como microorganismos causantes de las bacteriemias de adquisición nosocomial. Sin embargo, a partir de la década de los 80 los cocos aerobios grampositivos (estafilococo coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y enterococos) y los hongos (*Candida* spp.) comenzaron a desplazar a los BGN.^{10,11} En el año

1975, los hospitales que participaban en el National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) informaron que los BGN representaban hasta el 55% de las bacteriemias de origen hospitalario; sin embargo, en el año 2003 el NNIS constató que el 24% de las infecciones nosocomiales se debían a los BGN. Esa misma tendencia quedó demostrada en otro estudio realizado en Estados Unidos que reunió datos epidemiológicos de 49 centros hospitalarios durante siete años (desde marzo de 1995 hasta septiembre del 2002) y en el que quedó patente el predominio de las bacterias grampositivas frente a los BGN (65% frente al 25%).^{12,13}

Este aumento de la frecuencia de bacteriemias causadas por cocos grampositivos y hongos probablemente esté en relación con los siguientes factores:

- el creciente uso de dispositivos endovenosos (gram positivos y *Candida* spp. pueden ser colonizantes de la piel).^{2,14}
- el aumento en el número de pacientes portadores de prótesis endovasculares, articulares y cardíacos.^{2,14}
- el aumento en el número de pacientes inmunodeprimidos^{2,14} (uso de citostáticos y su relación con los episodios de mucositis).
- el empleo de quinolonas en la profilaxis de infecciones en pacientes oncohematológicos.²

En España, el grupo de P. Muñoz *et al.* realizaron un estudio prospectivo epidemiológico de los pacientes con bacteriemia ingresados en el Hospital Gregorio Marañón durante 22 años (1985-2006). En su experiencia, en los últimos años hay una pequeña diferencia numérica entre los episodios de bacteriemia causados por cocos grampositivos y los debidos a bacilos gramnegativos (55,8% y 43,7% respectivamente).^{2,4}

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Y algo parecido se ha visto en otros países de Europa. Luzzaro *et al.*¹² publicaron un estudio multicéntrico (20 hospitales del norte y centro de Italia, con recogida de datos en el período 2007-2008) cuyo objetivo era realizar una actualización epidemiológica de los procesos bacteriémicos de adquisición tanto nosocomial como comunitaria. En contraposición con los datos expuestos con anterioridad, este grupo constató que el 47,4% de los aislamientos correspondían a bacterias gramnegativas y 43,9% a grampositivas, representando las fungemias el 7,2% y los anaerobios el 1,5%. Este nuevo aumento en la representación de los gramnegativos frente a los grampositivos tanto en las bacteriemias hospitalarias como en los de la comunidad se ha descrito en otras series.^{15,16}

Las condiciones posiblemente relacionadas con este nuevo cambio epidemiológico son:

- la mejora en el uso de la farmacoterapia disponible frente a cocos grampositivos (difusión científica de guías clínicas para optimización del tratamiento de pacientes con infecciones originadas en un catéter vascular).^{12,17}
- la apropiada dosificación de glicopéptidos (por monitorización de los niveles de vancomicina).^{5,12}
- la existencia de nuevos antimicrobianos con actividad frente a cocos grampositivos.¹²
- el retraso en la aparición de nuevos antibióticos con actividad frente a gramnegativos con patrón de multirresistencia.¹²
- la aparición de BGN multirresistentes (no fermentadores en infecciones hospitalarias; enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la comunidad).^{12,17,18}

1.3. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DERIVADAS.

Desde un punto de vista práctico se recomienda clasificar la bacteriemia según el lugar de adquisición en comunitaria, asociada a cuidados sanitarios o nosocomial.¹

1.3.1. BACTERIEMIA DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA.

Es aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización del enfermo, no mediando durante este período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido (por ejemplo cateterismos, colocación de vías centrales, etc.)¹. En la actualidad entre el 36 y el 50% de las bacteriemias son de origen comunitario aunque la incidencia real de la bacteriemia comunitaria es desconocida.^{19,20} La incidencia de bacteriemia en un servicio de urgencias hospitalarias es de 0,99/1000 pacientes atendidos, y de 10,3 episodios/1000 pacientes ingresados.²¹

En cuanto al origen de la bacteriemia, la mayor o menor representatividad de un foco sobre otro dependerá del tipo de subpoblación que estudiemos. En este sentido, si consideramos la población constituida por pacientes mayores de 70 años el resultado es el siguiente:²²

- Foco urinario: 50%
- Tracto gastrointestinal: 27%
- Respiratorio: 10%
- Piel y partes blandas: 8%

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Chien-Chung *et al.*²³ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo (junio 2001-junio 2002) en un Servicio de Urgencias de un hospital universitario en Taiwan en el que registraron un total de 890 bacteriemias. Para el análisis estadístico dividieron a los enfermos en tres grupos de edad: adultos (18- 64 años); ancianos (65- 84 años) y muy ancianos (mayores de 85 años). En todos los grupos de edad predominaron las bacteriemias por gramnegativos frente a los debidos a grampositivos (71,1% vs 27,5% en el grupo de adultos; 71,4% vs 26,8% en el grupo de ancianos y 71% vs 27,5% en el grupo de muy ancianos). Las infecciones del tracto urinario fueron más predominantes en el grupo de ancianos y en el de mayores de 85 años pero no en el grupo de los adultos. Las infecciones respiratorias o neumonías eran más predominantes en el grupo de mayores de 85 años. Otro dato a destacar es que las bacteriemias de origen desconocido y las endocarditis eran más frecuentes en el grupo de adultos que en el de ancianos. En resumen, en ancianos parece predominar el foco urinario mientras que en la población adulta más joven destacan los focos respiratorio, desconocido y endovascular.

1.3.2. BACTERIEMIA ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS

En esta categoría se incluyen las bacteriemias secundarias a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, las bacteriemias en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres intravenosos, las bacteriemias en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal y las bacteriemias en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.^{1,24}

Las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios son más parecidas a las nosocomiales que las adquiridas en la comunidad en cuanto a sus características clínicas, agentes etiológicos y evolución^{25,26} por lo que durante nuestro estudio las consideraremos incluidas dentro de las bacteriemias de origen nosocomial.

1.3.3. BACTERIEMIA NOSOCOMIAL

Este tipo de bacteriemias suponen un reto para el clínico al precisar un abordaje clínico-terapéutico complicado por lo que se asocian a una morbimortalidad importante. La incidencia de bacteriemia nosocomial se estima en 4,5-6 episodios por cada 1.000 ingresos,^{13,27,28} con casi 99.000 muertes anuales asociadas y con un coste añadido estimado de 5 a 10 billones de dólares anuales.^{28,29}

Se considera que en EE. UU. representan la sexta causa de muerte,^{28,30} registrándose datos similares en Europa.^{30,31}

Las bacterias gram positivas son las predominantes (65%). Las bacteriemias nosocomiales por gramnegativos normalmente se asocian a procedimientos médico-quirúrgicos invasivos. La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico.

El origen más común de la bacteriemia nosocomial es el catéter venoso (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la neumonía (10-16%), y la infección intra-abdominal (9-13%). La bacteriemia es de origen desconocido en el 16% de los casos. La mortalidad global es del 27-37% con amplias diferencias según la etiología que van desde el 21% para los pacientes con bacteriemia por estafilococos coagulasa negativos, hasta el 39% para las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida* spp.¹

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Las bacteriemias nosocomiales tardías, son aquellas que surgen más allá de los 21 días de estancia hospitalaria. Suelen ser pacientes con estancias previas en unidades de cuidados intensivos o en servicios quirúrgicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, *S. maltophilia*, enterobacterias productoras de betalactamasas, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *S. epidermidis*. *Candida no albicans* en pacientes oncológicos, onco-hematológicos o crónicos con accesos vasculares centrales, nutrición parenteral, cirugía previa, o que han recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro, especialmente si estos han sido betalactámicos o fluorquinolonas.³²

El estudio EPINE 2009 reveló que el 14% de las infecciones nosocomiales eran bacteriemias-sepsis siendo los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos *S. epidermidis* (21,8%), Estafilococos Coagulasa Negativo (11,9%), *E. coli* (9%), *S. aureus* (8,4%), *Enterococo faecalis* (4,9%), *Klebsiella pneumoniae* (3,35), *Candida spp* (2,9%) y *Enterobacter cloacae* (2,3%).

Existen 5 grupos de pacientes con un especial riesgo de bacteriemia nosocomial:

- pacientes post quirúrgicos
- pacientes neutropénicos
- grandes quemados
- ingresados en unidades de cuidados intensivos
- portadores de catéteres venosos centrales.

En cuanto a la bacteriemia en pacientes quirúrgicos la incidencia y la etiología de la bacteriemia postoperatoria dependen principalmente del tipo de cirugía y de su localización. Se estima que la incidencia es de 5,4 episodios por cada 1.000 ingresos en servicios quirúrgicos y

de 6,4 episodios por cada 1.000 intervenciones. Los agentes etiológicos más frecuentes son los estafilococos coagulasa negativos (16%), seguidos de *S. aureus* (15%), *E. coli* (11%), especies de *Pseudomonas* (9,5%), *Enterococcus* (7%), anaerobios (5%) y *Candida spp.* (1%). La etiología polimicrobiana ocurre en el 13% de los casos.

La herida quirúrgica es el segundo origen más frecuente de la bacteriemia si bien la presencia de catéter venoso central es la primera. El 9% de los pacientes con una infección de la herida quirúrgica desarrollarán bacteriemia, en estos la posibilidad de un *S. aureus* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia.³³

En pacientes con neoplasia y neutropenia post quimioterapia la incidencia de bacteriemia llega a alcanzar el 24% de los episodios de neutropenia febril post quimioterapia y está intrínsecamente relacionada con la intensidad y la duración de la neutropenia.³⁴ La etiología de las bacteriemias en estos pacientes muestra un predominio creciente de las bacterias gram positivas (62% en 1995 y 76% e 2000) sobre las gram negativas, mientras que las bacterias anaerobias estrictas permanecen estables (3%) y los hongos alcanzan en algunas series hasta el 8% de los aislamientos. El origen de la bacteriemia es con frecuencia desconocido.³⁵

En los grandes quemados la incidencia de la bacteriemia es muy elevada, especialmente la bacteriemia primaria que alcanza cifras de 17 a 34 episodios/1.000 días de cateterización venosa central.^{35,37} Tras la escarectomía de la quemadura la bacteriemia transitoria es tan frecuente que aparece en el 30% de los procedimientos cuando se realizan después de los primeros 10 días y en el 100% cuando la superficie quemada supera el 80%. En cambio, la bacteriemia es infrecuente cuando la extensión de la quemadura es < 40%. Las etiologías más comunes son *S. aureus* (24%), *P. aeruginosa* (18%), *Acinetobacter spp* (14%), estafilococos coagulasa negativos (12%) y *Candida spp.* (8%). El origen principal de la bacteriemia es la

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

quemadura y el catéter venoso. La mortalidad atribuible a la bacteriemia en estos pacientes es baja, entre el 3-6%, seguramente en relación con el predominio de bacteriemias relacionadas con el catéter venoso.^{36,37}

La incidencia de la bacteriemia en los pacientes en las unidades de cuidados intensivos es muy elevada. Predominan los cocos gram positivos, como estafilococos coagulasa negativos (36-47%), *S. aureus* (13-16%), y *Enterococcus* spp. (8-10%). Entre las bacterias gram negativas destacan microorganismos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* (6%), *Enterobacter* spp. (5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4-5%). La tasa de candidemia se encuentra en el 2-9%.¹ Los factores de riesgo para la bacteriemia por *S. aureus* meticilin resistente en esta población de pacientes son el estado de portador nasal de *S. aureus* meticilin resistente y la presencia de catéter venoso.¹ El origen más común de la bacteriemia es el catéter venoso (57%), seguido del respiratorio (21%), intra-abdominal (10%) y urinario (5%).

En cuanto a las bacteriemias en pacientes con catéter vascular, según los datos del sistema de vigilancia de infección nosocomial de los Estados Unidos (NNIS) la incidencia de bacteriemia relacionada con catéter venoso oscila entre 2,9 y 9,7 episodios /1000 días de cateterización. Los catéteres venosos centrales originan el 75% de estas bacteriemias, y constituyen el factor de riesgo más importante de la candidemia nosocomial. En el perfil microbiológico de la bacteriemia relacionada con catéter destacan los estafilococos coagulasa negativos (aprox. 30%), seguidos de *S. aureus* (18-20%), enterobacterias (aprox. 15%), *Pseudomonas aeruginosa* (8-10%) y *Candida* Spp. (5-7%).¹

1.3.4. BACTERIEMIA DE FOCO DESCONOCIDO (BFD).

La correcta identificación del foco de la bacteriemia resulta de vital importancia, ya que nos permite la elección de un tratamiento antibiótico empírico inicial más dirigido tanto desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico, como atendiendo a las resistencias de los patógenos más predominantes según el foco.

Sin embargo, en determinadas ocasiones esto no es posible y hablamos de bacteriemia de foco desconocido (BFD), la cual se define como una bacteriemia en la que no se ha podido identificar foco de origen a partir de los datos clínicos, los procedimientos de imagen, el análisis de líquidos biológicos y los cultivos específicos según los distintos focos (incluyendo cultivos de catéter si el paciente lo llevara) y que no cumple criterios de endocarditis.² En el estudio realizado por P. Muñoz *et al.* Se consideraron como BFD al 15% de 1300 episodios analizados, siendo de adquisición nosocomial el 61%.

La BFD se asocia a un elevado uso de antibioterapia empírica inadecuada (49% vs 35% en el global de bacteriemias) y a una elevada incidencia de complicaciones (shock séptico, fracaso renal, coagulación intravascular diseminada, fallo hepático...) ^{28, 38,39,40}

1.3.5 MICROBIOLOGÍA

Como ya hemos adelantado, el microorganismo responsable de la bacteriemia dependerá tanto del lugar de adquisición como del foco de origen de la misma.

Luzzaro *et al.*¹² en su estudio multicéntrico obtuvieron los siguientes datos en cuanto a la distribución etiológica del microorganismo causante de la bacteriemia (Tabla 1). *E. coli* junto

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

con *Staphylococcus aureus* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos.

Tabla 1. Estudio de Luzzaro *et al*

| <i>Microorganismo</i> | <i>Cultivos positivos N (%)</i> | <i>Adquisición hospitalaria N (%)</i> | <i>Aquisición comunitaria N (%)</i> |
|----------------------------------|---|---|---|
| <i>Escherichia coli</i> | 2778 (21) | 1528 (17,8) | 1250 (29,8) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 552 (4,3) | 396 (4,6) | 156 (3,7) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 303 (2,4) | 226 (2,6) | 77 (1,8) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 204 (1,6) | 128 (1,5) | 76 (1,8) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 184 (1,4) | 162 (1,9) | 22 (0,5) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 168 (1,3) | 120 (1,4) | 48 (1,1) |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 891 (7) | 667 (7,8) | 224 (5,3) |

En los datos del NNIS correspondientes a 2003, se recoge que los bacilos gramnegativos son los responsables del 24% de las bacteriemias acaecidas en una UCI.

En España, en el proyecto EPINE 2008, los diez microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos ^{11,41} se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2 (Adaptada de Salud Preventiva e Higiene pública): EPINE 2008

| <i>Microorganismo</i> | <i>Bacteriemia nosocomial N (%)</i> | <i>Bacteriemia comunitaria N (%)</i> |
|---|---|--|
| Staphylococcus epidermidis | 139 (17) | 43 (7,4) |
| Otros Staphylococcus coagulasa negativo | 97 (11,9) | 32 (5,5) |
| E. coli | 80 (9,8) | 159 (27,4) |
| P.aeruginosa | 45 (5,5) | 23 (4) |
| Enterococcus faecalis | 37 (4,5) | 18 (3,1) |
| Klebsiella pneumoniae | 33 (4) | 19 (3,3) |
| SAMR | 28 (3,4) | 18 (3,1) |
| Candida albicans | 27 (3,3) | 3 (0,5) |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios predominan etiológicamente dentro de los bacilos gramnegativos, *E. coli* (25%), y *K. pneumoniae* (9%).¹

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL.

Los pacientes con bacteriemia suelen presentar fiebre acompañada o no de escalofríos y leucocitosis. En las personas de edad avanzada la inmunodepresión que comportan la edad y ciertas patologías de base condiciona una presentación atípica. La alteración de los mecanismos de la inflamación facilita la no focalización de los procesos infecciosos y su mínima expresividad clínica. En el paciente anciano la bacteriemia muchas veces no se acompaña de síntomas tan característicos como la fiebre, los escalofríos o la leucocitosis, sobre todo en el subgrupo de enfermos con edad superior a 80 años^{42,43} (en algunos estudios se ha relacionado la ausencia de fiebre con una mayor mortalidad, especialmente en el contexto de pacientes con shock séptico). La bacteriemia se manifiesta en estos pacientes ancianos con síntomas de debilidad generalizada y de alteración del nivel de conciencia (confusión, desorientación, estupor y caídas).⁴³

La clasificación según la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia en sepsis, sepsis grave o shock séptico, es la siguiente: (Criterios adaptados de Bone RC *et al*⁴⁴ Levy MM, *et al*⁴⁵, Annane D, *et al*⁴⁶. Citados en Fariñas *et al*¹⁴).

1.4.1. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): consiste en una “disregulación” de la respuesta inflamatoria del huésped. Se reconoce clínicamente por dos o más de las siguientes condiciones:

- Temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ó $< 35^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto, Pa CO₂ < 32 mmHg
- Leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ó $< 4.000/\text{mm}^3$ ó $> 10\%$ de formas jóvenes.

1.4.2. Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección documentada con un cultivo positivo o identificada mediante la exploración del paciente.

1.4.3. Sepsis grave: Sepsis y al menos un signo de los siguientes signos de disfunción multiorgánica o de hipoperfusión:

- Áreas de piel moteada.
- Tiempo de relleno capilar ≥ 3 seg.
- Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h o necesidad de terapia sustitutiva renal.
- Lactato > 2 mmol/l.
- Alteración aguda del estado mental o electroencefalograma anormal.
- Plaquetas $< 100.000/\text{ml}$ ó CID.
- SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto).
- Disfunción cardíaca.

1.4.4. Shock séptico: Sepsis grave en la que a pesar de un adecuado aporte de líquidos (20-30 ml/kg de expansor de volumen ó 40-60 ml/kg de solución cristaloides), persiste la hipotensión (tensión arterial media < 60 mm Hg – en pacientes con hipertensión previa < 80

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

mmHg-, tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó una reducción > 40 mm Hg con respecto a la basal) y los signos de hipoperfusión periférica requiriendo por tanto tratamiento con agentes inotrópicos o vasopresores (dopamina > 5 µ/kg/min).

Vemos por tanto que la septicemia es un proceso continuo que puede evolucionar, si no se adoptan las medidas oportunas, a sepsis grave y shock séptico.

1.5. DIAGNÓSTICO. MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS.

La identificación de microorganismos en la sangre de un paciente supone un hecho de máxima trascendencia diagnóstica y pronóstica. Las bacteriemias son complicaciones graves que se producen cuando los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y su multiplicación supera la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminarlos. Esta invasión puede producirse desde un foco infeccioso extravascular o endovascular.

Ante la sospecha clínica de bacteriemia, disponemos de un método microbiológico que intenta identificar el microorganismo, el hemocultivo, que debe realizarse idealmente antes de la administración de antimicrobianos y siempre que exista sospecha clínica de sepsis.

El hemocultivo se define ⁴⁷ como la extracción de sangre de una única venopunción y su inoculación en dos frascos diferentes, uno para el cultivo en aerobiosis y otro para el cultivo en medios de anaerobiosis. La eliminación del frasco anaerobio, propuesta por algunos autores, no parece ser una recomendación prudente, ya que en dicho frasco se recuperan no sólo los microorganismos anaerobios sino muchos anaerobios facultativos, especialmente

estreptococos, enterobacterias y estafilococos cuyo crecimiento se ve favorecido en dicho medio. El número de hemocultivos recomendados en adultos es de dos a tres, dependiendo del volumen de sangre inoculado. La obtención de dos a tres hemocultivos es necesaria tanto para mejorar la sensibilidad del diagnóstico, como para facilitar la interpretación de su significado clínico en caso de crecimiento positivo.⁴⁷

Los sistemas automáticos se han convertido en el método de hemocultivo más generalizado. Además, el uso generalizado de estos sistemas, que realizan la lectura de los hemocultivos cada 10-15 minutos, facilita la detección de muestras positivas en poco tiempo. Los frascos deben retirarse y evaluarse inmediatamente después de que el sistema los considere positivos. Además, con estos sistemas y de manera general no se recomienda la incubación de los frascos de hemocultivos durante más de cinco días. Numerosos estudios corroboran estos tiempos, entre ellos el trabajo de Cockerill *et al.*⁴⁸ en el que el 99,5% de las bacteriemias relacionadas con focos no endovasculares y el 100% de las endocarditis se detectaban en los cinco primeros días de incubación.

En pacientes con procesos infecciosos la rentabilidad de los hemocultivos varía entre el 2 y el 20%⁴⁹. En general y dada la relevancia clínica, terapéutica y pronóstica de la bacteriemia y la frecuente inespecificidad de los datos clínicos, la solicitud de hemocultivos queda justificada aún ante un bajo índice de sospecha clínica pero teniendo en cuenta que la frecuencia de la bacteriemia aumenta en relación a la gravedad del cuadro clínico, siendo del 17-31% en los pacientes con sepsis y del 25-53% en los casos de sepsis grave o shock séptico.^{1,50,51} Los resultados de los hemocultivos no solamente nos aportan información acerca del microorganismo causante del cuadro clínico, sino que además (mediante la realización de

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

técnicas directas/indirectas) se puede obtener información acerca de la sensibilidad que presenta el microorganismo aislado frente a los diferentes antimicrobianos.

Entre dichas técnicas directas o indirectas disponibles en la actualidad destacan: ⁵²

A. MÉTODOS DE DIFUSIÓN:

A.1. Técnica del antibiograma disco-placa: consiste en depositar en la superficie de agar de una placa de “Petri” previamente inoculada con el microorganismo en cuestión, discos de papel secante impregnados con los diferentes antibióticos, para que éste difunda radialmente a través del espesor del agar. Transcurridas 18-24 horas de incubación los discos aparecen rodeados por una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. La concentración de antibiótico en la interfase entre la zona de bacterias en crecimiento y bacterias inhibidas se conoce como concentración crítica y se aproxima a la concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenida por métodos de dilución. Sin embargo, los métodos disco-placa no permiten una lectura directa del valor de la CMI. Para cuantificarla, hay que contrastar previamente el sistema disco-placa con un gran número de cepas con CMI conocidas que se han determinado previamente mediante otras técnicas (ej.: método de dilución). Llegado el momento de interpretar los resultados del antibiograma se establece la correspondencia entre el diámetro de halo de inhibición con la CMI obtenida por otros métodos de dilución, siguiendo siempre en su interpretación las normas establecidas por el NCCLS; generalmente un diámetro de inhibición de 30 a 35 mm es indicativo de una cepa altamente sensible, mientras que diámetros de zona de inhibición inferiores a 15 mm son los que representan a cepas resistentes.

A.2. Técnica de difusión de gradiente (E-Test): el principio de este método es una expansión de la técnica de difusión en disco. En el método E-Test (AB Biodisk, Suecia) podemos, mediante lectura directa, determinar la concentración inhibitoria mínima (CMI). Consiste en una tira de plástico no poroso de 6 cm de largo por 5 mm de ancho que incorpora un gradiente predefinido de antimicrobiano equivalente a 15 diluciones. El protocolo para preparar el inóculo es el mismo que para la difusión en disco. Siguiendo el método de difusión, una vez inoculado la placa de agar con el microorganismo, se coloca la tira de E-test sobre su superficie produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico desde el soporte hasta el agar, creándose de este modo a lo largo de la tira un gradiente exponencial de las concentraciones del antimicrobiano. Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición del crecimiento bacteriano elipsoidal y simétrica. Después de la incubación, la CMI será el valor obtenido en el punto en el que el extremo de inhibición intersecciona con la tira. El E-Test se considera un método alternativo para el estudio cuantitativo de la sensibilidad antimicrobiana del que cabe destacar su sencillez y buena correlación con la técnica estándar de dilución en agar para el estudio de la CMI.

B. MÉTODOS DE DILUCIÓN: estos métodos se basan en la determinación del crecimiento del microorganismo en presencia de concentraciones crecientes del antimicrobiano, que se encuentra diluido en el medio de cultivo (caldo do agar). Existen varias técnicas: microdilución, macrodilución, dilución en agar, etc.

C. MÉTODOS AUTOMÁTICOS, Vitek-2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France): sistema automático capaz, en poco tiempo, de realizar la identificación y el estudio de sensibilidad de bacterias aerobias y levaduras a través del análisis de una batería de

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

pruebas bioquímicas y de la cinética de crecimiento bacteriana en presencia de antibióticos en las tarjetas donde se inoculan los microorganismos. Este sistema emite un informe con la CMI in vitro de los antibióticos ensayados, la categoría clínica de cada uno de ellos, obtenida en función de la CMI (sensible, intermedio, resistente), la categoría clínica tras la interpretación basada en el fenotipo detectado y por último infiere el mecanismo de resistencia detectado para cada grupo de antibióticos.

D. SISTEMAS DIGITALES DE LECTURA AUTOMATIZADA: basados en el uso de vídeo o escáner que realizan un análisis digital de placas con discos de antimicrobianos o de paneles de microdilución. Mediante programas informáticos adicionales las imágenes se traducen en valores de diámetros de halos de inhibición o de CMI y, finalmente, en categorías clínicas. El sistema WIDER (Soria Melguizo SA, Madrid) permite la lectura tanto de halos de inhibición en placas como de paneles de microdilución, incluyendo paneles específicamente diseñados para *S. pneumoniae* y *H. Influenzae*.⁵³

E. MÉTODOS MOLECULARES: esencialmente orientados al estudio de los genes que ocasionan resistencia a antimicrobianos.

En los últimos años, uno de los objetivos principales desde el punto de vista de la Microbiología clínica es aportar al clínico los datos de sensibilidad del microorganismo aislado lo más precozmente posible y de este modo optimizar el tratamiento empírico del paciente lo más rápidamente posible.

En este sentido, Bouza *et al* ⁵⁴ , llevaron a cabo durante 2 años (2003-2005) un estudio prospectivo randomizado en el que se comparó la repercusión clínica en pacientes afectados de neumonía asociada a ventilación mecánica de dos métodos distintos de detección de sensibilidad a antimicrobianos: el tradicional, que aporta la información al clínico tras un período de 48 -72 horas frente a la aplicación de tiras del E-Test impregnadas de diferentes antimicrobianos directamente sobre la placa de Mueller - Hinton que contenía la muestra de secreciones respiratorias, con lo que se obtenía información preliminar que se proporcionaba al clínico en las primeras 24 horas. En este trabajo, además de existir una buena correlación microbiológica entre el método tradicional y el denominado antibiograma rápido, se observó que estos pacientes presentaban menos días de fiebre, precisaron menos días de administración de antimicrobianos, se asociaron a un menor número de episodios de diarrea secundario a proliferación de *Clostridium difficile* y una vez resuelto el proceso neumónico, los pacientes se pudieron extubar antes que el grupo control; en relación con todo lo expuesto, disminuyó el gasto sanitario por paciente.

Este procedimiento no sólo se ha realizado sobre muestras respiratorias, sino también en hemocultivos y urocultivos, teniendo en ambas ocasiones una buena correlación microbiológica con los procedimientos estándar.^{54,55,56}

1.6. FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA

Se han descrito múltiples factores de mal pronóstico para una bacteriemia. Los hay dependientes del medio (pueden ser muy distintos en función del tipo de centro), y factores

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

pronósticos paciente dependientes que determinan la supervivencia. Estos factores individuales en parte ya han sido estudiados y se incluyen en diversas escalas o índices como el de Pitt⁵⁷, o los criterios de McCabe y Jackson⁵⁸.

1.6.1 Factores de riesgo paciente dependientes.

- **Edad avanzada**^{59,60}. Es probable que diferentes factores asociados a la edad contribuyan a esta mayor morbi-mortalidad. La disfunción del sistema inmunitario, especialmente la inmunidad celular, condicionaría en los pacientes añosos una peor respuesta del huésped frente a la infección, un mayor retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, relacionándose frecuentemente con formas de presentación atípicas y a una mala tolerabilidad por parte del paciente a los procesos diagnósticos y terapéuticos. Así mismo, existe una peor y más lenta respuesta a antimicrobianos, un mayor riesgo de infecciones nosocomiales y una mayor incidencia de enfermedades crónicas. Payeras *et al*⁶¹ analizaron mediante un estudio prospectivo las bacteriemias en pacientes mayores de 80 años y las compararon con las bacteriemias de pacientes entre los 18 y 64 años y entre los 65 y 79 años. Analizaron 146 bacteriemias en pacientes mayores de 80 años. En el 66,4% de estos pacientes hubo alguna comorbilidad y un 6,8 % alguna causa de inmunodeficiencia. El 82,2 % no tenía enfermedad de base o esta no fue fatal. El origen comunitario se dio en 80 casos. Los principales focos detectados fueron el primario en un 25,3% y el urinario en 20,5%. *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (28,2%) seguido de estafilococcus coagulasa negativos (14,7%) y *Staphylococcus aureus* (13,6%). El 55,5% de los pacientes presentaron sepsis o shock séptico y la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia se dio en 31 pacientes. Los pacientes mayores de 80 años tuvieron menos frecuencia de inmunodeficiencia y

mayor proporción de infecciones comunitarias y por gram negativos. La mortalidad relacionada con la bacteriemia fue mayor en el grupo de más edad y se asoció con la presencia de una enfermedad de base fatal o finalmente fatal, con la bacteriemia por *S. aureus* y con el inicio de un tratamiento empírico inadecuado. Un índice de Pitt más bajo se mostró una variable protectora.

- **Hemodiálisis.** ⁶¹ El catéter como acceso para hemodiálisis, aunque no está recomendado por las guías K-DOQI y EPBG, cada vez tiene una mayor prevalencia en las salas de hemodiálisis. En la actualidad los catéteres tunelizados con *cuff* de doble luz son de elección en la población en diálisis. La ventaja fundamental es la posibilidad de ser insertado con facilidad y permitir un acceso de uso inmediato. Las complicaciones más frecuentes son las tardías: disfunción del catéter secundaria a procesos trombóticos o migración del catéter, estenosis venosa central y la bacteriemia con el catéter. ⁶³ E. García de Vinuesa *et al* ⁶⁴ realizaron un estudio ante el aumento de la incidencia de catéteres venosos centrales permanentes como acceso vascular para hemodiálisis en los últimos años. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de bacteriemia relacionada con catéteres permanentes tras implantar un protocolo de manejo de catéteres en hemodiálisis. Se incluyó a todos los pacientes portadores de catéter permanente subcutáneo de un centro periférico de hemodiálisis durante el años 2007. El protocolo de manejo consistía en la utilización de un campo estéril, uso de guantes estériles cada vez que hubiera que manejar el catéter, utilización de mascarilla por parte del personal de enfermería y por el paciente cada vez que las luces del catéter o las líneas estuviesen en contacto con el aire, limpieza de las conexiones del catéter antes de iniciar y al finalizar y de la zona del orificio de salida con clorhexidina. No se aplicó mupirocina ni ningún otro antibiótico tópico preventivo nasal ni en el orificio de salida. Se estudió a 17

pacientes con un tiempo medio de 254 +/- 123 días. La media de edad fue de 70,9 años; 4 varones y 13 mujeres. La etiología de la insuficiencia renal crónica fue desconocida en el 52,9% de los casos, nefropatía diabética en el 17,7%, nefropatía intersticial crónica en el 23,5% y enfermedad poliquística autosómica dominante en el 5,9%. La localización fue en el 64,7% de los casos yugular derecha; en el 17,7% yugular izquierda, el 5,9% femoral derecha y el 11,8% femoral izquierda. Se produjeron 8 episodios de bacteriemia durante el período de seguimiento, con una tasa de incidencia de 1,9 bacteriemias /1000 catéteres/día; 3 episodios se produjeron en 2 pacientes con catéter yugular, 2 de ellos en una paciente con úlcera de decúbito en el trayecto del túnel subcutáneo proximal al *cuff*; 5 episodios en 3 pacientes con catéter permanente femoral. No hubo ninguna bacteriemia por *Staphylococcus aureus*; 4 hemocultivos fueron positivos para *S. epidermidis*, 1 cultivo positivo para *Corynebacterium*, 1 cultivo positivo para *S. auricularis*, y 2 cultivos fueron negativos. Sólo hubo que retirar un catéter por salida accidental del *cuff* coincidiendo con el episodio de bacteriemia. El estudio ⁶⁴ concluye que la incidencia de bacteriemia en su unidad fue baja dada la estricta asepsia durante el manejo de los catéteres, siendo esta fundamental para evitar la colonización de la luz vascular y la posible bacteriemia.

- **Trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos** ^{53,65,66,67}. En cuanto a las bacteriemias en los receptores de trasplante de órgano sólido están determinadas por el tipo de órgano del que se es receptor, por la función del mismo y por el período post trasplante. La frecuencia de la bacteriemia es mayor en el trasplante hepático (22-29%), seguida del cardíaco (16%) y del renal (12%). El 50% de las bacteriemias ocurren durante el primer mes post trasplante y presentan un patrón nosocomial. Predominan ligeramente los cocos gram positivos (44-62%). *S.*

aureus se aísla en el 12% de las bacteriemias en el trasplante hepático y en el 13% en el trasplante cardíaco; *P. aeruginosa* en el 4% en el trasplante hepático y 10 % en el cardíaco ^{68,69}. El órgano trasplantado es el principal foco de la bacteriemia: el tracto urinario en el trasplante renal, la vía biliar en el hepático, el pulmón en el pulmonar y también en el cardíaco. La bacteriemia por *S. aureus* es un factor de riesgo independiente de mortalidad en el trasplante hepático. ⁶⁹ Transcurridos los primeros 6 a 12 meses del trasplante, en aquellos receptores con buena función del injerto, la epidemiología de la bacteriemia se asemeja a la de la población general.

En el caso de receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos el período de neutropenia y la enfermedad injerto contra huésped son los principales factores de riesgo de bacteriemia. La incidencia es de 21- 36 episodios/100 pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. La densidad de incidencia es de 14 episodios/1000 días de neutropenia. Predominan las bacterias gram positivas (62-75%) sobre las gram negativas (15-38%). Los microorganismos más frecuentes son especies de estafilococos coagulasa negativo (19-57%), estreptococos (especialmente del grupo *S. viridans*) (8-30%), *E coli* (8-13%), otras enterobacterias (3-13%), *S. aureus* (3-6%) y *P. aeruginosa* (3-5%). La frecuencia de *Candida* spp. se ha reducido con la generalización de la profilaxis entre los alo-trasplantes de progenitores hematopoyéticos. En la fase tardía post prendimiento (>100 días post-trasplante de progenitores hematopoyéticos) la bacteriemia suele estar causada por microorganismo capsulados como *S. pneumoniae* y *H. Influenzae*, y en estrecha relación con la enfermedad injerto contra huésped ^{70,71}.

- **Infección por VIH** ⁴³. El tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) ha modificado las principales características de la bacteriemia en estos pacientes² de modo que en la actualidad son de predominio nosocomial. Etiológicamente se han

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

reducido progresivamente las bacterias gram negativas y las micobacterias como agentes causales y se han incrementado las infecciones por gram positivos. El recuento linfocitario es un factor predisponente para la bacteriemia por determinados patógenos. Así, en los pacientes con linfocitos CD4 por debajo de 50 cel/mm³ predominan las bacteriemias por *Salmonella* spp. y por *Pseudomona aeruginosa*.⁷² En los países pobres, la etiología también varía, predominando *Salmonella* spp, *S. pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.⁷³ En los pacientes con adicción a drogas por vía parenteral, hasta un 75 % de los casos de bacteriemia se deben a bacterias gram positivas y aproximadamente en un 20% de los casos a gram negativas. Sólo un 5 % de los casos se deben a hongos. *S. aureus*, enterococos y bacilos gram negativos son los gérmenes más frecuentemente implicados. El foco de origen más frecuente es la piel y tejidos blandos, seguido de los focos vasculares y respiratorios. La mortalidad se encuentra entre el 7 y el 10%.⁷⁴

- **Paciente con hepatopatía crónica⁵³ y/o esplenectomizado.** Las bacteriemias en pacientes con cirrosis hepática son más prevalentes que en la población general, motivando el 32% de los ingresos hospitalarios de los pacientes con esta patología de base. A su vez, el 34% de los pacientes con cirrosis hepática presentará durante su ingreso, una bacteriemia nosocomial, en comparación con el 5-7% de prevalencia de la misma en el resto de la población hospitalizada.
- **Pacientes lesionados medulares.** En los pacientes con lesión medular *Enterococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* son los gérmenes más frecuentemente implicados. Los focos de origen más frecuentes de las bacteriemias son el urinario, la piel y tejidos blandos (especialmente por la aparición de úlceras de decúbito) y respiratorio. La mortalidad en estos pacientes es cercana al 13%.⁷⁵

1.6.2. Factores de riesgo dependientes del medio. Existen claras diferencias pronósticas entre los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y los que se encuentran en salas de hospitalización convencional. En el paciente crítico es común la rotura de las barreras de defensa en tanto que frecuentemente permanece con intubación orotraqueal, traqueostomizado, con accesos venosos centrales, catéteres arteriales, sondas vesicales e incluso, aquellos que han sido sometidos a cirugía, con derivaciones o catéteres de drenaje y otros dispositivos que facilitan la entrada de microorganismos patógenos. El pronóstico global de las bacteriemias en el paciente crítico viene determinado por la gravedad de la respuesta sistémica y por la adecuación del tratamiento antibiótico empírico. C. Sabatier *et al* ⁷⁶ revisaron las características, los orígenes, la etiología y las complicaciones más frecuentes de los pacientes críticos con bacteriemia nosocomial, bacteriemia comunitaria o bacteriemia asociada a cuidados sanitarios con el fin de reconocerlas precozmente e iniciar un tratamiento de soporte y antibiótico empírico eficaz que pudiera mejorar el pronóstico de estos pacientes. Concluyeron que a) las bacteriemias nosocomiales son entre 2 y 7 veces más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos que en las salas de hospitalización convencionales, b) la tasa de incidencia oscila entre 26 y 68 episodios por cada 1000 ingresos en las unidades de cuidados intensivos, según las características y tipo de pacientes ingresados, c) los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos presentan en su mayoría bacteriemias nosocomiales relacionadas principalmente con la presencia de catéteres intravasculares o secundarias a infección respiratoria siendo en la actualidad los microorganismos gram positivos los principales patógenos causantes de bacteriemia nosocomial en estas unidades d) las bacteriemias por gram negativos representan sólo entre el 30 y el 40% de las bacteriemias adquiridas en las unidades de

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

cuidados intensivos y están causadas principalmente por patógenos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. , *Acinetobacter baumannii* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, e) aproximadamente en el 40% de los pacientes de la UCI con bacteriemia nosocomial se manifiesta como sepsis grave o shock séptico y f) la mortalidad atribuible a bacteriemia nosocomial es alta en los pacientes críticos y, además, se asocia a una prolongación de la estancia y a un coste económico significativo.

1.7. TRATAMIENTO.

1.7.1. CONTROL DEL FOCO INFECCIOSO

El adecuado manejo de los pacientes con sepsis grave y shock séptico incluye no solo un tratamiento antibiótico empírico correcto y precoz y una resucitación adecuada, sino también un control del foco de infección. El término “control del foco” hace referencia a todas aquellas medidas físicas utilizadas con objeto de controlar y eliminar el origen de la infección, así como modificar los factores locales que promueven el crecimiento de microorganismos e influyen en el normal funcionamiento del sistema inmunológico del huésped. El mejor método de control del foco infeccioso es aquel que consiga eliminar totalmente el foco de infección con el menor traumatismo para el paciente. Un adecuado control del foco puede alterar el curso de la sepsis hacia un desenlace satisfactorio; por el contrario, una intervención errónea o tardía puede empeorar el pronóstico de forma significativa, como también ocurre con el tratamiento antibiótico empírico. La actitud clínica a tomar es un proceso de decisión multidisciplinar dado que se ha de realizar de forma individual para cada paciente. Las guías de Surviving Sepsis Campaign recomiendan que en todo paciente con sepsis grave o shock séptico se debe evaluar

la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante algún tipo de intervención para el control del foco y debe realizarse inmediatamente tras la realización de la resucitación inicial.⁷⁷ Los principios en los que se basa el control del foco de infección son los siguientes:

- **Drenaje.** Con el drenaje de un absceso se convierte un foco cerrado de infección en una fistula (si la comunicación se crea a una cavidad natural) o en un sinus (si se establece con una superficie epitelial).⁷⁸ En general, se considera como óptimo aquel método de drenaje que consiga evacuar todo el contenido con el mínimo trauma para el paciente, así como minimizando en lo posible la contaminación de los tejidos contiguos no infectados, siendo actualmente el abordaje quirúrgico y la punción percutánea guiada por TAC o eco los métodos de elección. Existen determinados factores que pueden ayudar a predecir el fracaso del drenaje: abscesos muy pequeños, origen no postquirúrgico, abscesos pancreáticos y el aislamiento de hongos en el cultivo.
- **Desbridamiento.** El desbridamiento de un tejido hace referencia a las medidas físicas necesarias para eliminar material necrótico de una zona esté o no infectado, dado que este tejido desvitalizado es un excelente medio de cultivo y proliferación para los microorganismos por su ausencia de vascularización (todo un entorno protegido del sistema inmunitario del huésped), que además es capaz de activar, aún en ausencia de microorganismos, la cascada inflamatoria. El desbridamiento consiste en la escisión y retirada de todo el material necrótico mediante cirugía⁷⁹, estableciéndose el momento óptimo para su realización en función de la virulencia del proceso infeccioso y de la morbilidad asociada a la intervención⁸⁰.
- **Retirada de dispositivos.** Estudios experimentales muestran que la presencia de un cuerpo extraño en el organismo reduce de forma significativa la cantidad necesaria

de microorganismos requeridos para la formación de un foco infeccioso. Ciertos microorganismos tienen la capacidad de formar biofilms que facilitan la adherencia bacteriana y que protegen frente a las defensas internas y frente a la actuación de los antibióticos, haciendo por tanto que los dispositivos intravasculares actúen como reservorio de los microorganismos ⁷⁸. La retirada de dispositivos forma parte esencial en el manejo del control del foco de infección y la decisión de su retirada varía mucho en función de los riesgos que ello conlleve teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y las posibilidades de abordaje.

- **Medidas definitivas.** Las medidas definitivas para la corrección anatómica afectada forman parte del manejo integral del paciente séptico, realizándose en el momento en el que la estabilidad del enfermo y las características de la intervención sean posibles, siendo por regla general la intervención más simple y que consiga controlar correctamente el foco de la infección de la forma más adecuada. ⁸⁰
- **Timing para el control del foco.** El control del foco es esencial en el manejo del paciente con sepsis grave y shock séptico debiendo ser considerado y llevado a cabo de la manera más precoz posible; ha de ser realizado cuando las medidas de resucitación han sido efectivas o dentro de las primeras 6 horas de estas ⁷⁷. El tiempo viene determinado por el tipo de infección; en determinados casos el control del foco es una necesidad emergente (en las primeras dos horas tras el diagnóstico) ⁷⁹. La mayoría de las intervenciones se pueden clasificar como urgentes y no emergentes, esto quiere decir que el paciente debe ser intervenido lo antes posible teniendo en cuenta no sólo la resucitación sino también el estado clínico del paciente.

1.7.2. TERAPIA ANTIBIÓTICA.

Desde su descubrimiento, los antibióticos han constituido una de las terapias con mayor impacto en la medicina clínica al permitir realizar un tratamiento etiológico que puede conseguir, en la mayor parte de los casos, la curación del paciente.⁸¹

No obstante, en el éxito o el fracaso del tratamiento de los pacientes con enfermedades infecciosas, además del microorganismo y el antimicrobiano, hay que tener en cuenta la respuesta inmune del paciente ya que si ésta es adecuada, el antibiótico alcanza una concentración superior a la CMI para la bacteria en cuestión y su farmacocinética es la adecuada para llegar en cantidad suficiente al foco infeccioso, el paciente probablemente sanará; pero si dicha respuesta inmune no es adecuada el paciente tendrá más posibilidades de fallecer “no por la bacteria sino con la bacteria”.⁸²

En la actualidad disponemos de un amplio número de antimicrobianos de uso clínico. En la elección de un tratamiento antibiótico ideal debemos considerar:⁸³

- aspectos clínicos: localización de la infección, lugar de adquisición de la misma, edad del paciente, comorbilidades asociadas, presencia de materiales protésicos o cuerpos extraños, antecedentes de hipersensibilidad, estado inmunitario, uso previo de antimicrobianos, sospecha de embarazo, lactancia, etc...
- aspectos microbiológicos: categoría clínica, patrones de resistencia intra- extra hospitalaria de nuestra zona, riesgo de selección de resistencias durante el tratamiento, etc..
- aspectos farmacológicos: biodisponibilidad del fármaco (vía extravascular vs vía parenteral), vida media del fármaco, porcentaje de unión a proteínas, difusión tisular/ intersticial/ intracelular, vías de metabolización y eliminación del fármaco, etc...

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

- aspecto económico: selección de antibióticos, a igualdad de eficacia, con menor coste económico.

1.8. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES.

La cantidad de antimicrobianos que se administran en un hospital es muy elevada. Aproximadamente, el 60% de los pacientes hospitalizados recibe al menos 1 dosis de antimicrobiano durante su ingreso ⁸⁴.

El estudio realizado por la REIPI (Red Española de Patología Infecciosa) indica que en el año 2008 el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue de 83,5 dosis diarias definidas (DDD)/100 estancias, y estratificando por áreas alcanzó las 182,8 DDD/100 estancias en las UCI y las 77 DDD/100 estancias en las áreas no UCI.

Aplicando estos datos a un centro de 1000 camas con un índice de ocupación del 80%, diariamente se administran en ese centro 668 DDD de antibacterianos. Esta cifra expresa en qué medida el tratamiento antimicrobiano en el hospital es una competencia médica transversal que realizan decenas, centenas de médicos pertenecientes a servicios y unidades asistenciales muy diferentes ⁸⁵.

La calidad de la administración de antimicrobianos en los hospitales no es óptima. Aproximadamente, el 50% de los antimicrobianos indicados en el hospital son innecesarios o inapropiados. ⁸⁶

El tratamiento antimicrobiano empírico es una de las principales causas de uso injustificado de antimicrobianos en el hospital lo que en parte se debe a su conocida eficacia terapéutica, que se inició hace más de 40 años reduciendo la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril post quimioterapia y posteriormente, de los pacientes con infecciones graves.

La disponibilidad de cultivos en los hospitales ocasiona paradójicamente, indicaciones inapropiadas de antimicrobianos. Así sucede cuando se interpretan los resultados de los cultivos sin tener en cuenta el cuadro clínico y/o cuando se prescriben tratamientos para microorganismos colonizantes o contaminantes. Ejemplos comunes son el tratamiento de pacientes con cultivos positivos de orina y/o de secreciones respiratorias, más aún en pacientes sondados o intubados, en ausencia de síntomas y signos de infección, o el tratamiento de la pseudobacteriemia por *Staphylococcus coagulasa* negativos.

Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inadecuado son muy graves: incrementan la mortalidad y la morbilidad, produce reacciones adversas y aumenta la estancia hospitalaria, las infecciones secundarias, los microorganismos resistentes y el gasto sanitario.

La mortalidad, el mal uso de antimicrobianos y las resistencias microbianas están estrechamente relacionados. En pacientes con infecciones graves, el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde.⁸⁷

El uso inapropiado de antimicrobianos acelera el desarrollo de resistencias, y las infecciones por bacterias resistentes son a su vez un factor independiente de mal pronóstico⁸⁸. En los últimos años, el desarrollo de resistencias ha sido tan rápido que muchos hospitales se

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

han quedado sin antimicrobianos de eficacia contrastada para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de carbapenemasas.⁸⁹

1.9. RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS. GENERALIDADES.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública. Las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antimicrobianos^{90,91}. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando esas poblaciones naturales, o los microorganismos que mediante ciertos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible del empleo de los antimicrobianos.

La resistencia a los antimicrobianos se reconoció al poco tiempo de que estos fármacos comenzasen a emplearse clínicamente. El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar falsamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por éstas ha sido creciente.

La relación entre el uso de antimicrobianos y aparición de resistencias se sustenta en varios hechos. Los datos de tendencia histórica de variaciones de la concentración mínima inhibitoria

(CMI) a lo largo del tiempo indican que en general, los valores de CMI90 (que inhiben al 90% de una especie o un grupo bacteriano) son mayores en la actualidad que en el momento en que se descubrió el compuesto considerado ⁹².

El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de las resistencias existente en éste (un buen ejemplo es el medio hospitalario y, en su situación extrema, las unidades de cuidados intensivos). En un sentido más restrictivo, los pacientes de quienes se obtienen cepas resistentes han recibido más antimicrobianos que aquellos de los que se obtienen cepas más sensibles.

La secuenciación de los genomas de decenas de bacterias ha contribuido a aclarar el origen de la resistencia natural en diferentes especies ⁹³, demostrando la presencia de genes de resistencia o la ausencia de genes que codificarían las dianas para algunos antimicrobianos.

No se conoce con precisión cuál es el papel real de estos genes intrínsecos, pues algunos de ellos podrían estar relacionados con procesos metabólicos, de expulsión de sustancias nocivas o de señalización, y sólo indirectamente con la resistencia. Cuando la expresión de los mecanismos naturales de resistencia permite al microorganismo sobrevivir en presencia de concentraciones de antimicrobiano que se pueden alcanzar en vivo, el hecho alcanzará importancia clínica. Incluso si la resistencia natural no implicase esta resistencia clínica, sí que podría favorecerse la adquisición de nuevos mecanismos más eficaces, que una vez expresados conducirían a un problema clínico.

Con independencia de la resistencia natural expresada por un microorganismo concreto, éste podrá hacerse resistente cuando surjan mutaciones en algunos de sus propios genes o tras

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

adquirir uno o más genes procedentes de otra bacteria resistente. Hablamos en estos casos de resistencia adquirida, que supone probablemente la de mayor importancia clínica. Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las dos últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos ⁹⁴. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado ^{95,96}. Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria.

Todo ello contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios. ⁹⁷

Actualmente, se conoce la existencia de mecanismos de transferencia de resistencia entre bacterias que están dando lugar a bacterias multirresistentes frente a las cuales disponemos de pocas alternativas terapéuticas. A ello se suma el hecho de que la industria farmacéutica apenas

invierte en el desarrollo de nuevos antibacterianos al no ser un mercado rentable. Ante el aumento de bacterias multirresistentes y la disminución de alternativas terapéuticas, la Unión Europea ha establecido como prioridad incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos.⁹⁸

La aparición de resistencias es un fenómeno complejo en el que intervienen varios factores no todos bien conocidos.^{99,100} Podemos concluir que:

- Los cambios en el uso de antimicrobianos van paralelos a los cambios en la prevalencia de las resistencias.
- Las resistencias son más frecuentes en microorganismos nosocomiales que en infecciones adquiridas en la comunidad.
- En los brotes nosocomiales de gérmenes resistentes, los pacientes afectados han recibido más antibióticos que pacientes controles no infectados.
- Las áreas del hospital con la tasa más alta de resistencias son aquellas con la tasa más alta de uso de antimicrobianos.
- Cuanto más tiempo de exposición a antimicrobianos más probabilidad de colonizarse con gérmenes resistentes.

El imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional^{101,102}. La monitorización del uso de antibióticos es un

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos.

Esto ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hayan publicado recomendaciones para la prevención y disminución de la resistencia antimicrobiana en los hospitales ¹⁰³. Así, en la mayoría de los hospitales se dispone de una Comisión de Infecciones y Política de antibióticos, considerándose estas estrategias como elementos imprescindibles para el correcto funcionamiento de cualquier hospital.

1.10. IMPACTO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO EN LA MORTALIDAD.

Como venimos comentando, la bacteriemia es una situación clínica frecuente que comporta una elevada mortalidad. ¹ Los factores relacionados con una evolución clínica adversa son diversos. Algunos no son modificables, como las características del huésped, la enfermedad subyacente, el origen de la infección o los microorganismos implicados. ^{1,104} Por el contrario, otros factores son claramente modificables, especialmente la administración precoz de antibióticos apropiados, el tratamiento del foco de origen de la bacteriemia, o el tratamiento del soporte hemodinámico.

Distintos trabajos demuestran que la administración precoz de un antibiótico adecuado disminuye la mortalidad en pacientes con bacteriemia. ^{1, 105}

El tratamiento empírico inapropiado, es más frecuente en las siguientes circunstancias:
1,106,107,109

- Bacteriemia de adquisición noscomial o asociada a cuidados sanitarios.

- Administraciónn previa de antibióticos
- Presencia de microorganismos multirresistentes y ausencia de valoración por parte de un especialista en enfermedades infecciosas.

Luner *et al*¹¹⁰ valoraron una cohorte de 132 pacientes con clínica compatible con neumonía asociada a ventilación mecánica, y encontraron que el tratamiento empírico adecuado y precoz se asociaba a una menor mortalidad. También lo era en los pacientes en los que se optimizaba el tratamiento tras recibir los resultados de los cultivos de muestras respiratorias obtenidos mediante lavado bronquioalveolar, aunque no tanto como en los pacientes en los que el tratamiento empírico ya era correcto.

El beneficio del tratamiento adecuado y precoz también queda demostrado por Mosdell *et al*¹¹¹ en su revisión retrospectiva de 480 pacientes con peritonitis bacteriana secundaria. En el análisis de resultados del estudio se comparó la evolución clínica de los pacientes que habían recibido tratamiento apropiado en base a los resultados de los cultivos de líquido peritoneal obtenidos intraoperatoriamente frente a los de aquellos que recibieron tratamiento empírico inadecuado. Los pacientes que ya recibían tratamiento empírico adecuado en el momento de la cirugía presentaron en su evolución menos infecciones de la herida (14,4% vs 26,55), menos abscesos (10,5 vs 34,7%), menor número de reintervenciones (13,9% vs 36,7%), y menor mortalidad (5,6% vs 12,2%).

Algunos autores afirman que la optimización del tratamiento una vez recibidos los resultados de los cultivos no resulta tan beneficiosa como que el tratamiento empírico ya sea adecuado, probablemente por el deterioro hemodinámico que ya habrá sufrido el paciente a raíz de la diseminación bacteriana; así, en un estudio multicéntrico retrospectivo que incluía 5715 pacientes con shock séptico definido clínicamente (Kurmar *et al*¹¹²) se observó que la

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

supervivencia se redujo hasta cinco veces en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento no adecuado (de 52% vs 10,3%).

En el caso de pacientes con bacteriemia hay varios trabajos que intentan dar explicación al impacto del tratamiento empírico en el curso de la infección. En 1998 se publicó uno de los primeros trabajos ^{114,115} que marca como objetivo valorar los beneficios clínicos del uso empírico adecuado de un antimicrobiano. Se trató de un estudio prospectivo de cohortes observacional que incluyó 2158 pacientes con bacteriemia por bacterias grampositivas, gramnegativas u hongos; en él se demostró que el tratamiento empírico inadecuado se asociaba estadísticamente a mayor posibilidad de fallecimiento del enfermo (OR 1,6) y que también en el grupo de pacientes que a priori tenían más riesgo de fallecer (mayor edad, comorbilidades, neutropenia, tumor y foco de bacteriemia desconocido), el beneficio del tratamiento adecuado era significativo. ^{113,114}

En un estudio prospectivo ¹¹⁵ de 492 pacientes en estado crítico con bacteriemia documentada e ingresados en una UCI, el tratamiento empírico inadecuado demostró ser el factor de riesgo más importante en relación con la mortalidad intrahospitalaria; la mortalidad de los pacientes que inicialmente recibieron tratamiento antimicrobiano inadecuado fue significativamente mayor (62%) que la de los pacientes que recibieron un tratamiento empírico adecuado (28,4%). Este trabajo ¹¹⁵, además de ilustrar sobre el impacto del tratamiento inadecuado en la mortalidad proporciona información sobre el pronóstico vital del paciente con el agente causal, siendo mayor el caso de *Enterococcus* spp. vancomicina resistente, *Candida* spp. , SAMR y *P. aeruginosa*, es decir en caso de infecciones por microorganismos con patrón de resistencia frente a los antibióticos habituales. En la **tabla 3** se reflejan los principales trabajos que intentan demostrar la asociación entre tratamiento incorrecto y mortalidad (1997-2004).

MORTALIDAD.:

| ESTUDIO | POBLACIÓN DEL ESTUDIO | TRATAMIENTO APROPIADO VS INAPROPIADO | COMENTARIOS |
|---|--|---|---|
| Leibovici <i>et al</i> ¹¹³ | Pacientes con Bacteriemia por BGN | Betalactámicos* adecuado 17% o combinación* adecuado o aminoglucósidos* adecuado 24% vs inadecuado 34% | |
| Behredt <i>et al</i> ²¹⁰ (1999) | Pacientes con sepsis | 15,8% vs 28,7%* | |
| Kollef <i>et al</i> ²¹¹ (1999) | Pacientes de UCI | 17,7% vs 28,7%* | |
| Ibrahim <i>et al</i> ¹¹⁵ (2000) | Pacientes de UCI con bacteriemia | 28,4% vs 61,9%* | Cándida spp., ERV y SCN so en los que mayoritariamente es inapropiado |
| Blot <i>et al</i> ¹²¹² (2002) | Pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial | No existen diferencias de significativas | Incluyen un elevado número de pacientes tratados adecuadamente |
| Iregui <i>et al</i> ¹²¹³ (2002) | Pacientes con NAVM en los que se retrasa el uso de antibiótico | 28,4% vs 69,7% (mortal. hospitalaria)* 10,8% vs 39,4 % | Retraso en el inicio de antibioterapia empírica >24 horas |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

| (mortalidad atribuída)* | | | | |
|--|---|-----|--|--|
| Dupont <i>et al</i> ²¹⁴ (2003) | Pacientes con neumonía en el postoperatorio | con | No diferencias significativas | |
| Valles <i>et al</i> ¹⁰⁵ (2003) | Pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial | con | 37% vs 69,4%* | La mortalidad es el doble en pacientes con shock séptico y tratamiento inadecuado |
| Zaragoza <i>et al</i> ²¹⁵ (2003) | Pacientes de UCI con bacteriemia | con | No diferencias significativas | La prevalencia de SCN en el grupo con tratamiento inadecuado vs adecuado es el doble |
| CLe'h <i>et al</i> ²¹⁶ (2004) | Pacientes con NAVM | | No diferencias; sin embargo en pacientes con disfunción orgánica (score <4) 7% vs 37%* | Diferencias significativas en un número reducido de pacientes |

*: existen diferencias estadísticamente significativas; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; ERV: Eterococo resistente a vancomicina; SCN: estafilococo coagulasa negativo

Otros autores solamente han examinado la mortalidad en cohortes de pacientes con infecciones producidas por grupos especiales de microorganismos: *P aeruginosa*, *S. aureus* y el grupo de enterobacterias productoras de betalactamasas.

Los datos de estos estudios son en su mayoría concordantes con la idea de la necesidad de administrar una terapia adecuada de inicio. Kang *et al*¹¹⁶, concluyen en su cohorte (146 pacientes con bacteriemia por *P.aeruginosa* de adquisición nosocomial) que el hecho de recibir tratamiento antibiótico inadecuado, el que el cuadro clínico inicial de presentación fuese shock séptico o neumonía y el que la enfermedad de base fuese grave eran los factores de riesgo independientes asociados a una mayor mortalidad. En el caso del tratamiento empírico inadecuado la mortalidad era mayor conforme también lo era el retraso en la administración de un tratamiento antibiótico adecuado (27,7 % con un retraso en el inicio del tratamiento menor de 24 horas; 31,3% con un retraso de 24-72 horas y 42,9% si el retraso era de más de 72 horas).

Sin embargo, también hay trabajos en los que no se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento antibiótico inapropiado y un aumento de la mortalidad.

En un estudio¹¹⁷ en el que se analizaron 1523 episodios de bacteriemia monomicrobiana en pacientes hospitalizados con distinto grado de neutropenia, el impacto sobre la mortalidad del retraso en el inicio del tratamiento antibiótico activo variaba, de manera que no se asoció a una mayor mortalidad ni el grupo de pacientes que no presentaban neutropenia, ni en los que tenían una cifra de neutrófilos comprendida entre 100- 500 células/ml. No obstante, en pacientes no ingresados en UCI y con un recuento de neutrófilos menor de 100 células/ml, la probabilidad de fallecer si no se recibía tratamiento empírico adecuado fue 18 veces mayor y en los pacientes con un número de neutrófilos menor de 100 células/ml e ingresados en UCI fue casi cinco veces mayor. Estos autores plantean por tanto que la neutropenia grave sería la que en el inicio de la bacteriemia podría poner en peligro la

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

capacidad del paciente para sobrevivir a la infección y no tanto el hecho de que la terapia antimicrobiana inicial fuese o no adecuada.

Kang *et al*¹¹⁶ no pudieron demostrar que el retraso en la administración de un antimicrobiano adecuado se asociase a una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial por *E. coli*, *K. pneumoniae* productores de BLEE. Los autores justifican este hallazgo por el hecho de que no hubo fallecimientos entre los pacientes cuyo foco séptico era la vía pancreatobiliar ya que se llevaron a cabo técnicas quirúrgicas de descompresión; en cambio en el análisis por subgrupos la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con peritonitis que no recibieron tratamiento empírico adecuado.

Estos autores también han analizado el impacto de un tratamiento antibiótico inicial inadecuado en pacientes con bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes:^{118,119} la mortalidad era mayor en el grupo de enfermos tratados inadecuadamente y aunque no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante general sí lo hizo al realizar un análisis por subgrupos según el foco de la infección, considerándose como un factor adverso independiente que el foco originario de la bacteriemia fuera pulmonar, abdominal o desconocido.

1.11. CONTROL DEL USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS

Se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos^{120,121}. Son muchas las razones que influyen en esta cifra tan elevada. En primer lugar, la presencia de microorganismos resistentes y su variabilidad entre hospitales e incluso dentro de las diferentes áreas de un mismo hospital hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local. En segundo lugar, la selección

óptima del antimicrobiano y su posología en los diferentes síndromes infecciosos requieren también una formación específica y actualizada. En tercer lugar, la actitud individual del clínico hacia el uso de estos fármacos frecuentemente se basa en una sensación de seguridad que condiciona una excesiva y evitable presión antibiótica, traducida en prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados ¹²². Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antimicrobianos en los hospitales, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas o los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos. ¹²³

Es importante resaltar que el uso apropiado de antimicrobianos no sólo es necesario en aras de un beneficio ecológico (prolongación de la vida útil de los antibióticos) sino que, fundamentalmente, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan. Además, la optimización de los tratamientos antibióticos debe minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su uso. Son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos y aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante el ingreso) y, aunque generalmente son seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves.

Se ha observado que los efectos relacionados con los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia de visitas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de “alto riesgo” como los anticoagulantes orales, la insulina o la digoxina. ¹²⁴

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Por último, y desde una perspectiva institucional, no se debe olvidar que en algunos países desarrollados los antibióticos suponen un porcentaje importante del gasto farmacéutico hospitalario ¹²⁵ y que el uso no óptimo de los antibióticos se asocia además con costes indirectos, como la prolongación de la estancia hospitalaria.

Ante esta situación es de gran interés mejorar la utilización de los antibióticos mediante la estructuración de las bases del uso razonado, estableciendo protocolos consensuados y la puesta en funcionamiento de medidas de control para su cumplimiento, lo que conducirá a una auténtica racionalización de la terapéutica antimicrobiana, que constituye el objetivo fundamental, el avance de mayor significación y el futuro de la antibioticoterapia.

El primer criterio a tener en cuenta para el uso de los antibióticos se basa en una selección crítica desde el punto de vista microbiológico y farmacológico, considerando gravedad inicial del paciente.

Ello se complementa con una estricta normativa cuando se decide emplear un determinado antibiótico en el medio hospitalario, estos condicionantes permiten no sólo efectuar un control de la actividad de los antibióticos respecto a la población microbiana prevalente en el hospital, sino también calcular los costes de su utilización y proceder a las correspondientes modificaciones en su empleo según el criterio más adecuado.

Uno de los motivos que ha llevado a la puesta en práctica de tales disposiciones ha sido la aparición de cepas microbianas extraordinariamente resistentes a la mayoría de los antibióticos usuales y que han surgido como consecuencia directa del uso indiscriminado de antibióticos en el medio intrahospitalario. Así mismo, el importante coste que supone el

consumo de antibióticos dentro del presupuesto hospitalario ha contribuido a la implantación de reglamentaciones de este tipo.

Para efectuar de modo correcto este control resulta imprescindible disponer de diversos datos referentes a los antibióticos, relacionados con:

- número y tipo de procesos infecciosos asistidos en el hospital
- consumo específico de algunas áreas especializadas
- consumo global de antibióticos
- sensibilidad aislada de los microorganismos a los antibióticos.

En el estudio de los procesos infecciosos hay que distinguir entre aquellos que se han adquirido fuera del centro médico y aquellos adquiridos dentro del hospital. La diferencia etiológica entre ambos, no sólo posee una importante influencia global sobre el consumo de antibióticos, sino que representa un factor desde el punto de vista clínico y pronóstico.

Todos estos datos ponen de relieve la importancia de la elección de un tratamiento correcto de los procesos infecciosos a nivel hospitalario, por lo que decidimos realizar un estrecho seguimiento asociado a vigilancia activa sobre todas aquellas bacteriemias documentadas por el Servicio de Microbiología en aras de determinar de un modo preciso cuáles son sus factores determinantes, y cómo la implementación por un equipo clínico de Infecciosas podría influir en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

2.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Las bacteriemias constituyen los procesos infecciosos más importantes de los hospitales clínicos universitarios por su elevada frecuencia y tasa de morbi-mortalidad.

Por ello es importante estructurar programas para mejorar su diagnóstico e instaurar tratamientos precoces y adecuados en aras de lograr una disminución de su mortalidad.

3. OBJETIVOS

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

- 3.1 Análisis descriptivo de las bacteriemias en un hospital clínico universitario.
- 3.2 Definición de los factores pronósticos asociados a peor evolución.
- 3.3 Determinar la influencia de la vigilancia activa por el especialista clínico de Infecciosas en su evolución.

4. PACIENTES Y MÉTODO

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Realizamos un estudio observacional longitudinal y prospectivo en el que se evaluaron los historiales clínicos de los pacientes adultos que habían desarrollado una bacteriemia, en los que el Servicio de Microbiología había proporcionado una información precoz de forma telefónica.

El periodo de reclutamiento fue un año desde Junio 2010 hasta Junio del 2011.

4.2. CARACTERÍSTICAS DEL HOSPITAL.

El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca está dotado de 873 camas y atiende a una población aproximada de 426.661 personas, siendo hospital de referencia para toda la Región de Murcia en diversas especialidades médico – quirúrgicas, tales como Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Trasplante (médula ósea y órgano sólido).

4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.

Para la realización de este estudio, fueron analizadas las historias clínicas de los pacientes adultos con bacteriemia hospitalizados en la Residencia General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, correspondiendo 266 camas a los Servicios Médicos y 307 a los Quirúrgicos. No se incluyeron los pacientes de UCI y Reanimación y se excluyeron pacientes trasladados a otros hospitales por no tener acceso a sus historias.

Durante el periodo de estudio ingresaron en el hospital general 34.183 pacientes.

4.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.

Durante el periodo de estudio se utilizó el sistema Bact-Alert (Bio-Merieux[®]) para la detección de bacteriemia, empleando dos frascos de hemocultivo por extracción, (medio de cultivo aerobio para microorganismos aerobios y anaerobio para anaerobios). Cuando el sistema detectaba un positivo en alguno de los frascos se realizaba una tinción de Gram y una resiembra en las placas apropiadas.

El estudio de sensibilidades se realizó por el sistema automatizado Vitek-2 notificándolo por CMI.

Tras la obtención de resultados se procedía a la localización del médico responsable del paciente, así como a la comunicación al Servicio de Infecciosas para la implementación de una vigilancia activa por este último especialista.

4.5. ESTUDIO DEL PACIENTE.

Se revisó la historia clínica del paciente para cada uno de los aislamientos de acuerdo a una hoja de recogida de datos diseñada previamente y ajustada a los estándares al respecto (**Anexo 1**).

Se registraron todos los antecedentes epidemiológicos significativos que acontecieron en las seis semanas previas al episodio de la bacteriemia, los procedimientos invasivos y manipulaciones a los que se había sometido el paciente antes y durante la hospitalización, cirugía previa, estancia previa en UCI o en Unidad de Reanimación, el uso de ventilación mecánica antes y/o durante el episodio, el antecedente de ingresos hospitalarios en los 2 meses precedentes, y el uso previo de antibióticos.

Se recogió la información sobre las enfermedades de base del paciente: factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, insuficiencia renal, cirrosis hepática, valvulopatía, enfermedad

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

pulmonar obstructiva crónica, trasplante previo, inmunosupresión por fármacos o VIH, enfermedad neoplásica en los 5 años previos al episodio.

Se recogió el Servicio de ingreso hospitalario, la procedencia el paciente, los días de estancia hospitalaria antes de la recogida del hemocultivo y estancia total, el motivo de consulta en el hospital y el foco de la bacteriemia.

Clasificamos a los pacientes según comorbilidad y pronóstico de su enfermedad en base a la clasificación de McCabe – Jackson⁵⁸ y el índice de Charlson^{126,127}.

Según los criterios de McCabe – Jackson, existen tres categorías de enfermos, de tal manera que se consideran pacientes con “enfermedad últimamente fatal” a los enfermos con neoplasia controlada, insuficiencia renal crónica, infección por VIH, cardiopatía terminal y hepatopatía crónica con ascitis. Los enfermos cuya enfermedad basal condicione un desenlace inminente, como por ejemplo los pacientes con enfermedad neoplásica diseminada en progresión, se consideran como “rápidamente fatal”; de esta manera este índice se divide en tres categorías:

- **McCabe I (<1año)**: Enfermedad “rápidamente mortal”, cuando la muerte es previsible en un plazo de días o semanas.
- **McCabe II (1-5 años)**: Enfermedad “últimamente mortal”, cuando la muerte es previsible en un plazo de meses o años.
- **McCabe III (>5 años)**: Enfermedad no mortal, cuando la muerte no es previsible en los siguientes 5 años.

El índice de comorbilidad de Charlson atribuye una puntuación de cero a seis a 17 entidades nosológicas relacionadas con mortalidad del paciente (**Anexo 2**). Estas son las siguientes:

- **Infarto de Miocardio:** Necrosis miocárdica de origen isquémico, que se desarrolla generalmente a partir de una enfermedad coronaria con estenosis grave u oclusión de una arteria coronaria. Según la definición de la OMS existe un infarto de miocardio, si son positivos parámetros de laboratorio indicativos de lesión miocárdica (troponina I o T, CK-MB), alteraciones electrocardiográficas o un diagnóstico angiográfico análogo.

- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Incapacidad del corazón para suministrar el gasto cardiaco (volumen minuto cardiaco) requerido por el organismo en condiciones de presión ventricular telediastólica normal.

- **Enfermedad vascular periférica** (incluye aneurisma de aorta > 6 cm): alteraciones estenosantes y ocluyentes de la aorta y de las arterias de las extremidades.

- **Enfermedad cerebrovascular:** Ictus de origen aterotrombótico/embólico. Hemorragia cerebral parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea.

- **Hipertensión arterial:** presión arterial elevada, en la cual no existen causas secundarias de hipertensión secundaria considerando estadio 1 de hipertensión según la European Society of Hypertension cifras de 140-159 mmHg para la presión sistólica y/o 90-99 para la presión arterial diastólica.

- **Alcoholismo:** enfermedad crónica y habitualmente progresiva producida por la ingesta excesiva de alcohol etílico, bien en forma de bebidas alcohólicas o como constituyente de otras sustancias. La OMS define alcoholismo como la ingestión diaria de alcohol superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos en el hombre (una copa de licor o un combinado tiene aproximadamente 40 gramos de alcohol, un cuarto de vino de litro 30 gramos de alcohol y un cuarto de litro de cerveza 15 gramos de alcohol).

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

- **Enfermedad tromboembólica.**
- **Arritmia.**
- **Demencia:** síndrome caracterizado por el deterioro de la función intelectual, adquirida y persistente, con compromiso de al menos 3 de las siguientes áreas de la actividad mental: memoria, lenguaje, habilidad visoespacial, emocional, personalidad y cognición (abstracción, cálculo, juicio, etc...) de una duración mayor a 6 meses.
- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:** es una enfermedad pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas progresiva y en general no reversible. Clínicamente los pacientes presentan tos y disnea crónica y se precisa para su diagnóstico de una espirometro (prueba de función respiratoria) en la que según la American Thoracic Society clasifica según el FEV1 en estadio I, enfermedad leve, FEV1 > de 50% del teórico predicho; estadio II, enfermedad moderada, FEV1 35-49% del teórico; estadio III, enfermedad grave, FEV1 <35% del teórico.
- **Úlcus péptico.**
- **Hepatopatía leve** (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica).
- **Diabetes *mellitus*** sin evidencia de afectación de órganos diana.
- **Hemiplejía.**
- **Enfermedad renal moderada-grave:** la enfermedad renal moderada presenta un filtrado glomerular entre 30-59 ml/min/1,73 m²; la enfermedad renal grave presenta un filtrado glomerular entre 15-29 ml/min/1,73 m².
- **Diabetes *mellitus*** con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía...).
- **Tumor sin metástasis** (excluir si más de 5 años desde el diagnóstico).

- **Leucemia (Aguda o Crónica).**
- **Linfoma.**
- **Enfermedad hepática moderada o grave:** pacientes que presentan en la clasificación de CHILD modificada una clase B o C.
- **Tumor sólido con metástasis.**
- **Enfermedad por VIH/SIDA.**

La situación de gravedad inicial del paciente (en el momento de extracción de los hemocultivos) se determinó de acuerdo con los criterios de Winston *et al*¹²⁸ y el índice de Pitt^{57,129}.

Winston, la clasificó como:

- **Crítica**: la situación clínica del paciente se deteriora rápidamente y tiene alta probabilidad de muerte en las primeras 24 horas.
- **Mala**: la situación clínica del paciente se deteriora y la muerte es probable pero no inminente.
- **Regular**: la situación clínica del paciente se deteriora, pero la muerte no es probable.
- **Estable**: la situación clínica del paciente no se modifica por el proceso actual.

La obtención del Índice de Pitt para medir la gravedad inicial del episodio se realizó a través de los datos de temperatura, estado mental, función respiratoria y circulatoria en el momento de la extracción del hemocultivo. (**Anexo 3**).

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Como factores predisponentes al desarrollo de la infección y sobre los que se recogió la información se consideraron:

- **Ingresos previos**, definidos como estancias de más de un día en un hospital de agudos en los 30 días previos a la aparición de la bacteriemia.
- **Instrumentación previa**, cuando se había realizado en las dos semanas previas a la bacteriemia: manipulación urológica (sondaje vesical, cistoscopia, nefrostomía percutánea, litotricia percutánea), digestiva (CPRE, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, drenaje abdominal), respiratoria (traqueotomía, ventilación mecánica), vascular (cateterismo arterial o venoso, portador de catéter venoso central).
- **Tratamientos inmunosupresores**: esteroides (administración diaria de al menos 5 mg diarios en las seis semanas previas al proceso), inmunosupresores no esteroideos, antineoplásicos o combinación de los anteriores (esteroides + antineoplásicos; esteroides + inmunosupresores no esteroideos)
- **Tratamiento antibiótico previo**: Administración oral o parenteral de antibióticos durante más de 2 días en los 2 meses previos a la bacteriemia.
- **Cirugía previa**, realizada hasta 6 semanas previas al proceso bacteriémico.
- **Estancia previa en UCI**, hasta 6 semanas previas al proceso bacteriémico.
- **Neutropenia** (recuento absoluto de neutrófilos $<1,8 \times 10^9/L$; se considera grave cuando el recuento absoluto de neutrófilos es $<1 \times 10^9/L$).

La mortalidad se valoró hasta el alta del paciente y se consideró, relacionada con el proceso séptico cuando aconteció durante el periodo de actividad infecciosa (determinado por el

clínico responsable); no relacionada cuando ocurrió más tarde y/o por causa diferente o asociada a su enfermedad de base (tromboembolismo de pulmón, infarto agudo de miocardio, hemorragia digestiva, hemoptisis masiva...)

La evolución se clasificó en términos de **curación** (pacientes con remisión del cuadro y control microbiológico negativo) o **fracaso** [exitus relacionado (ER) y/o bacteriemia persistente (BP)]. Se desestimaron aquellos casos de exitus no relacionados (ENR) con el proceso infeccioso.

4.6 ESTUDIO DE LA INFECCIÓN.

Definimos bacteriemia como el aislamiento de un microorganismos en al menos un hemocultivo, excepto SCN para los que se requería 2 hemocultivos y con un crecimiento < 16 horas en frasco de hemocultivos^{130,131}.

Clasificamos las bacteriemias de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección, el origen de la infección y el microorganismo aislado.

En nuestro estudio, y de acuerdo con los consensos clásicos, clasificamos las bacteriemias según su lugar de adquisición¹³² en:

- **Bacteriemia nosocomial:** cuando se detecta un hemocultivo positivo para bacterias en un paciente que lleva ingresado más de 48 horas en el hospital; también en aquellos episodios de bacteriemias que ocurren dentro de las primeras 48 horas pero que se han originado o están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular, colocación de sonda vesical, etc. o cuando ocurren en pacientes que han sido dados de alta hace menos de 6 semanas. Para simplificar el estudio, las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, esto es, en pacientes

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

que están recibiendo cuidados médicos a domicilio, viven en centros sociosanitarios, residencias de ancianos, centros de rehabilitación o acuden periódicamente a hospitales de día o centros de hemodiálisis se consideran también dentro de esta categoría.

- **Bacteriemia comunitaria:** cuando la infección ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio ocurre dentro de las 48 horas de ingreso y no está relacionado con ningún procedimiento relacionado con el ingreso o cuidados médicos.

En cuanto a la clasificación atendiendo al foco de origen de las bacteriemias, se siguen los criterios de Atlanta (CDC) y sus manifestaciones clínicas y complicaciones de acuerdo con lo descrito por otros autores de la literatura ¹³³⁻¹³⁵.

Consideramos **bacteriemia de foco no aclarado** (BFD) aquella infección con bacteriemia en la que no se ha podido identificar el foco de origen de la misma tras la valoración mediante datos clínicos, analíticos, procedimientos de imagen y cultivos específicos para distintos focos incluyendo el catéter si el paciente lo llevara².

Definición de cada foco:

- 1- “Neumonía”: en presencia de las condiciones A y/o B.
 - A. Estertores o matidez y uno de los siguientes: 1) expectoración purulenta o cambios en la habitual, 2) hemocultivo positivo, 3) aislamiento del microorganismo obtenido por aspirado transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia.
 - B. Radiografía de tórax que muestra nuevo y progresivo infiltrado, consolidación, cavitación, o derrame pleural y uno de los siguientes 1), 2) y 3) citados en A y/o evidencia histopatológica de neumonía.

2. “Infección urinaria”: en presencia de las condiciones A o B.
 - A. Uno de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia miccional, polaquiuria, disuria, o dolor suprapúbico y urocultivo positivo, con por lo menos 10^5 colonias- ml^3 , con no más de 2 especies bacterianas aisladas.
 - B. Dos de las siguientes condiciones: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, polaquiuria, disuria, o dolor suprapúbico; y uno de los siguientes: tira de leucocitos positiva, piuria (más de 10 leucocitos/ ml^3), 2 cultivos de orina positivos con aislamiento del mismo uropatógeno $> 10^2$ colonias/ml, cultivo positivo con $< 10^5$ colonias/ml de un solo uropatógeno tras haber instaurado un tratamiento antibiótico adecuado, diagnóstico médico o instauración apropiada de tratamiento antibiótico.

3. “Infección de catéter venoso”: en presencia de las condiciones A, B o C:
 - A. Cultivo de catéter con más de 15 colonias y uno de los siguientes: 1) $T^a > 38^{\circ}\text{C}$, 2) dolor regional, 3) eritema, 4) calor.
 - B. Cultivo de arteria, o vena o infección vista en cirugía.
 - C. Drenaje purulento por venopunción o catéter (sin otro foco reconocible).

4. “Infección intraabdominal”: definido mediante una de las siguientes condiciones:
 - A. Microorganismo aislado de un cultivo purulento de material del espacio intraabdominal durante la cirugía o aspiración.
 - B. Absceso u otra evidencia de infección intraabdominal observada durante la cirugía o mediante examen histopatológico.
 - C. Dos de los siguientes sin otra causa reconocible: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia y uno de los siguientes: microorganismo aislado de cultivo

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

de drenaje, microorganismos vistos mediante tinción de Gram de un drenaje o tejido obtenido durante la cirugía o aspiración del material, microorganismo aislado de un hemocultivo y evidencia mediante técnicas de imagen.

5. “Infección de la piel”: se deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

A. Drenaje purulento, pústulas, vesículas.

B. Dos de los siguientes síntomas: dolor local, calor, eritema, edema y uno de los siguientes: microorganismo aislado en un cultivo de aspiración del lugar afecto; si este microorganismo forma parte de la flora normal, debe ser un cultivo puro de dicho microorganismo y/o hemocultivo positivo.

6. “Infección de herida quirúrgica”: se deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

A. Cambios en la apariencia de la herida como el color, edema marginal o examen histológico mediante biopsia que demuestre invasión de los microorganismos en los tejidos adyacentes.

B. Cambios en la apariencia de la herida quirúrgica descritos en A y además hemocultivo positivo en ausencia de otra infección identificable.

C. Fiebre o hipotermia, hipotensión, oliguria, hiperglicemia si previamente no era diabético o alteración mental y uno de los siguientes datos: examen histológico que demuestre invasión de los tejidos por el microorganismo o hemocultivo positivo.

También se realiza una clasificación de la bacteriemia en base al microorganismo aislado en el hemocultivo, discriminando entre patógenos sensibles y resistentes. De este modo se consideraron patógenos multirresistentes: *S. aureus* MR, *S. epidermidis* MR, *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, *A. baumannii* multirresistente, *Pseudomonas* spp.

MDR., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. *Morganella* spp (por el riesgo de seleccionar resistencias a betalactámicos en el seno de tratamiento con cefalosporinas).

La bacteriemia persistente se definió como la persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos 72 horas después tras el inicio de antibioticoterapia ^{129, 136, 137}

En cuanto a parámetros de laboratorio se anotaron, junto con los valores de la hemoglobina y leucocitos en el momento de la obtención del hemocultivo, los valores de lactato y de reactantes de fase aguda (PCR mg/L y de procalcitonina ng/ml);^{138, 139} . También se recogieron las constantes vitales (TA, FC, T^a) en ese mismo contexto.

4.7. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO.

En cuanto al tratamiento antibiótico, recogimos información referente a:

- Tratamiento antibiótico empírico (T1); en el que el paciente recibía antibiótico de forma empírica, tras la extracción de los hemocultivos y antes de contar con ningún dato microbiológico.
- Tratamiento antibiótico dirigido e “ideal” (T2), aquel que prescribió el clínico experto en enfermedades infecciosas, considerando no sólo los resultados de sensibilidad *in vitro* sino también las características clínicas del paciente, la localización de la infección y el mínimo impacto ecológico y económico.

Consideramos que el tratamiento antibiótico era **adecuado**, cuando se utilizaba un antibiótico al que el microorganismo era sensible *in vitro* y cuya indicación era correcta en términos de farmacocinética y farmacodinamia en relación con el foco de infección y la duración de tratamiento era la establecida en las principales guías de bacteriemias¹. En caso

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

contrario el tratamiento se definía como **inadecuado**. También incluimos en el grupo de tratamiento inadecuado a aquellos pacientes que no recibían ningún antibiótico.

En el caso de microorganismos potencialmente resistentes, se consideró como tratamiento adecuado:

- En caso de bacteriemia por *S. aureus* o *S. epidermidis* MR de tipo endovascular o de alta gravedad en otros focos (salvo pulmon y SNC), se consideró adecuado, de acuerdo a las guías nacionales de este tipo de infecciones ^{17,18,19} el uso de daptomicina a dosis de 10 mg/kg/d, dado que la frecuencia de CMI > 1 a vancomicina era >20% en nuestro centro, especialmente en los casos de alta gravedad y con uso previo de antibióticos betalactámicos. En bacteriemias de catéter sin alta gravedad, se consideró vancomicina 1g/8hiv+retirada del cateter y en los casos de foco pulmonar y SNC, se consideró adecuado el tratamiento con linezolid por sus altas concentraciones a dichos niveles; en los focos osteoarticular y/o de partes blandas, se consideraron válidos linezolid y daptomicina.

- En caso de bacteriemia por *E. coli/Klebsiella* spp. productor de BLEE se consideró como tratamiento adecuado el uso de carbapenemes, de acuerdo con diversos estudios y siguiendo las indicaciones de la guías nacionales de tratamiento antibiótico ^{1, 140-143}, ya que sus moléculas son altamente estables a la hidrólisis por beta-lactamasas y parecen ser los únicos antibióticos capaces de mantener la actividad bactericida durante 24 horas en caso de altos inóculos de cepas productoras de BLEE (ensayos *in vitro*)¹³⁸⁻¹⁴⁶. Aunque cuestionado por algunos autores, y a efectos de este trabajo, ni el uso de beta-lactámicos asociado a inhibidor de betalactamasas ni aminoglucósidos se ha considerado adecuado, como se ha demostrado en un reciente estudio ¹⁴⁷.

- En el caso de *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., y *Serratia* spp., se consideró como tratamiento inadecuado el uso de cefalosporinas de 3ª generación y de piperacilina –

tazobactam; ya que casi todas las cepas son resistentes cromosómicamente a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, y hay que tener en cuenta que presentan una betalactamasa cromosómica AmpC inducible que las puede hacer resistentes a todas las penicilinas y cefalosporinas de tercera generación durante el tratamiento en el caso de administrar terapia con dichos antibióticos beta-lactámicos, a excepción de los carbapenemes¹⁴⁵

- En caso de alergia a beta-lactámicos, se consideró correcto, si la CMI era adecuada en bacteriemias por BGN, el uso de quinolonas, aminoglucósidos, combinación de ambos o fosfomicina, aztreonam. En bacteriemias por *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp. en los casos de alta gravedad y CMI \Rightarrow 2 a vancomicina, de acuerdo con algunos estudios, valoramos el uso inicial de daptomicina a dosis 10mg/k/d excepto en los casos señalados anteriormente¹⁴⁰⁻¹⁴³.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.

Se compararon las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que tuvieron *mala evolución*, considerando esta como aquellos casos de bacteriemia persistente y/o mortalidad atribuible a bacteriemia, frente a los se asociaron con buena evolución (curación).

Todos los pacientes se controlaron durante toda su hospitalización.

De todo ello se realizó un análisis estadístico bivariante. La comparación de medias se realizó mediante *t-Student* y la de variables categóricas mediante X^2 – Pearson o la Prueba exacta de Fischer.

Se realizó un análisis multivariante (software informático SPSS) para valorar los factores estadísticamente asociados de forma independiente con mala evolución. Se incluyeron para ello

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivariante o aquellas que no siéndolo resultasen de interés clínico.

Para la realización de estos análisis multivariantes se optó por incluir el índice de McCabe (comorbilidad) y de Pitt (gravedad al diagnóstico), excluyendo los índices de Charlson y Winston para evitar así solapamiento e interferencia entre variables.

5. RESULTADOS

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON BACTERIEMIA.

5.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MUESTRA

Durante el período comprendido entre Septiembre de 2010 a Junio de 2011 se valoraron un total de 363 episodios de bacteriemia documentada por el Servicio de Microbiología. De estos episodios, se eliminaron del estudio un total de 39 episodios por los siguientes motivos:

- Veintiún (21) pacientes fueron trasladados a hospitales de cuidados medios
- Nueve (9) pacientes fueron dados de alta desde Urgencias antes de que se recibiese el resultado del hemocultivo, y no se pudo contactar con los mismos o con los especialistas responsables.
- Nueve (9) pacientes fue imposible localizar la historia clínica correspondiente al episodio de la bacteriemia.

Se incluyeron por tanto en el estudio 324 episodios de bacteriemia. De estos, el Servicio de Medicina Interna Infecciosas aplicó un sistema de vigilancia activa en 231 pacientes repartidos entre especialidades médicas y quirúrgicas (excluidos los pacientes ingresados en UCI o en el Hospital Materno-Infantil).

Del total de pacientes estudiados (n=324), 191 (58,8%) eran hombres y la edad media fue de 63 años (rango 12-98 años).

Entre las comorbilidades más reseñables (**TABLA 6**) destacan hipertensión (56,2%), diabetes mellitus (34,8%), dislipemia (26,6%), cardiopatía (26,5%), broncopatía (22,3%), insuficiencia renal (22,9%) y hepatopatía (10,8%). El 28,3% de los pacientes recibían algún tipo de tratamiento inmunosupresor (esteroides solos en 16 pacientes, inmunosupresores en 13 pacientes, tratamiento quimioterápico en 52 pacientes, tratamiento combinado de esteroides + quimioterapia en 11 pacientes). En 88 pacientes (27,3%) había una neoplasia de base, siendo las más frecuentes las del tubo digestivo (11,2% del total, excluyendo neoplasias hepáticas y pancreáticas). De entre las enfermedades hematológicas, presentes en el 9,8% de los pacientes, cabe destacar el linfoma (4,9%). En cuanto al Índice de Charlson, 155 pacientes (47,7%) presentaron un valor menor o igual a tres, mientras que el resto fue superior a tres. En **TABLA 1** se describe el porcentaje de pacientes atribuible a cada valor.

Los tres motivos principales de consulta en el hospital fueron fiebre (30,7%), dolor abdominal (9,1%) y disnea (5,3%). **TABLA 5**

Del total de hemocultivos documentados, un 38,2% (124 casos) fueron extraídos a su llegada en área de urgencias del hospital, siendo el resto recogidos en plantas de hospitalización a lo largo de la estancia de los pacientes. En 18 casos los pacientes fueron dados de alta desde urgencias. El servicio de Infecciosas se encargó de contactar con los pacientes bien directamente, bien a través de los especialistas responsables para un seguimiento ambulatorio posterior. El 73,5% de los episodios recogidos correspondían a servicios médicos. **TABLA 2.**

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

La adquisición de la bacteriemia se consideró nosocomial en 154 pacientes (47,5%) y comunitaria en 170 (52,5%). Se incluyeron dentro de las de origen nosocomial aquellas bacteriemias en las cuales la adquisición se relacionó con cuidados sanitarios.

Los focos de infección más frecuentemente identificados (**TABLA 4**) fueron el urinario en 101 casos (31,2%), catéter vascular en 46 (14,2%) e intraabdominal no biliar en 39 casos (12,0 %). Del total de casos en los que se identificó catéter vascular como foco de la bacteriemia (N=46), los tres catéteres más frecuentemente relacionados fueron el yugular en 17 casos (35,9 %), drum en 10 (21,7%) y Hickman en 5 casos (10,8%).

No pudo identificarse foco de la infección en el 15,2% de los pacientes. El 31,6% de los pacientes era portador de sonda vesical y 35,4% de catéter venoso central. En cuanto a otros factores predisponentes al desarrollo de la infección, 90 pacientes (27,7%) habían ingresado en los dos meses previos y el 24,2 % se había sometido a algún tipo de cirugía previa. El tipo de cirugía más prevalente en la muestra fue la del aparato digestivo (abdominal) en 33 pacientes (33%), seguida de la cirugía vascular en 14 pacientes (4,3%). Por otro lado, un total de 57 pacientes (17,5%) había estado previamente en UCI o REA. El uso de antibiótico previo se confirmó en 127 casos (39,4%)

5.2 CLINICA, EVOLUCIÓN Y DATOS DE LABORATORIO

En nuestra cohorte, la situación de gravedad inicial medida por el índice de Pitt era igual o inferior a 3 en 229 pacientes (77,9%) (**TABLA3**) En cuanto a la escala de valor pronóstico de McCabe, en 103 pacientes (31,3%) correspondía a los grupos I y II.

Hasta un total de 27 pacientes (8,3%) precisó atención en unidad de cuidados intensivos. En 107 pacientes fue necesaria algún tipo de maniobra para la resolución del cuadro. En este sentido, las manipulaciones más frecuentes fueron retirada y/o sustitución de catéter venoso central (6,8%) y cirugía o colocación de drenaje quirúrgico en 11,1% (36 pacientes).

La bacteriemia fue persistente en 35 pacientes 10,9% de los casos. Se consideró mala evolución aquellos casos de bacteriemia persistente y/o muerte relacionada (65 casos, 20,1%). La mortalidad global fue del 17,4% (56 pacientes). El 66,07% de las muertes ocurrió en servicios médicos (37 casos). La mortalidad global se relacionó hasta en 45 casos (80,36%) con origen nosocomial de la bacteriemia. **TABLA 9**

Se recogieron los datos de laboratorio referidos a: hemoglobina, leucocitos, niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato en el momento agudo (bacteriemia). Esta información no estaba disponible en todos los casos y los resultados más significativos se reflejaran en la **TABLA 7**.

La vigilancia activa por parte del Servicio de MI infecciosas se llevó a cabo en el 71,29 % de los casos (231 pacientes). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las enfermedades de base presentes en ambos grupos si bien en el grupo en el que no se realizó vigilancia fueron más frecuentes los antecedentes de estancia previa en UCI/REA, cirugía previa u origen nosocomial de la bacteriemia.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

5.3 MICROBIOLOGÍA

En nuestra muestra, el grupo de bacterias más frecuentemente aislado fue el correspondiente al de los BGN (enterobacterias) que fueron los causantes del 36,3% de todas la bacteriemias. Las cepas productoras de betalactamasas explicaron el 4,0% del total de la bacteriemias documentadas. Los cocos gram positivos (*staphilococos*) fueron responsables de las bacteriemias de 75 pacientes (23,0%), mientras que los streptococos se registraron en 30 pacientes (9,2%). Los bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomona*, *Acinetobacter*) explican el 4,0% de las bacteriemias, y los hongos explican el 4,3%. Los bacilos gram positivos tan sólo se aislaron en el 0,9% de los casos. Enterococos fueron agentes responsables en 8,3% de los casos. Las infecciones fueron polimicrobianas 16 episodios (4,9%). **TABLA 8**

En cuanto a la distribución de los microorganismos por servicios, se observa una clara predominancia de bacilos gram negativos (enterobacterias) en los servicios médicos, frente a los servicios quirúrgicos donde los microorganismos más frecuentemente aislados fueron bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomona sp.* y *Acinetobacter sp.*). Las bacteriemias de origen polimicrobiano fueron más frecuentes en relación al antecedente de ingreso previo.

Del mismo modo, encontramos que mientras que las enterobacterias se relacionaron con las bacteriemias de origen comunitario, los cocos gram positivos

(*Staphilococos* spp), BGN no fermentadores, las bacteriemias por hongos y las de etiología polimicrobiana fueron más frecuentes en las de origen nosocomial.

Las bacteriemias causadas por cocos gram positivos (Staph), BGN no fermentadores, hongos y las polimicrobianas se relacionaron de forma significativa con el antecedente de manipulación. Por el contrario, enterobacterias y estreptococos fueron más frecuentes en relación a la ausencia de algún tipo de manipulación. Bacilos gram negativos no fermentadores y hongos fueron los microorganismos más frecuentes cuando había habido cirugía previa y también en relación al uso previo de antibióticos.

TABLAS 10-15

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

5.4 TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN EN LA MUESTRA DEL ÍNDICE DE CHARLSON.

| <i>INDICE DE CHARLSON</i> | <i>N (%)</i> |
|---------------------------|--------------|
| <i>0</i> | 22 (6,8) |
| <i>1</i> | 44 (13,5) |
| <i>2</i> | 47 (14,5) |
| <i>3</i> | 42 (12,9) |
| <i>4</i> | 54 (16,6) |
| <i>5</i> | 25 (7,7) |
| <i>6</i> | 25 (7,7) |
| <i>7</i> | 22 (6,8) |
| <i>8</i> | 19 (5,8) |
| <i>9</i> | 9 (2,8) |
| <i>10</i> | 5 (1,6) |
| <i>11</i> | 4 (1,2) |
| <i>12</i> | 6 (1,8) |
| <i>13</i> | 1 (0,3) |

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR SERVICIOS DE LA DOCUMENTACIÓN DE HEMOCULTIVOS

| SERVICIOS | N (%) |
|---------------------|--------------|
| URGENCIAS* | 18 (5,5) |
| M. INTERNA | 39 (12,0) |
| HEMATOLOGÍA | 27 (8,3) |
| M. DIGESTIVO | 20 (6,2) |
| NEFROLOGÍA | 18 (5,5) |
| M. INFECCIOSAS | 46 (14,2) |
| NEUMOLOGÍA | 5 (1,5) |
| ONCOLOGÍA | 44 (13,5) |
| CARDIOLOGÍA | 9 (2,4) |
| NEUROLOGÍA | 7 (2,2) |
| ENDOCRINOLOGÍA | 4 (1,2) |
| CIRUGÍA GENERAL | 49 (15,1) |
| NEUROCIRUGÍA | 9 (2,8) |
| UROLOGÍA | 11 (3,4) |
| CIR. CARDIOVASCULAR | 16 (4,9) |
| TRAUMATOLOGÍA | 2 (0,6) |

* Pacientes dados de alta desde urgencias contactados a través de especialistas responsables

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.

| VARIABLE EVALUADA | N=324 (%) |
|---|-----------------|
| EDAD media- rango | 63 años (12-98) |
| SEXO | |
| Hombres | 191 (58,8) |
| Mujeres | 133 (41,2) |
| - | |
| INDICE DE CHARLSON | |
| ≤ 3 | 155 (47,7) |
| > 3 | 169 (52,3) |
| INDICE DE McCABE | |
| No- mortal | 221 (68,3) |
| Últimamente-rápidamente mortal | 103 (31,3) |
| ADQUISICIÓN | |
| Nosocomial y/o asociada a cuidados sanitarios | 154 (47,5) |
| Comunitaria estricta | 170 (52,5) |
| SERVICIO DE INGRESO | |
| Médico | 239 (73,5) |
| Quirúrgico | 86 (26,5) |
| FACTORES PREDISPONENTES | |
| Portador de vía central | 108 (35,4) |
| Portador de sonda vesical | 95 (31,6) |
| Ingresos previos | 90 (27,7) |
| Cirugías previas | 77 (24,2) |
| UCI/REA previas | 57 (17,5) |
| GRAVEDAD INICIAL PITT | |
| ≤ 3 | 229 (77,9) |
| > 3 | 95 (21,9) |

TABLA 4. FOCOS MÁS FRECUENTES DE BACTERIEMIA

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Desconocido | 49 (15,2) |
| Vía urinaria | 101 (31,2) |
| Respiratorio | 33 (10,1) |
| Biliar | 22 (6,8) |
| Intraabdominal no biliar | 39 (12,0) |
| Herida quirúrgica | 12 (3,6) |
| Catéter vascular | 46 (14,2) |
| Partes blandas | 7 (2,3) |
| Sistema nervioso central (meningitis) | 1 (0,3) |
| Odontógeno* | 2 (0,6) |
| Endocarditis | 7 (2,3) |
| Prótesis articular | 2 (0,6) |

TABLA 5. MOTIVOS DE CONSULTA MÁS FRECUENTE AL INGRESO

| | |
|---------------------------------------|------------------|
| Fiebre | 98 (30,7) |
| Dolor abdominal | 29 (9,1) |
| Disnea | 17 (5,3) |
| Déficit, deterioro neurológico | 14 (4,4) |
| Naúseas, vómitos | 13 (4,1) |
| Malestar general | 13 (4,1) |

TABLA 6. COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA

| | |
|----------------------------|------------|
| Hipertensión | 182 (56,2) |
| Diabetes mellitus | 112 (34,8) |
| Dislipemia | 87 (26,6) |
| Tabaquismo | 81 (24,9) |
| Enolismo | 27 (8,4) |
| Cardiopatía | 86 (26,5) |
| Broncopatía | 73 (22,3) |
| Insuficiencia renal | |
| - Leve-moderada | 66 (20,4) |
| - Hemodiálisis | 8 (2,5) |
| Hepatopatía | 35 (35,8) |
| Vasculopatía periférica | 27 (8,0) |
| Enf. Cerebrovascular | 54 (16,7) |
| Demencia | 20 (6,2) |
| VIH | 6 (1,9) |
| Neoplasia | |
| - Pulmón | 10 (3,1) |
| - Cabeza y cuello | 3 (0,9) |
| - Ginecológico | 7 (2,2) |
| - Mama | 3 (0,9) |
| - Páncreas | 8 (2,5) |
| - Tubo digestivo | 36 (11,2) |
| - Musculoesquelético | 3 (0,9) |
| - Sistema nervioso central | 4 (1,2) |
| - Urológico | 10 (3,1) |
| - Hepático | 1 (0,3) |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

| | |
|--|-----------|
| - Piel | 1 (0,3) |
| - Desconocido | 1 (0,3) |
| Enfermedad hematológica | |
| - Leucemia | 6 (1,9) |
| - Linfoma | 16 (4,9) |
| - Mieloma | 7 (2,2) |
| - Aplasia | 3 (0,9) |
| Vasculitis/enfermedades inmunológicas sistémicas | 10 (3,1) |
| Inmunosupresión | |
| - esteroides | 16 (4,9) |
| - inmunosupresores | 13 (4,0) |
| - quimioterapia antineoplásica | 52 (16,0) |
| - quimioterapia + esteroides | 11 (3,4) |
| Trasplante | |
| - Hepático | 6 (1,9) |
| - Cardíaco | 2 (0,6) |
| - Renal | 10 (3,1) |
| - Médula ósea | 12 (3,7) |

TABLA 7. DESCRIPTIVA DE LOS DATOS DE LABORATORIO

| <i>DATOS DE LABORATORIO</i> | <i>N[*] (%)</i> |
|--------------------------------------|--------------------------|
| <i>Hemoglobina (g/dL)</i> | |
| <i>6,4 -10</i> | 113 (31,5) (N=316) |
| <i>>10</i> | 203 (56,5) (N=316) |
| <i>Leucocitos (uL)</i> | |
| <i>20 -12000</i> | 182 (50,7) (N=316) |
| <i>>12000</i> | 134 (37,3) (N=316) |
| <i>PCR mg/dL</i> | |
| <i>0-5</i> | 51 (14,2) (N=253) |
| <i>>5</i> | 202 (56,3) (N=253) |
| <i>Procalcitonina (ng/mL)</i> | |
| <i>0-1</i> | 80 (22,3) (157) |
| <i>>1</i> | 77 (21,4) (N=157) |
| <i>Lactato (mmol/L)</i> | |
| <i>0-3</i> | 109 (30,4) (N= 142) |
| <i>>3</i> | 33 (39,6) (N= 142) |

* N= número de pacientes a los que se realiza dicha determinación de laboratorio

TABLA 8. DATOS MICROBIOLÓGICOS DE LA COHORTE.

| MICROORGANISMO | N* (%) |
|---|------------|
| <i>E. coli</i> | 102 (31,5) |
| <i>E. coli</i> resistente a quinolonas | 41 (40,2) |
| <i>E. coli</i> BLEE | 12 (11,7) |
| Quinolona resistente | 7 (58,3) |
| <i>Pseudomonas</i> | 11 (3,9) |
| <i>Pseudomonas</i> multirresistente* | 2 (18,2) |
| <i>Klebsiella</i> spp | 12 (3,7) |
| <i>Klebsiella</i> BLEE | 1 (8,3) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 23 (7,1) |
| <i>S. aureus</i> MS | 19 (82,) |
| <i>Stap coagulasa negativa</i> | 52 (16,0) |
| <i>Stap. epidermidis</i> MR | 33 (63,5) |
| Otros SCNE | 19 (36,5) |
| <i>Enterococcus</i> | 27 (8,3) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 12 (57,2) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> RAGE | 9 (42,8) |
| <i>Enterococo faecium</i> | 5 (83,3) |
| <i>Enterococo faecium</i> RAGE | 1 (16,7) |
| <i>Candida</i> | 14 (4,3) |
| <i>Candida albicans</i> | 8 (57,1) |
| Otras especies de <i>Candida</i> spp. (<i>Candida</i> <i>parapsilosis</i> , <i>glabrata</i>) | 6 (42,9) |
| <i>Streptococcus</i> spp | 30 (9,2) |
| <i>Pneumoniae</i> | 23 (76,6) |
| <i>Agalactiae</i> | 3 (10,0) |

| | |
|--|----------|
| <i>Viridans</i> α -hemolítico | 2 (6,6) |
| <i>Salivarius</i> | 1 (3,3) |
| <i>Mitis</i> | 1 (3,3) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 (0,6) |
| <i>BGN anaerobio</i> | 6 (1,8) |
| <i>Bacteroides</i> (<i>Bacteroides caccae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides distasonis</i>) | 5 (83,3) |
| <i>Pantoea</i> | 1 (16,7) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 4 (1,2) |
| <i>BGN no fermentadores</i> (<i>Ochrobactrum anthropi</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Citrobacter Koseri</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stenotrophomona maltophila</i>) | 15 (4,6) |
| <i>Clostridium barati</i> | 1 (0,3) |
| <i>Serratia spp.</i> | 4 (1,2) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente | 2 (0,6) |
| <i>Bacilos Gram positivos aerobios</i> (<i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Listeria</i> , <i>Bacillus spp.</i>) | 3 (0,9) |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 1 (0,3) |
| <i>Polimicrobiana</i> | 15 (4,6) |
| <i>Streptococo pyogenes</i> + <i>Staph. Epidermidis</i> | |
| <i>Candida glabrata</i> + <i>Candida Albicans</i> | |
| <i>E. coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> | |
| <i>Serratia marcescens</i> + <i>Staph. Epidermidis</i> | |
| <i>Pseudomona aeurigiosa</i> + <i>Bacillus spp.</i> | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Staph. Aureus</i> | |
| <i>Bacteroides spp.</i> + <i>Streptococcus</i> | |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

spp.

Enterococcus faecalis + *Staph.*

Epidermidis

Serratia marscenses + *Enterobacter*

aerogenes

Staphylococcus haemolyticus +

Staph. Epidermidis

E. coli + *Klebsiella oxytoca*

Aeromonas hydrohila + *E. Coli*

E. coli + *Streptococcus* spp.

E. coli + *Pseudomona aeuriginosa*

N* Valor absoluto y (porcentaje)

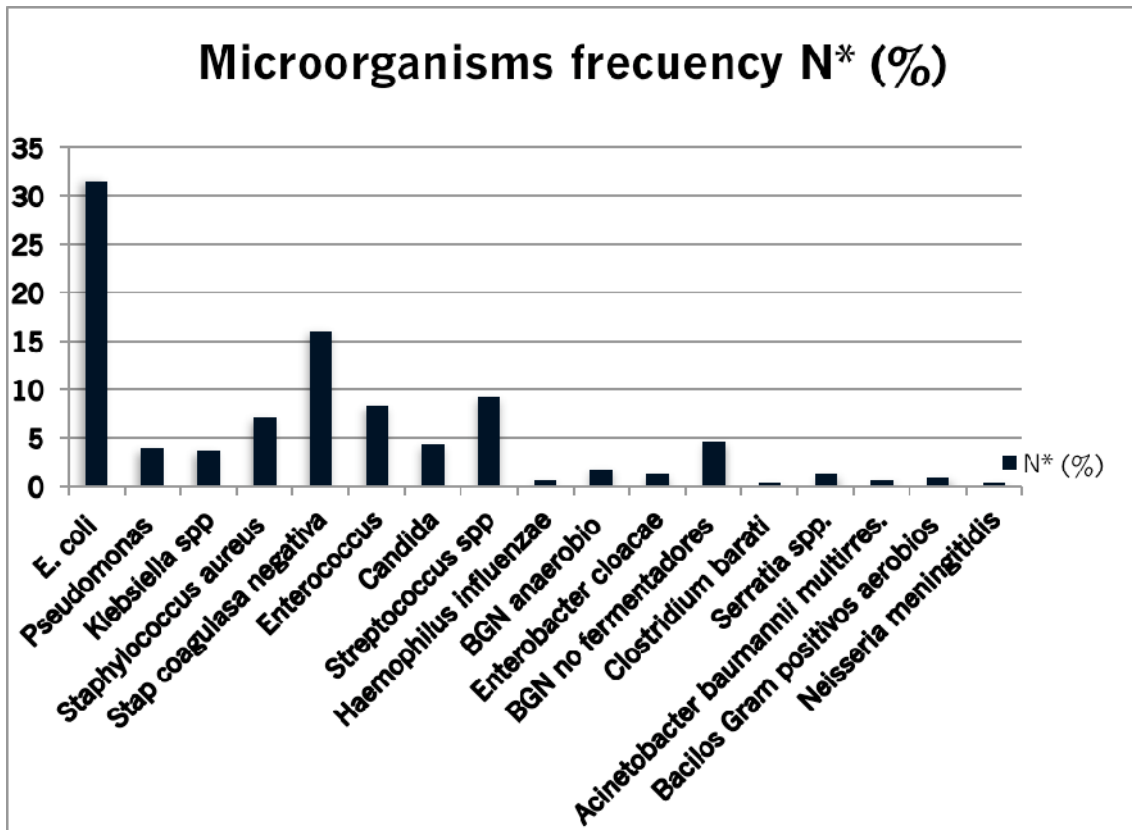


TABLA 9. MORTALIDAD POR SERVICIOS/ ORIGEN DE LA BACTERIEMIA

| | | <i>N (%)</i> | |
|-----------------|--------------------|--------------|--|
| SERVICIO | MEDICO | QUIRÚRGICO | |
| | 37 (66,07) | 19 (33,93) | |
| ORIGEN | COMUNITARIO | NOSOCOMIAL | |
| | 11 (19,64) | 45 (80,36) | |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

TABLA 10. FRECUENCIA DE LOS MICROORGANISMOS POR SERVICIO.

| MICROORGANISMOS | SERVICIO | | <i>P</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| | MEDICO | QUIRURGICO | |
| Enterobacterias | 106 (44,4) | 26 (30,2) | <0,05 |
| BGN no fermentadores | 5 (2,1) | 8 ((9,3) | <0,05 |
| Hongos | 6 (2,5) | 7 (8,1) | <0,05 |

TABLA 11. FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS SEGÚN ANTECEDENTE DE INGRESO PREVIO.

| MICROORGANISMOS | INGRESO PREVIO | NO INGRESO PREVIO | <i>P</i> |
|------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | Ingreso previo | No ingreso previo | |
| Enterobacterias | 104 (45,6) | 25 (27,8) | <0,05 |
| Polimicrobianas | 8 (3,5) | 11 (12,2) | <0,05 |

TABLA 12. FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS SEGÚN ADQUISICIÓN DE LA BACTERIEMIA.

| MICROORGANISMOS | ADQUISICIÓN COMUNITARIA | ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL | P |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------|
| Enterobacterias | 89 (59,7) | 39 (23,4) | <0,05 |
| Cocos G+ (<i>Staph.</i>) | 20 (13,4) | 50 (29,9) | <0,05 |
| BGN no fermentadores | 0 (0,0) | 13 (7,8) | <0,05 |
| Hongos | 0 (0,0) | 3 (1,8) | <0,05 |
| Polimicrobianas | 2 (1,3) | 16 (9,6) | 0,05 |

TABLA 13. FRECUENCIA DE LOS MICROORGANISMOS SEGÚN ANTECEDENTE DE MANIPULACIÓN PREVIA.

| MICROORGANISMOS | MANIPULACIÓN PREVIA | NO MANIPULACIÓN PREVIA | P |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-------|
| Enterobacterias | 93 (53,4) | 32 (24,2) | <0,05 |
| Cocos G+ (<i>Staph.</i>) | 27 (15,5) | 38 (28,8) | <0,05 |
| Cocos G+ (<i>Strept.</i>) | 37 (21,3) | 15 (11,4) | <0,05 |
| BGN no fermentadores | | | |
| Hongos | 0 (0,00) | 13 (9,8) | <0,05 |
| Polimicrobianas | 1 (0,6) | 10 (7,6) | <0,05 |
| | 5 (2,9) | 14 (10,6) | <0,05 |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

TABLA 14. FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS SEGÚN ANTECEDENTE DE USO DE ANTIBIÓTICOS.

| MICROORGANISMOS | USO PREVIO ANTIBIÓTICOS | NO USO PREVIO ANTIBIOTICOS | P |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------|
| | Uso previo de antibióticos | No uso previo de antibióticos | |
| Enterobacterias | 28 (25,5) | 86 (50,9) | <0,05 |
| BGN no fermentadores | 8 (7,3) | 3 (1,8) | <0,05 |
| Hongos | 9 (8,2) | 0 (0,0) | <0,05 |

TABLA 15. FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS SEGÚN EVOLUCIÓN

| MICROORGANISMOS | BUENA EVOLUCIÓN | MALA EVOLUCIÓN | P |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------|
| | Buena evolución | Mala evolución | |
| Enterobacterias | 114 (100,2) | 12 (12) | <0,05 |
| BGN no fermentadores | 7 (10,3) | 6 (2,7) | <i>ns</i> |
| Hongos | 7 (10,3) | 6 (2,7) | <i>ns</i> |
| Polimicrobianas | 9 (15,1) | 10 (3,9) | <0,05 |

TABLAS DE SUPERVIVENCIA

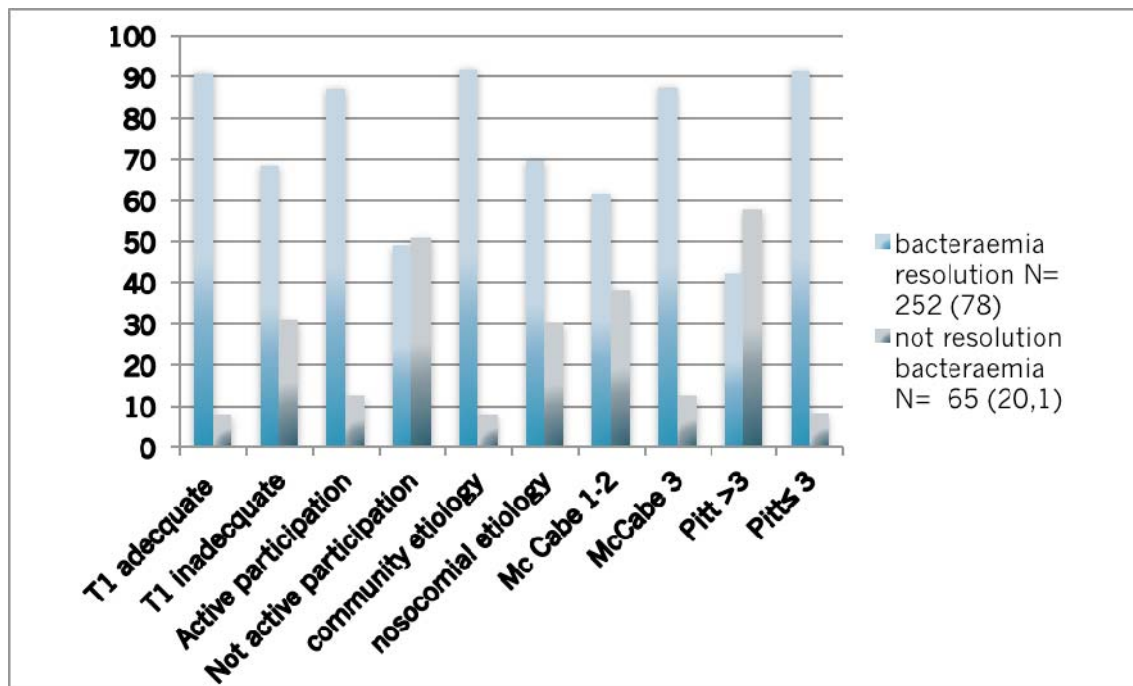
| VARIABLE ESTUDIADA | CURACIÓN | MALA EVOLUCIÓN | p |
|---------------------------|----------------------|------------------|-------|
| | N= 252 (78) N (%) | N= 65 (20,1) | |
| SEXO | | | |
| Hombres | 144 ((77,8) | 41 (22,2) | ns |
| Mujeres | 108 (81,8) | 24 (18,2) | |
| SEVICIO DE INGRESO | | | |
| Urgencias | 16 (94,1) | 1 (5,9) | ns |
| Medicina Interna | 39 (84,6) | 6 (15,4) | |
| Hematología | 18 (69,2) | 8 (30,8) | <0,05 |
| M.I. Digestivo | 14 (70,0) | 6 (30,0) | <0,05 |
| Nefrología | 17 (94,4) | 1 (5,6) | <0,05 |
| M.I.Infecciosas | 44 (97,8) | 1 (2,2) | <0,05 |
| Neumología | 5 (100,0) | 0 (0,0) | ns |
| Oncología | 27 (67,5) | 13 (32,5) | <0,05 |
| Cardiología | 6 (66,7) | 3 (33,3) | ns |
| Neurología | 5 (71,4) | 2 (28,6) | ns |
| Endocrinología | 3 (75,0) | 1 (25,0) | ns |
| Cirugía General | 35 (71,4) | 14 (28,6) | <0,05 |
| Neurocirugía | 5 (55,6) | 4 (44,4) | <0,05 |
| Urología | 11 (100,0) | 0 (0,0) | ns |
| Cirugía Cardiovascular | 12 (75%) | 4 (25,0) | <0,05 |
| Traumatología | 1 (50,0) | 1 (50,0) | <0,05 |
| COMORBILIDADES | | | |
| Diabetes mellitus | 76 (84,2) | 30 (28,3) | ns |
| Hipertensión arterial | 148 (83,1) | 30 (16,9) | ns |
| Broncopatía | 57 (81,4) | 13 (18,6) | ns |
| Insuficiencia renal | 50 (78,1) | 14 (21,9) | ns |
| Hepatopatía | 21 (70,0) | 9 (13,8) | ns |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

| | | | |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Cardiopatía | 69 (82,1) | 15 (17,9) | <i>ns</i> |
| Vasculopatía periférica | 21 (80,8) | 5 (19,2) | <i>ns</i> |
| Enf. Cerebrovascular | 44 (81,5) | 10 (18,5) | <i>ns</i> |
| Inmunosupresión | | | |
| - esteroides | 12 (75,0) | 4 (25,0) | <i>ns</i> |
| - inmunosupresores | 11 (84,6) | 2 (15,4) | <i>ns</i> |
| - quimioterapia (QT) | 35 (71,4) | 14 (28,6) | <i>ns</i> |
| - QT + esteroides | 7 (63,6) | 4 (36,4) | <i>ns</i> |
| Infección por VIH | 5 (100,0) | 0 (0,0) | <i>ns</i> |
| Enf. Hematológica | | | |
| - Leucemia | 4 (66,7) | 2 (33,3) | <i>ns</i> |
| - Linfoma | 8 (57,1) | 6 (42,9) | <i>ns</i> |
| - Mieloma | 6 (85,7) | 1 (14,3) | <i>ns</i> |
| - Aplasia | 3 (100,0) | 0 (0,0) | <i>ns</i> |
| Neoplasia | 64 (72,5%) | 24 (27,5) | <i>ns</i> |
| INDICE DE Mc CABE | | | |
| No fatal | 193 (87,4) | 28 (12,6) | <i><0,05</i> |
| Últimamente-rápidamente fatal | 64 (61,6) | 39 (38,4) | |
| FACTORES RELACIONADOS | | | |
| Ingreso previo | 61 (68,5) | 28 (31,5) | <i><0,05</i> |
| Catéter venoso central | 71 (65,9) | 37 (34,1) | <i><0,05</i> |
| Sonda vesical | 65 (74,4) | 26 (16,6) | <i><0,05</i> |
| Sonda nasogástrica | 32 (61,5) | 20 (38,5) | <i><0,05</i> |
| Nutrición enteral | 33 (68,8) | 15 (31,3) | <i><0,05</i> |
| Nutrición parenteral | 34 (57,6) | 25 (42,4) | <i><0,05</i> |
| Transfusión | 55 (59,8) | 17 (40,2) | <i><0,05</i> |
| Manipulación | 61 (69,5) | 40 (30,5) | <i><0,05</i> |
| Manipulación | 51 (66,2) | 26 (33,8) | <i><0,05</i> |
| Cirugía previa | 33 (56,9) | 25 (43,1) | <i><0,05</i> |
| UCI previa | 40 (60,6) | 26 (39,4) | <i><0,05</i> |
| VM previa | 70 (64,2) | 45 (35,8) | <i><0,05</i> |
| Uso previo de antibióticos | | | |
| ORIGEN | | | |
| Comunitaria | 156 (91,8) | 14 (8,2) | <i><0,05</i> |
| Nosocomial | 107 (69,7) | 47 (30,3) | |

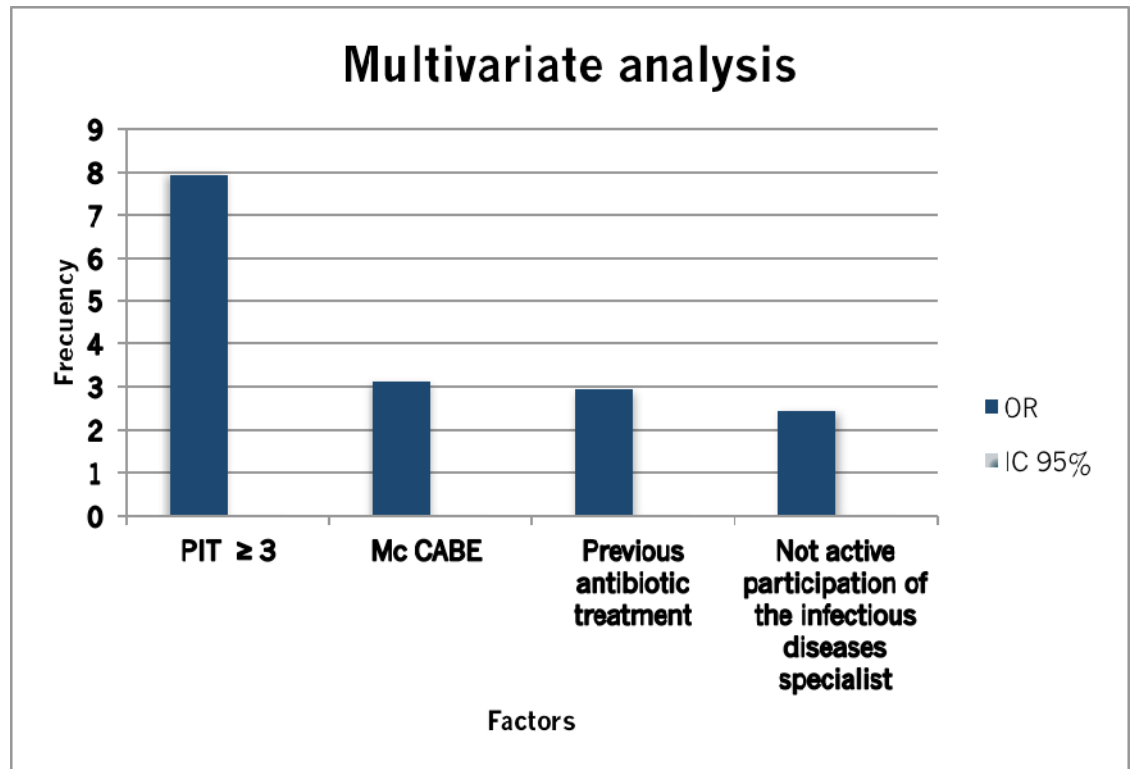
| | | | |
|--|--------------------|-------------------|-----------------|
| FOCO | | | |
| Desconocido | 34 (79,1) | 9 (20,9) | <i>ns</i> |
| Vías urinarias | 90 (94,7) | 5 (5,3) | <i><0,05</i> |
| Respiratorio | 25 (83,3) | (16,7) | <i>ns</i> |
| Biliar | 17 (81,0) | 4 (19,0) | <i>ns</i> |
| Intraabdominal | 21 (60,0) | 14 (40,0) | <i><0,05</i> |
| Herida quirúrgica | 8 (72,7) | 3 (27,3) | <i>ns</i> |
| Catéter vascular | 34 (75,6) | 11 (24,4) | <i>ns</i> |
| Partes blandas | 6 (85,7) | 1 (14,3) | <i>ns</i> |
| Sistema nervioso central | 0 (0,0) | (100,0) | <i><0,05</i> |
| Endocarditis | 5 (71,4) | 2 (28,6) | <i>ns</i> |
| Prótesis articular | 2 (100,0) | 0 (0,0) | <i>ns</i> |
| PARÁMETROS DE LABORATORIO | | | |
| Hb ≤ 10 | 129 (63,3) | 74 (36,7) | <i><0,05</i> |
| Leucopenia (0-3000 uL) | 18 (7,3) | 228 (92,7) | <i><0,05</i> |
| PCR >5 | 165 (81,7) | 37 (18,3) | <i>ns</i> |
| Procalcitonina >1 | 57 (73,3) | 20 (26,7) | <i>ns</i> |
| Lactato >3 | 21 (64,5) | 12 (35,5) | <i><0,05</i> |
| GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL (Pitt) | | | |
| ≤ 3 | 209 (91,5) | 20 (8,5) | <i><0,05</i> |
| > 3 | 40 (42,2) | 55 (57,8) | |
| TRATAMIENTO EMPIRICO | | | |
| Adecuado | 135 (91,18) | 12 (8,2) | <i><0,05</i> |
| Inadecuado | 112 (68,7) | 51 (31,3) | |
| VIGILANCIA ACTIVA | | | |
| Sí | 220 (87,3) | 32 (12,7) | <i><0,05</i> |
| No | 32 (49,2) | 33 (50,8) | |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.



FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON BACTERIEMIA. ANALISIS MULTIVARIADO (explica el 88,8 % de los casos). IC 95%

| <i>VARIABLES</i> | <i>OR</i> | <i>IC 95%</i> |
|---|------------------|----------------------|
| <i>PIT ≥ 3</i> | 7,94 | 3,462- 18,215 |
| <i>Mc CABE últimamente-rápidamente fatal</i> | 3,11 | 1,370- 7,079 |
| <i>Uso previo de antibióticos</i> | 2,93 | 1,230- 7,006 |
| <i>No vigilancia activa por MI Infecciosas</i> | 2,44 | 1,050- 5,693 |



6. DISCUSIÓN

La incidencia de bacteriemias es de 9,4 por 1000 pacientes ingresados, con predominio de hombres (58,8%) y edad media de 63 años, siendo enterobacterias y *Streptococcus* spp. los microorganismos causales más frecuentemente asociados de forma significativa con bacteriemias comunitarias 112 (65%), mientras que los BGN no fermentadores (principalmente *P. aeuriginosa*), cocos gram positivos (a expensas fundamentalmente de *S. epidermidis*), *Candida* spp. y las infecciones polimicrobianas lo hicieron en las nosocomiales 82 (53,24%). De los 324 casos, 169 (52,3%), tenían un Índice de Charlson >3 y un Índice de Pitt >3 en 95 (21,9%). Como factores de riesgo encontramos, ingreso y cirugía previas. El foco urinario (31,2%), intraabdominal (18,8%) y catéter (14,2%) fueron los más frecuentes. La mala evolución se encontró en 65 casos (20,1%), con una mortalidad global de 56/324 (17,4%). En 231 (71,2%) se aplicó una vigilancia activa por especialista clínico de infecciosas.

6.1. EPIDEMIOLOGÍA

Nuestros resultados de 9,4 por 1000 ingresos hospitalarios son semejantes a otros estudios clásicos de otros hospitales que oscilan entre 6,8% y 17,6%^{148,149}. Sin embargo en otros estudios en hospitales españoles la incidencia se encontraba entre 19,1 y 20,9 por mil ingresos^{150,151}, aunque en los últimos años se ha observado una incidencia menor del 10% por diversos factores¹⁵². Estas variaciones pueden estar en relación con las diversas áreas geográficas donde se realizan los estudios, distintos países, diferentes hospitales, grupos de pacientes diversos, hábitos y actitudes médicas cambiantes y existencia y cumplimiento de programas para disminuir la incidencia de

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

bacteriemias, como se ha hecho en diversos hospitales en los últimos años, especialmente con medidas de prevención de bacteriemias asociadas a catéter venoso central y manipulaciones ¹⁵³.

En relación con la etiología de las bacteriemias, hemos encontrado, al igual que en los estudios nacionales ^{151,154} e internacionales ^{155, 156}, una asociación significativa entre la adquisición comunitaria y la mayor frecuencia de aislamiento de *E. coli* y *Streptococcus* spp, aunque no se encontraron *Salmonella tiphy* ni *Brucela melitensis*, al ser infecciones casi erradicadas en nuestro área desde hace unos años. Así mismo, observamos una mayor incidencia en los servicios médicos (73,5%) (SM), que en los quirúrgicos (26,5%) (SQ), semejante al estudio histórico nacional donde se encontraron en el 52% SM y 19% SQ ¹⁵¹

En cuanto a las bacteriemias nosocomiales, al igual que otros estudios ^{148, 149,150,154, 155}, encontramos el aislamiento de *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Candida* spp y flora polimicrobiana asociados significativamente, lo cual se justifica en nuestra experiencia, por la mayor gravedad de los pacientes, uso indiscriminado de procedimientos invasivos, largas estancias, cirugía de alto riesgo y elevado índice de neoplasias (27,3%) como enfermedad de base más frecuente.

Por otra parte, respecto a las enfermedades de base, distribuidas según la clasificación de McCabe-Jackson, encontramos que 101/319 (31,3%) se incluyen dentro de los grupos I y II, siendo muy similares a lo encontrado en el estudio histórico nacional del 34% ¹⁵¹ y otros estudios ^{149,150,152, 155, 156, 157, 158, 159}.

El Índice de Charlson >3 lo encontramos en 169/324 (52,3%), lo cual pone de manifiesto la mayor gravedad de la enfermedad de base y otros factores como el mayor

porcentaje de ingresos previos (27,7%) y cirugía previa (24,2%), así como estancias previas en UCI o Reanimación (17,5%).

6.2 ETIOLOGÍA

En nuestro análisis, el 49,06% de los microorganismos aislados con más frecuencia correspondían a bacilos gramnegativos, mientras que grampositivos los encontramos en 128/324 (39,5%) seguido de *Candida* spp en 14/324 (4,3%), flora polimicrobiana en 16/324 (4,9%) y anaerobios en 7 (2,14%).

De los BGN, *E. coli*, al igual que en todos los estudios señalados, corresponde al aislado más frecuentemente, llamando poderosamente la atención su tasa de resistencia a ciprofloxacino 40,19% (41/102), mientras que *E. coli* con BLEE lo observamos en 12/102 (11,72%). Estas resistencias constituyen un punto de inflexión a la hora de seleccionar el tratamiento empírico inicial y aunque cambian de unos hospitales a otros, traducen el mayor uso de antibióticos del tipo de las fluorquinolonas, favoreciendo una mayor tasa de resistencias. Por ello, estos agentes no deberían ser utilizados en el tratamiento empírico de los cuadros sépticos de la comunidad o nosocomiales. La producción de BLEE del 11,72%, es inferior a nuestra experiencia anterior donde encontramos una tasa cercana al 23%¹⁶⁰, pudiendo estar relacionada con un mejor cumplimiento de los protocolos de tratamiento antibiótico en nuestro hospital¹⁶¹, con un menor uso de estos agentes, así como con la ecología cambiante de cada centro. De esta forma, se interviene en el uso previo de antibióticos, como principal factor en el desarrollo de *E. coli* con BLEE.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

El grupo de enterobacterias compuestas por *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens*, se aislaron en 20 casos de 324 (6%), y de ellos en 9/20 (45%) mostraron resistencias por producción de BLEE, pudiendo condicionar el tratamiento empírico inadecuado, como se ha encontrado por otros autores^{144, 147, 162, 163, 164}

Finalmente en relación con BGN no fermentadores (especialmente *P aeruginosa* y *A. baumannii*), que en determinados hospitales tienen una elevada incidencia^{149,150,153}, encontramos 27/324^{155,156}, de los cuales 6/27 (21,4%) exhibían resistencia a carbapenem (MDR-C). Estos resultados son inferiores a nuestro estudio anterior¹⁶⁵, en probable relación con un mejor uso de los carbapenem con los protocolos antibióticos. Este grupo se asocia como en otros estudios¹⁶⁶⁻¹⁷², con estancia en servicios quirúrgicos, adquisición nosocomial, cirugía previa y uso previo de antibióticos, condicionando su tratamiento empírico inadecuado con significación estadística, con aumento de la mortalidad en relación con el grupo sensible a carbapenem. Esto puede estar en probable relación con un menor conocimiento de estos procesos por el staff de los servicios quirúrgicos, por lo que se pone de manifiesto la importancia del mejor cumplimiento de los protocolos de antibióticos, la participación del consultor de infecciosas y necesidad de programas de formación continuada de estas infecciones para todos los médicos hospitalarios¹⁶¹.

En relación con *P. mirabilis*, a diferencia de otros estudios^{173,174} no hemos encontrado bacteriemias por dicho microorganismo, en probable relación con el limitado grupo de pacientes urológicos, que es el más frecuente asociado al mismo.

En cuanto a los Gram positivos, *S. aureus* y SCN mostraron resistencias a cloxacilina en 4/23 (17,4%) y 33/52 (63,5%) respectivamente. Estas tasas de resistencia son menores a los años anteriores, donde oscilaban entre 25-31% para *S. aureus* y entre 78-85% para *S. epidermidis*^{153,175}, pudiendo estar relacionado con un mejor cumplimiento de los protocolos terapéuticos de antibióticos, con una disminución del uso de ceftazidima, que previamente era el factor de riesgo asociado significativamente con el desarrollo de estas resistencias. Asimismo, los cambios en los nichos ecológicos de cada hospital puede ser también un factor a considerar en los cambios de los patrones de resistencia. Los estafilococos se asocian con adquisición nosocomial, presencia de CVC, trasplantes y uso previo de antibióticos, de forma semejante a lo encontrado por otros autores¹⁷⁵⁻¹⁷⁹.

Enterococcus spp., se aisló en 27 casos, llamando la atención la emergencia de *E. Faecium* en 22,2%, en probable relación con la mayor frecuencia de cirugía abdominal neoplásica, con drenaje hepato-bilio-pancreáticos, hospitalizaciones largas y con uso previo de antibióticos betalactámicos de amplio espectro como principales factores de riesgo asociados¹⁸⁰.

En relación con *Candida* spp. (4,3%), es otro de los microorganismos emergentes causantes de bacteriemias- candidemias en los hospitales universitarios, relacionadas con los pacientes quirúrgicos e inmunocomprometidos, ambos con presencia de CVC, NP, sonda vesical y uso previo de 2 o más ciclos de tratamiento antibiótico de amplio espectro. De todas las *Candidas*, pese a que en nuestro estudio encontramos una ligera prevalencia del grupo de las *albicans* (57,1%) frente a los *no albicans*, hemos de señalar que estas últimas son las que prevalecen en estudios

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

anteriores ¹⁸¹ sobre las *C. Albicans*, tal y como encontramos en otros trabajos publicados ¹⁸².

Las infecciones polimicrobianas, 4,6%, se relacionan tal y como ocurre en otros estudios ^{149,150}, con cirugía previa, adquisición nosocomial e ingresos previos, condicionando un mayor porcentaje de tratamiento antibiótico empírico inadecuado.

Finalmente, los anaerobios muestran como en los estudios señalados previamente ^{149,150,151,157,158,159} una baja frecuencia 7/324 (2,1%), en relación con un mayor uso de antibióticos con actividad anaerobicida, como amoxicilina-clavulánico, que es el antimicrobiano de elección en los protocolos de profilaxis quirúrgica en nuestro hospital y en toda España ¹⁸³.

6.3 CLÍNICA

En relación con los aspectos clínicos más significativos, destacamos como antecedentes de mayor impacto, los ingresos hospitalarios y cirugía previa en 27% especialmente cirugía abdominal (33%), el uso previo de antibióticos (39,4%) y la estancia previa en UCI o REA en 17,5%. Todo ello, aunque cambia de unos a otros estudios, ayuda a explicar los perfiles epidemiológicos, así como la estabilidad en el tiempo de las infecciones por diversos microorganismos.

El foco de origen más frecuente de la bacteriemia fue el urinario (31,2%) seguido del intraabdominal (18,8%) y CVC (13,8%), no encontrándose foco en el 15,2%.

En cuanto a la gravedad clínica inicial, medida por el índice de Pitt, encontramos 95 casos con un índice >3 (21,9%), lo cual traduce la gravedad notable de este grupo de pacientes. Finalmente reseñar, que el 24% de nuestros casos no presentaban al inicio fiebre, lo cual es de gran importancia a la hora de la valoración clínica de estos procesos, ya que condiciona una mayor gravedad y mortalidad ^{184,185}

6.4 EVOLUCIÓN

La evolución fue mala (considerándose esta como aquellos casos de muerte relacionada y/o bacteriemia persistente) en 65 casos (20,1%) correspondiendo 35 de los casos a bacteriemia persistente. La mortalidad global ascendió a 56 casos (17,4%).

Estos resultados son inferiores al estudio histórico nacional donde la mortalidad global era del 25% ¹⁵¹ y el estudio de Werinstein del 42% ¹⁴⁹. En otros estudios como Robert *et al* ¹⁴⁸ oscila entre 18-39% y Cartol *et al* (7,10) entre 23,6% y 35%. En estas diferencias, pueden influir diversos factores, como el tipo de hospital, tipo de adquisición de la bacteriemia, tipo de pacientes, años del estudio y existencia o no de programas de intervención para mejorar el uso de antibióticos. En nuestro hospital, desde 1995, se realizan por la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos, protocolos de tratamiento antibiótico consensuados con el resto de servicios, teniendo desde el año 2000, un Servicio Clínico de Infecciosas con vigilancia activa de las bacteriemias por el especialista consultor en Infecciosas.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

Influencia de la vigilancia activa por el especialista clínico en infecciosas en la evolución de las bacteriemias

De los 324 casos, en 93 (28,8%) no se realizó vigilancia activa y se realizó en el resto 231 (71,2%). No se mostraron diferencias significativas entre las características de base entre ambos grupos de pacientes incluidos en el estudio.

Como factores asociados de forma independiente y significativa con peor evolución encontramos:

- 1.- Índice de Pitt >3 OR 7,94 (IC95% 3,462-18,215)
- 2.- Enfermedad de base rápidamente y últimamente fatal (McCabe I, II) OR 3,11 (IC 95% 1,370-7,079)
- 3.- Uso previo de antibióticos OR 2,93 (IC 95% 1,230-7,006)
- 4.- No vigilancia activa por el especialista de Infecciosas OR 2,44 (IC 95% 1,050-5,693). Por tanto, como único factor activo, protector de la buena evolución del paciente con bacteriemia tenemos la vigilancia directa por el especialista clínico de Infecciosas.

En todos los estudios de bacteriemias ^{148, 149, 150, 151, 152, 158, 159}, figuran como factores pronósticos la enfermedad de base de peor pronóstico (McCabe I y II) y la mayor gravedad clínica inicial de acuerdo a los criterios subjetivos de Winston o los objetivos y cuantificados de Pitt. Esto tiene una clara explicación, ya que es en los enfermos más graves donde se produce con mayor frecuencia la invasión por microorganismos patógenos, con un aumento de su resistencia a los antibióticos de uso más común, asociándose con una mayor afectación del estado general y mayores

probabilidades de muerte. Esto ocurre especialmente en los pacientes con estancias largas y uso previo de antibióticos de amplio espectro (AAE), que condiciona una mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado, lo que influye en una mayor mortalidad, especialmente en este tipo de pacientes ¹⁸⁴.

La mortalidad global del 17,28% es semejante a lo encontrado por Gatell *et al* (18%) ¹⁵⁰, en una serie de bacteriemias nosocomiales en el Hospital Clinic de Barcelona, pero menor que otros estudios en los que oscila entre 25 y 42% ^{149, 151}. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el mejor manejo del paciente, asociado al control activo por el consultor de Infecciosas, aunque también puede influir los años de los estudios, grupos de pacientes, tipo de hospital y hábitos hospitalarios para estas infecciones graves. En esta mortalidad, también influye el tipo de adquisición de la bacteriemia. Así, al igual que en las series comentadas de la literatura, la bacteriemia nosocomial la encontramos asociada de forma significativa con una mayor mortalidad que la comunitaria (74% vs 26%). Sin embargo, a diferencia de otros estudios ^{150,151, 157} no hemos encontrado diferencias significativas en la mortalidad entre la estancia en los servicios médicos y quirúrgicos.

Por otra parte, Kreger BE *et al* ¹⁸⁵ encontraron que la diabetes *mellitus* era un factor asociado a mal pronóstico, aspecto no detectado en nuestro análisis, si bien en un estudio anterior sobre bacteriemias por *P. aeruginosa* ¹⁸⁶, observamos que dicha comorbilidad era factor de riesgo y también pronóstico de mayor mortalidad en estudio univariante; sin embargo en el multivariante sólo la gravedad clínica inicial crítica y la enfermedad de base rápidamente fatal tenían una influencia directa e independiente

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

asociado a mayor mortalidad. Esto puede explicarse, porque en los estudios multivariantes, al introducirse la mayor gravedad clínica inicial y de la enfermedad de base, todo el resto de apartados clínicos, epidemiológicos y terapéuticos quedan desplazados y no figuran aunque realmente sí tengan una influencia clínicamente detectable. Recientemente Peralta G. *et al*¹⁸⁷ en un estudio sobre >1000 pacientes con bacteriemia, no encontraron diferencias de mortalidad entre el grupo de diabetes y no diabetes.

Finalmente encontramos diferencias significativas de mortalidad según los focos de origen de la bacteriemia. Así observamos una mayor mortalidad en el foco abdominal 14/35 (40%) y una menor mortalidad en el urinario 5/95 (5,5%), a diferencia de otros¹⁸⁸ estudios donde el foco pulmonar y el no aclarado se asociaban con mayor mortalidad. Esto puede estar relacionado al tener nuestro estudio un bajo porcentaje de bacteriemias primarias y de foco pulmonar 13,5% y 15,5%, a la existencia de un programa de optimización de las sepsis, por lo cual se hace prevención de bacteriemias CVC, con medidas de antisepsia con clorhexidina y sellado del catéter con taurolidina especialmente en los pacientes de alto riesgo; además se adoptan medidas de rehabilitación respiratoria para los pacientes subsidiarios.

En relación con la mortalidad según el tipo de microorganismo causal, no hemos encontrado diferencias significativas entre CGP y BGN, pudiendo posiblemente explicarse por las diferencias entre los pacientes de los diversos grupos, hábitos hospitalarios en el manejo de las infecciones y existencia o no, de un control activo por el servicio de Infecciosas. Sin embargo otros autores, Carton JA *et al*^{154,157}, Gatell JM *et al*¹⁵⁰ y Weinstein MP *et al*¹⁸⁴, y Mac Gowan JE *et al*¹⁵⁵, encontraron que *P. aeuriginosa* y flora polimicrobiana, se encontraban asociadas de forma significativa con

una mayor mortalidad, pudiendo relacionarse con el limitado número de casos por *P. aeuriginosa*, BGN multirresistentes y polimicrobiana encontrados en nuestro análisis. Estas infecciones asientan en pacientes inmunodeprimidos graves, con largas estancias y uso previo de AAE, precisándose por tanto de una casuística mayor para poder comprobarlo con más precisión, aunque probablemente el principal factor radique en la mayor gravedad clínica de estos pacientes y el mayor porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados encontrados en algunos estudios, especialmente en los multirresistentes^{166-173, 189}.

El uso previo de antibióticos lo hemos encontrado en nuestra evaluación, como un factor pronóstico asociado de forma independiente a mayor mortalidad OR 2,93 siendo este hallazgo semejante al obtenido por otros autores. Así Perianes- Diaz ME *et al*¹⁹⁰, en un estudio de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE, detectaron que el uso previo de antibióticos (especialmente fluorquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación), era el principal factor asociado a mortalidad hospitalaria OR 8,416 (IC 95% 1,367-51, 821), así como en readmisiones OR 4,715 (IC 95% 1,125-19,766). Estos hallazgos pueden posiblemente explicarse al inducir el uso previo de estos agentes antimicrobianos, un aumento de las resistencias, que condicionan un mayor porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados.

El uso previo de antibióticos se consideró hace años como uno de los factores más significativos en el desarrollo de infecciones por microorganismos resistentes, de forma que su presencia constituye un elemento fundamental como factor predictivo de estas infecciones junto con la mayor gravedad clínica inicial¹⁹¹. Así, en nuestra experiencia a lo largo de varias décadas, hemos encontrado que el uso previo de

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

ceftazidima se relacionaba con *S. aureus* MR o MS, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp.; ciprofloxacino y cefixima con *Enterococo faecalis* y *E. coli* con BLEE; ceftriaxona con *P. aeruginosa*; imipenem o meropenem y piperacilina-tazobactam con *A. baumannii* y *P. aeruginosa* MDR-C y dos ciclos o más previos de antibióticos de amplio espectro con *Candida* spp.¹⁷⁵.

Por todo ello, el escalonamiento del tratamiento antibiótico, según tipo de paciente, infección, gravedad clínica inicial y uso previo de antibióticos, puede representar una estrategia de gran interés.

Otro factor pronóstico, no evaluado en nuestro estudio actual, es el tiempo de crecimiento de microorganismo, así hemos encontrado en un análisis anterior ¹⁹², al igual que otros autores ¹⁹³, que en *S. aureus* y *S. epidermidis* un tiempo inferior a 16 horas se asociaba con una mayor gravedad y mortalidad, de igual forma que *S. faecalis* y *Candida albicans*. Por todo ello, se recomienda en estos casos la realización de hemocultivos de control en prevención de bacteriemia persistente y posibilitar la sospecha precoz de endocarditis ¹⁹⁴. En estos casos, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, hay que realizar de forma obligatoria, ecocardiografía transtorácica y tranesofágica, para mejorar su diagnóstico y una mayor adecuación de su tratamiento¹⁹⁵⁻
199 .

En relación con la participación activa del especialista clínico en Infecciosas, en nuestra evaluación, los pacientes controlados por el Servicio Clínico de Infecciosas, tuvieron de forma independiente y con significación estadística, una mejor evolución que el grupo no controlado. OR 2,44. Estos resultados son semejantes a los obtenidos

por otros autores. Así, Schmitt S *et al*¹⁹⁹, en > 20000 bacteriemias encontraron mejor evolución los pacientes que tuvieron una valoración precoz por el infectólogo, así como una disminución de reingresos y acortamiento de las estancias, frente al grupo sin especialista. Rieg S *et al*²⁰⁰, evaluaron la mortalidad de la sepsis por *S. aureus* y la influencia de la consulta por especialista clínico en Infecciosas. En 521 casos encontraron una mortalidad hospitalaria del 22%, observando que la consulta por especialista en Infecciosas, junto con la enfermedad de base no fatal, eran los factores independientes protectores de mortalidad.

Así mismo, Honda H. *et al*²⁰¹, en 241 pacientes con bacteriemia por *S aureus* con 54% de resistencia a meticilina, encontraron que la consulta por especialista en 111/341 (33%) se encontró asociada con un 56% de reducción de la mortalidad a los 28 días. Por otra parte, Lashey T, *et al*²⁰², observaron que los pacientes consultados al especialista eran los de mayor edad y más complicaciones. Sin embargo, encontraron que las consultas precoces al especialista se asociaban con una disminución de la mortalidad 13,9% vs 23,7% que no recibieron la consulta, beneficiándose más los pacientes con bacteriemia por SARM y en pacientes que no requieren ingreso en UCI. Fariñas MC *et al*²⁰³ sobre un total de 1173 pacientes, en 571 se realizó un programa de intervención con recomendaciones del consultor de infecciones, encontrando de forma estadísticamente significativa, que este grupo se asoció con una mayor adecuación del tratamiento antibiótico inicial y mejor evolución, con acortamiento de las estancias, de igual que en nuestra experiencia hemos encontrado con el adecuado cumplimiento de los protocolos de antibióticos¹⁶¹. Otros autores, Cisneros JM *et al*²⁰⁴, encontraron que un programa educacional de uso de antibióticos en el hospital, se asociaba con un uso

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

más racional y menores costos, de igual forma que Nguyen S. *et al*²⁰⁵ en Francia, observó una mejora de los costos mediante la intervención del consultor de Infecciosas.

Por último, con estas actuaciones de presencia activa del especialista clínico en Infecciosas, reducimos el tratamiento antibiótico inadecuado, mejorando su evolución, ya que en otros estudios se ha asociado con un peor pronóstico^{149, 150, 152, 155, 157}, así como un alargamiento de las estancias²⁰⁶ y elevación de los costos²⁰⁷.

La participación activa del especialista clínico en Infecciosas, a través de un servicio hospitalario de MI Infecciosas, es una nueva estrategia y de gran importancia en los grandes hospitales universitarios para mejorar la calidad asistencial al paciente con infección grave, con disminución de la morbi-mortalidad y los costos globales, al lograr estancias más cortas y un mejor uso de los antimicrobianos.

La responsabilidad de las sociedades científicas de Infecciosas²⁰⁸ y la necesidad de tener un amigo infectólogo en los hospitales²⁰⁹, se ha puesto de manifiesto en las últimas décadas. En la actualidad es de gran importancia la incorporación de la especialidad de Infecciosas como una especialidad independiente de la Medicina Interna y en estrecha unión con Microbiología. Se precisa que las grandes instituciones del estado, sociedades médicas, academias científicas y los servicios sanitarios de todo el país, se pusieran de acuerdo, dada la gran trascendencia que tiene la vida o la muerte, según la infección grave, reciba una tratamiento precoz adecuado o no.

7.CONCLUSIONES

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

1. La incidencia e bacteriemias es de 9,4 por 1000 pacientes ingresados, con predominio de hombres (58,8%) y edad media de 63 años. *E. coli* y *Streptococcus* spp. fueron los microorganismos causales más frecuentemente aislados de manera significativa en relación a bacteriemias comunitarias (45,8%). *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Candida* spp. y la etiología polimicrobiana fueron las que más se relacionaron con las de origen nosomial (51,4%). De los 324 casos, 169 (52,3%) tenían un Índice de Charlson >3 y un Índice de Pitt >3 en 65 (21,9%). Como factores de riesgo encontramos ingreso y cirugía previos. La mala evolución se encontró en 65 casos (20,1%), con una mortalidad global de 56/324 (17,4%).
2. Como factores asociados de forma independiente y significativa con peor evolución encontramos: a) Índice de Pitt >3 OR 7,94 (IC 95% 3,462-18,215) b) Enfermedad de base rápidamente y últimamente fatal (McCabe I, II) OR 3,11 (IC 95% 1,370-7,079) c) Uso previo de antibióticos OR 2,93 (IC 95% 1,230-7,006)
3. La No vigilancia activa por el especialista clínico de Infecciosas se comporta como un factor independiente y asociado de forma significativa con una peor evolución OR 2,44 (IC 95% 1,050-5,693). Por tanto, podemos concluir que la vigilancia activa por el especialista clínico en Infecciosas constituye el único factor activo con carácter protector en relación a la buena evolución del paciente.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodriguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiolol Clin.* 2007; 25: 111-130.
2. Muñoz P, Fernández A, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Gram-negative bloodstream infections. *Internal Journal of Antimicrobial Agents.* 2008; 32S:S10-S14.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
4. Rodríguez-Créixemes M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence and etiology, 1985/2006. *Medicine.* 2008; 87: 234-49.
5. Esteban A, Frutos Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital Ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-1289.
6. Brun- Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care* 2004; 30 (4): 580-8.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont, Carcillo J, Pinsky MR, Epidemiology of severe sepsis in the United Status: análisis of incidencia, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29; 1303-1310.

8. Brun- Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:64-74.
9. Centres for Disease Control. Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicemia; United States 1979-1987. *MMWR* 1990; 39:3134.
10. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848.
11. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico *Medicine*. 2010; 10: 3282-92.
12. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2011; 69: 363-69.
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from prospective nation wide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
14. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico *Medicine*. 2010; 10: 3282-92.
15. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Biller WB, Hoegg C, Samel C, *et al*. Re-emergence of Gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006; 166:1289-1294.
16. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EMC. Influx of multidrug-resistant, Gram negative bacteria in the hospital setting and the role of

- elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 325-331
17. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: S60-65.
18. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, Chen SC, Wu SC. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine*. 2007; 86: 138-144.
19. Siegman-Igra y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, *et al.* Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1431-9.
20. Calbo E, Vallés J, Anoro E, Fontanals D, Espejo E, Xercavins M, *et al.* Healthcare related blood stream infections: The growing importance of this group in a country with a public health care system. Abstract 1942. En: Program y Abstracts Del 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington 2005.
21. Cisneros JM, Sánchez-González M., Prados MT, Llanos C, Vigil E., Soto Espinosa B, *et al.* Hemocultivos en el servicio de Urgencias- Enferm Infecc *Microbiol Clin*. 2005; 23: 135-9.
22. McCue JD. Gram negative bacillary bacteremia in the elerly: incidence, ecology, etiology and mortality. *J Am Geriatr Soc*. 1987; 35: 213.
23. Chien – Chang L, Shey – Ying Chen, I-Jing Chang Shyr – Chyr Chen, *et al.* Comparison of clinical manifestations and outcome of Community _ Acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, an adult patient. *Medicine*. 2007; 86: 138-144

24. Siegman-Igra y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, *et al.* Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1431-9.
25. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health – care- associated pneumonia: results from a large US database of culture- positive pneumonia. *Chest.* 2005; 128: 3854-62.
26. Shorr AF, Tabak YP, Killiam AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare _ associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large US database. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2588-95.
27. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, *et al.* Estimating health care – associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122: 160-6.
28. Anton Y. Peleg. MB, B.S. M.P.H. and David C. Hooper, M.D. Hospital – Acquired infections due to Gram – Negative Bacteria. *N Engl J Med.* 2010; 362:1804 -13.
29. Stone PW, Hedblom EC, Murphy DM, Miller SB. The economic impact of infection control: making the business case for increased infection control resources. *Am J Infect Control* 2005; 33: 542-7
30. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2008; 56: 1-120.
31. Chopra I, Scholfield C, Everett M, *et al.* Treatment of health- cared- associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 133-9.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

32. Joaquín Gómez Gómez, Elisa García Vázquez, Alicia Hernández Torres, Joaquín Ruíz. Bacteriemia y disfunción orgánica múltiple 1ª Edición. Capítulo 19
33. Petti CA, Sanders LL, Trivette SL, Briggs J, Sexton DJ. Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 305-8.
34. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the united states. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
35. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, el Favero A, *et al.* Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cáncer. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40:1108-15.
36. Askarian M, Hosseini RS, Kheirandish P, Memish ZA. Incidence of urinary tract and bloodstream infections in Ghotbeddin burn Center, Shiraz 2000-2001. *Burns.* 2003; 29: 455-9.
37. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect* 2003; 53: 6-13.
38. Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Samra Z, Druker M. Bacteremia and fungemia of unknown origin adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24:584-602
39. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM, Mirret S, Reimer LG, Parmiagini F *et al.* The clinical significance of positive blood cultures in the 1990:s a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteriaemia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis;* 24:584-602

40. Gikas A, Samonis G, Christidou A, Papadakis J, Kofteridis D, Tselentis Y et al. Gram negative bacteraemia in non- neutropenic patients: a 3 year review. *Infection*. 1998; 26: 155-9.
41. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Informe EPINE 2008. (Internet).
42. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37: 4097
43. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infections: a 10 year surveillance study. *Infection*. 2003; 31: 155.
44. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
45. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1250-6
46. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
47. Indicaciones y valoración clínica del hemocultivo. Sánchez C, Rodríguez-Creixems M, Muñoz P. Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. *Medicine*. 2010; 10: 3313-6.

48. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Togerson CA, Harmsen WS, *et al.* Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1724-30.
49. Cisneros JM, Sánchez-González M., Prados MT, Llanos C, Vigil E., Soto Espinosa B, *et al.* Hemocultivos en el servicio de Urgencias- Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23: 135-9.
50. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, graman PS, *et al.* Predicting bacteremia in patients with sepsis síndrome. *J Infect Dis.* 1997; 176: 1538-51.
51. Brun- Buisson C, Doyon F, carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA.* 1995; 274: 968-74.
52. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad de los antimicrobianos. ED: 2000. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Coordinador: García Rodríguez JA. Autores: Cantón R, Elías García J, Gómez-Lus ML, Martínez Martínez L, Rodríguez-Avial C, Vila J. (Internet).
53. Graff LR, Franklin KK, Witt L, *et al.* Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two unversity-affiliated medical centers. *Am J Med.* 2002; 112: 204.
54. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, *et al.* Direct E-Test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator – associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 382-87

55. Cirillo DM, Piana F, Frisicale L, et al. Direct Rapid Diagnosis of rifampicin-resistant *M. Tuberculosis* infection in clinical samples by line probe assay (INNO LiPA Rif-TB. *New Microbiol.* 2004; 27: 221-7.)
56. Soloaga R, Defain V, Blanco M, et al. Blood cultures: use of presumptive antibiograms. *Rev Argent Microbiol.* 2000; 32: 149-52).
57. Paterson DL, Lo WC, Von Gottberg M, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteriemia: implications of extended-spectrum-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
58. McCabe W, CG J. Gram Negative bacteremia. I Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962: 847-64.
59. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of hospitalization of elderly Americans for septicemia or bacteriemia in 1991-1998. Application of Medicare claims data. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 118.
60. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Infect.* 2005; 50: 288.
61. Payeras A, García- Gasalla M, Garau M, Juan M, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25: 612-8.
62. Shmuelly H, Pitlik S, Yahav J, et al. Seven-year study of bacteremia in hospitalized patients on chronic hemodialysis in a single tertiary hospital. *Ren Fail.* 2003; 25: 579.
63. Muñoz Gómez. Complicaciones del catéter venoso para hemodiálisis. *Dial Traspl.* 2011; 32: 123-4.

64. E. García de Vinuesa, R. Macías, I. Cerezo, J.L. Pizarro, R. Ruíz-Calero y S. Barroso. Valoración del protocolo de manejo de catéteres permanentes para hemodiálisis. I Jornadas extremeñas sobre acceso vascular en hemodiálisis. Dial Traspl 2008; 29; 141-4.
65. Vidal F, Mensa J, Almela M, *et al.* Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. QJM. 2003; 96:227.
66. Abbott KC, Napier MG, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list. J Nephrol. 2002; 15: 248.
67. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, *et al.* Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. Transplant Proc. 2005; 37: 4097.
68. Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Yanez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. Transplantation. 2006; 81: 384-91.
69. Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De la Mata M,, Gomez Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 385-8.
70. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Rampal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. Clin Infect Dis 2001; 33: 947-53.
71. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babiki R, Bertz H, Ebner W, Ruden H, *et al.* Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter Project. Clin Infect Dis 2005; 40: 926-31.

72. Petrosillo N, Viale P, Nicastrì E, Arici C, Bombana E, Casella A, *et al.* Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 677-85.
73. Arthur G, Nduba VN, Kariuki SM, Kimari J, Bhatt SM, Gilks CF. Trends in bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adults admitted to hospital in Nairobi, Kenya, during the last decade. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 248-56.
74. Romanik Cabrera J. Bacteriemia en pacientes infectados por el VIH y en ADVP. *Rev Clin Esp* 1997; 197 (Monografico 5): 62-5
75. Wall BM, Mangold T, Huch KM, Corbett C, Cooke CR. Bacteremia in the chronic spinal cord injury population: risk factors for mortality. *J. Spinal Cord Med* 2003; 26: 248-53.
76. C. Sabatier, R Peredo, J Valles. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33 (7): 336-345.
77. Dellinger R, Levy M, Carlet JM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Int Care Med* 2008; 34: 17-60.
78. Marshall JC, Abdullah al Naqbi. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25: 753-768.
79. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 489-494
80. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Clin* 2004; 32: S513-526

81. J. Gómez Gómez, V. Baños Hurtado. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Capítulo 18. Bases para el uso racional de antibióticos en la práctica clínica. Edición 2004. Págs. 241-250.
82. Gobernado Serrano M, López Hontangas JL, Córdoba Cortijo J. Métodos microbiológicos en el diagnóstico de las infecciones. En : Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos, editor 2004. Pag: 9-24
83. Farreras-Rozman, editor 16th, Barcelona. Capítulo 252: principios generales del tratamiento de las enfermedades infecciosas
84. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institucional program to enhance antimicrobial stewardshi. Clin Infect Dis. 2007; 44: 159-77.
85. Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, Gil MV. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. Enfer Infecc Microbiol Clin 2010; 28 Suppl 4: 28-31.
86. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehman MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianarobic spectrum of activity. Arch Intern Med. 2003; 163: 972-8
87. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goaldirected therapy in the treatment of severe sepsis and septic choc. N Engl J Med. 2001; 345: 1368-77

88. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patients outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2: 82-9.
89. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Barlett JG; Antimicrobia Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 657-68
90. Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 4: 251-9
91. Canton R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 1:20-5
92. Martinez-Martinez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias, y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010; 28 (Supl.4): 4-9.
93. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32: 207-20
94. Livermore DM,. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 Suppl 3: S1-7
95. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

- treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 855-63.
96. Evans HL, Lefrak SN, Lymana J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007; 35:89-95.
97. Rubio-Terrés c, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cst of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbio Infect.* 2010; 16;:722-8.
98. Acces to effective antibiotics a prerequisite for modern health care. Disponible en: <http://www.Sweden.gov.se/content/1/c6/12/98/23/46d853b7.pdf>
99. Mac Dougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct; 18 (4). 638-56.
100. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997 Sep; 25 (3): 584-99.
101. Campaña 2007. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
102. Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:17-31.
103. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of*

- America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr; 21 (4): 256-9
104. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church D. Severe bloodstream infections: A population-based assessment. *Crit Care Med*. 2004; 32:992-7.
105. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Bloodstream infection in critically ill adults patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003; 123: 1615-24
106. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 1257-62.
107. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:1481-1491.
108. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, Peng LH: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis*. 2000; 4: 21-25.
109. McDonald JR, Friedman D, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for Ineffective Therapy in Patients with bloodstream Infection. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 308-13
110. Luner CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAI data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997; 111: 676-685.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

111. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991; 214: 543-549
112. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589
113. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998; 379-386.
114. P.G. Davey and C. Marwick. Appropriate vs inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol. Infect* 2008; 14:15-21
115. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000; 118:146-155.
116. Kang CI, Kim Sh, Kim HB, et al: Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 745-751
117. Michael Y, Lin Robert A. Delay of active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patient with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2008; 9: 3188-3194.
118. Kang CI, Kim SH, Park WB et al. Bloodstream Infections caused by antibiotic-Resistant Gram-negative bacili: Risk Factors for mortality and Impact of Inappropriate Initial antimicrobial. Therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 760-766.

119. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136: 1237-1248
120. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.
121. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 768-75
122. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes it can hurt. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1350-3
123. Fernández Roblas F, Soriano F. Concepto, historia, clasificación y aplicaciones de los antibióticos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J. (Eds) *Microbianos en Medicina*. Proust Science, Barcelona 1999; 9-18
124. Shebab N, Patel PR, Srivivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43
125. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 471-85
126. Ortiz M, Mauri M, Capdevilla J. A. Manejo general y extrahospitalario del paciente con comorbilidad y sospecha de enfermedad infecciosa. Valoración del paciente febril y comorbilidad. *Medicine*. 2010; 10: 3373-80.
127. Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-383.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

128. Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69: 255-261.
129. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemia infection caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL *Escherichia coli* bacteraemia. *J Infect* 2007; 55: 254-259.
130. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adult and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-292.
131. Fernández Rufete A, Gracia Vazquez E, Hernández Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. Bacteriemias por *Staphylococcus coagulans* negative: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioterap* 2012; 25: 199-205.
132. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections 1988. *American Journal of Infection Control* 1988; 16: 120-140.
133. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathed J, Rice L, D Sugarman B, Williams TW, Young EJ. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 1895-1906.
134. Jacobs ER, Bone RC. Clinical Indicators in Sepsis and septic adults' respiratory distress syndrome. *Med Clin of North Am* 1986; 70: 921-932.
135. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. En (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia. Elsevier. Churchill-Livingstone. Seventh Edition. 2010; 987-1010.

136. Hawkins C, Husang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Prersistent *Staphylococcus aureus* bacteremia:an analysis of risk factors and outcome. Arch Intern Med 2007; 167:1861-1871.
- 137.Harstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 1992; 30:670-4.
- 138.Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez del Castillo J. Utilidad de los biomarcadore4s de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enf Inf Microbiol Clin 2014; 32: 177-190.
- 139.Reinhart K, Bauer M, Riedermann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostic and biomarkers. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 609-633.
- 140.Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, Borges M, Serrano R, Leon C, Guirao X, Arias J, Carreras E, Sanz MA, García Rodríguez JA. Guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioterap 2008; 21: 234-258.
- 141.Gudiol F, Aguado JM, Pascual A. et.al. Conbsensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enf Inf Microbiol Clin 2009; 27: 105-115.
- 142.Gómez J, García Vázquez E, Gobernado M. Tratamiento etiológico de los Grandes Síndromes Infecciosos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid. Ergon Ed. 5ª Edición.2013: 739-760
- 143.Mensa J, Gatell JM, García Sanchez JE, Letang E, Lopez- Suiñé E, F. Marco. Tratamiento de las Infecciones Producidas por Microorganismos específicos. En

- Guía Terapéutica Antimicrobiana. 2014. Barcelona. Editorial Antares. 2014: 223-446.
144. Lee CC, Lee NY, Yan JJ, Lee HC, Chen PL, Chsng CM, Wu CJ, Ko NY, Wang LR, Chi HH, Ko WC. Bacteremia due to extended-spectrum-b-lactamase-producing *Enterobacter cloacae*: Role of carbapenem therapy. *Antimicrob Ag Chemother* 2010; 54: 3551- 3556).
145. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Postearo B, Fiori R et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended –spectrum-betalactamase- producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 1897-1994.
146. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum-b-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: Implication of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Ag Chemother* 2012; 56: 2888-2893.
147. Krakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, Van Hattern JM, Van Hees BC, Kluytmans JAJW, Lutgens SPN, Prins JM, Thijsen SFT, Verbon A, Vlaminckx BJM, Stuart JWC, Leverstein-Van Hall MA, Bonten MJM. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia cause by extended-spectrum-b-lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Ag Chemother* 2013; 57: 3092-3099.
148. Roberts FJ. A review of Positive Blood Cultures: Identification and source of Microorganisms and patterns of sensitivity to antibiotics. *Rev. Infect Dis* 1980; 2: 329-339.
149. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500

- Episodes of Bacteremia and Fungemia in adults. I. Laboratory and Epidemiology Observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
150. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A, Miro JM, Martínez JA, Jiménez de Anta MT, Soriano E, García San Miguel J. Nosocomial bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: Analysis of Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210.
151. F. Martínez Luengas. Grupo de Estudio de la Bacteriemia. Bacteriemia en seis hospitales españoles. *Med Clin* 1986; 86: 221-232.
152. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9- year population-based study. *J of Infection* 2014; 69: 51-59.
153. Gómez J, Martínez Comendador JM, Valdés M. Estudio del Síndrome Endovascular. En (Gómez J, Gobernado M Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Ed. 2013; 411-422.
154. JA Cartón, G. García Velasco, JA Maradona, F. Pérez, V. Asensi, JM Arribas. Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Análisis prospectivo de 333 episodios. *Med Clin* 1988; 90: 525-530.
155. McGowan JE Jr, Barnes MR, Finland M. Bacteriemia at Boston City Hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1035-1972), with special refermnce to Hospital-Acquired Cases. *J Infect Dis* 1975; 132: 316-335.
156. Kreger BE, Craven DE, Carlin PhC, MacCabe WR. Gram-Negative Bacteremia. III. Reassessment of Etiology, Epidemiology and Ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332-343.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

- 157.JA Cartón, G. García Velasco, JA Maradona, F. Pérez, V. Carcaba, JM Arribas. Bacteriemia nosocomial en adultos. Epidemiología e identificación de factores modificables en 497 episodios. *Med Clin* 1988; 90: 519-524.
- 158.Starakis I, Gogos C, Siagris D, Mazokopakis E, Bassaris H. Bacteremia and bacterial isolates from blood cultures: Trends and patients outcome in a Greek university hospital. *International J of Antimicrob Ag* 2009; 34 (Suppl-2): S112-S113).
- 159.Unalan D, Tutuncu EE, Ozturk DB, Erdim D, Gulen G, Gurbuz Y, Sencan I. Healthcarew-associated, community-acquired and hospital-acquired Gram-negative bacteremias in a Turkish referral hospital. *International J of Infect Dis* 2014; 21 (Suppl-1): 342-343.
- 160.García A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Hernández Torres A, Ruíz Gómez J. Bacteriemia por E. Coli: factores predictivos de presencia de BLEE e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes.
- 161.Bonillo C. Influencia de la Protocolización en el Uso de Antibióticos en un Hospital Unversitario. Universidad de Murcia. 2014.
- 162.Shorr A, Micek S, Welch E, Doherty J, Reichley R, Kollef M. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Critical Care Med* 2011; 39: 46-51.
- 163.Leuangerun S, Leewlaraseamee A. Impact of inappropriate empirical therpay on mortality of septic patient with bacteremia: A retrospective study. *Intern J of Infect Dis* 2012; 16 (suppl-1): (e444)
- 164.Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichly RM, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Kollef MH. Resistance to empiric antimicrobial treatment

- predictor outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *J Hosp Infect* 2011; 6: 405-410.
165. Hernández Torres A, García Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Fernández Rufete A, Herrero JA, Yagüe G. Colonización/Infección por *Acinetobacter baumannii* multiresistente y resistente a carbapenémicos: Epidemiología y Factores Predictivos de Infección. *Med Clin* 2010; 135: 389-396.
166. Ammeerlaan HSM, Troelstra A, Kruitwagen CLJJ, Kluytmans JAJW, Bonten MJM. Quantifying changes in incidences of nosocomial bacteraemia caused by antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1064-1070.
167. Johnson LE, D Agata EMC, paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BSA, Peleg AY. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10 year period: Multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2009, 11: 227-234.
168. Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcome of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a University Hospital, Thailand. *Intern J of Infect Dis* 2010; 14 (Suppl-1): (e249).
169. Marschall J, Fraser V, Doherty J, Warren DK. Between community and hospital: Healthcare-associated gram-negative bacteremia among hospitalized patients. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2009; 30: 1050-1056.
170. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. *Microbial Drug Resistance* 2011; 17: 305-312

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

171. Lee SO, Kang SH, Abdel-Massih RC, Brown RA, Razonable RR. Spectrum of early and late-onset bacteremias after liver transplantation: implications for management. *Liver Transplantation* 2011; 17: 733-741.
172. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveedran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1625-1630.
173. Chen CY, Chren YH, Lu PL, Lin WR, Chen TC, Lin CY. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcome. *J of Microbiol, Immunology and Infection* 2012; 45: 228-236.
174. Kang CL, Chueng DR, Son JS, Ko KS, Peck KR, Song JH. Clinical significance of nosocomial acquisition in urinary tract-related bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Am J of Infect Control* 2011; 39: 135-1409.
175. Gómez J, Bonillo C, Ruíz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la clínica práctica. En (Gómez J, Gobernado M Eds). *Enfoque clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Ed. 2013; 689-702.
176. Wolkewitz M, Frank U, Phillips G, Schumacher M, Davey P. Mortality associated with in-hospital bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*: A multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 381-386.
177. Bishara J, Golderrg E, Leibovici L, Samra Z, Shaked H, Mansur N, Paul M. Healthcare-associated vs Hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *International J of Infect Dis* 2012; 16: e457-e4

178. Kok J, O, Sullivan MV, Gilbert GL. Feedback to clinicians on preventable factors can reduce hospital onset *Staphylococcus aureus* bacteraemia rates. *J Hosp Infect* 2011; 79: 108-114.
179. Khatib R, Sharma M, Iyer S, Fakhri MG, Obeid KM, Venugopal A, Fishbain J, Johnson LB, Segireddy M, Jose J, Riederer K. Decreasing incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremia over 9 years: Greatest decline in community-associated methicillin-susceptible and hospital-acquired methicillin-resistant isolates. *Am J of Infect Control* 2013; 41: 210-213.
180. García Vázquez E, Albendin H, Hernández Torres A, Canteras M, Yagüe G, Ruiz J, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp, Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglucosidos. *Rev Esp Quimioterap* 2013; 26: 203-213
181. J. Gómez, E. García Vázquez, C Espinosa, J. Ruiz, M. Canteras, A. Hernández Torres, V Baños, JA. Herrero y M. Valdés. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2003). *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 184-188.
182. Puig Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza R, Montejo M, Muñoz P, Ruiz-Campos I, Cuenca Estrella M, Almirante B and on behalf of the CANDIPOP Project and GEIH-GEMICOMED (SEIMC). Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* Bloodstream infections: a population- based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2013.
183. Vaqué J. y Grupo de Trabajo EPINE. Resultados del estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE_EPPS 2012), en el contexto del

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

European Prevalence Survery o Healthcare-Associated Infecions and Antimicrobial Use (EPPS). Verión 1.1, 19 junio 2013.

184. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in adults. II Clinical Observations, with Special Reference to Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
185. Kreger BE, Craven DE, Mac Cabe WR. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of Clinical Features and Treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
186. Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B, Ruíz Gómez J, Guerra B, Herrero JA, Canteras, Valdés M. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: análisis de factores pronósticos: Estudio prospectivo 1992-1999. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 452-456.
187. Peralta G, Sánchez MB, Roiz MP, Garrido JC, Teira R, Mateos F. Diabetes does not affect outcome in patients with Enterobacteriaceae bacteremia. *BCM Infect Dis* 2009; Article number 94.
188. Ruíz-Giardin JM, Jimenez BC, Martin RM, Ortiz J, Condori Arenas MH, SanMartín JV, Cabello N, Barrios AM, Rejas D, Fuentes Salazar M., Jaquetti J. Clinical diagnostic accuracy of suspected sources of bacteremia and its effects on mortality. *Euro J of Intern Med* 2013; 24: 541-545.
189. Morata L, Cobos-trigueros N, artinez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, Sterzik H, Nuñez R, Hernández C, Mensa J. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30 day mortality rate of *Pseudomona aeruginosa* bactermia. *Antimicrob Ag Chemother* 2012; 56: 4833-4837.

190. Perianes-Diaz ME, Novo Baleiro I, Soli-Diaz K, Prolo-Acosta A, García-García I, Alonso-Claudio G. Bacteremia caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum betalactamases: Mortality and readmission-related factors. *Med Clin* 2014; 142: 381-386.
191. Gómez J. Significación Clínica de los Factores de Riesgo en el Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones Graves. *Enf Inf Microbiol Clin* 1999; 17: 379-381.
192. García Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. When is a coagulase-negative *Staphylococcus* Bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 664-671.
193. Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Association with 30 day mortality. *J of Infection* 2010; 61: 197-204.
194. HSu MS, Huang YT, Hsu HS, Liao CH. Sequential time to positivity of blood cultures can be predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 892-898.
195. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, tattevin P, Lavigne JP, Vandenesch F, Duval X. *Staphylococcus aureus* bacteremia: Factors associated with infective endocarditis. *Intern J o Antimicrob Ag* 2013; 41 (Suppl-1): S8.
196. Filkelstein R, Agamon Y, Braun E, Kassis I, Sprecher H, Raz A, Mogilewski I, Makhoul F, Mashiach T, Reisner S, Oren I. Incidence and risk factors for endocarditis among patients with healthcare associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Scand J of Infect Dis* 2012; 44: 934-940.

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

197. Inani A, Hair C, Purnell P, O'Brien D, Cheng A, Appelbe A, Athan E. Staphylococcus aureus bacteraemia: A prospective study of the role of transesophageal echocardiography in identifying clinical unsuspected endocarditis. *J of the American College of Cardiology* 2009; 53: 10 (A241).
198. Kaasch Aj, Fowler Jr Vg, Rieg S, Peyerl-Hoffman G, Birkholz H, Hellmich M, Kern WV, seifert H. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1-9
199. Schmith s, MacQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke, petrak R. et al. Infectious Diseases Speciality Intervention is associated with decrease mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* Nov 11, 209-13
200. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, deWith K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, Dettenkofer M, Kaasch A, seifert H, Scheneider C, Kern WV. Mortality of S. aureus bacteremia and infectious diseases specialist consultation. A study of 521 patients in Germany. *J of Infection* 2009; 59: 232-239.
201. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren Dk. The value of Infectious Disease Consultation in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Am J Med* 2010; 123: 631-637.
202. Lahye T, shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lower mortality from Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine* 2009; 88: 263-267.
203. Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martinez Garde JJ, Fariñas Alvarez C, Aguilar L, Agüero R, Amado JA, Martinez-Martinez L, Gómez-Fleitas M. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotics-treated hospitalized patients. *BMC Infet Dis* 2012; 12: 292.

204. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, et al for the PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship program on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2013. Feb 27; doi: 10.1185/0950-2688.12191 (epub ahead)
205. Nguyen S, Dufosse F, Dekeyser S, Descamps D. Bacteremia and French computerized disease surveillance system: Financial valorisation of an infectious diseases specialist in a hospital. *Medicine et Maladies Infectieuses* 2011; 41: 384-389.
206. Shorr A, Micek S, Welch E, Doherty J, Reichley R, Kollef M. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Am J of Resp and Crit Care Med* 2010; 181:1
207. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, Cots F. Cost associated with nosocomial bacteraemias in a University Hospital. *Enf Inf Microbiol Clin* 2012; 30: 137-142
208. Kunin Cm, Chambers S. The responsibility of the Infectious Disease Community for the optimal use of antibiotics: Views of the Membership of the Infectious Disease Society of America. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 547-559.
209. Bouza E. Infectious Diseases: A friend in Need. *Clin Infect Dis* 2014, 58: 29-31
210. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, et al. Influence of antimicrobial treatment on mortality septicemia. *J. Chemother.* 1999; 11: 179-186.
211. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999; 115: 462-474.
212. Blot S, Vanderwoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic – resistant gram- negative bacteria in critically ill patients,

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1600-1606.

213. Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the indication of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002; 22: 262-268

214. Duppont H, Montravers P, Gauzit R, Veber B, Pouriart JL, Martin C. Outcome of postoperative pneumonia in the Eole study. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 179-188.

215. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment and survival in severe sepsis. Experience of MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 284-288

216. Clec'h, Timsit JF, De Lassence A, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia. Influence of disease severity. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1327-1333.

9. ANEXOS

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

ÍNDICE DE COMORBILIDAD SEGÚN CHARLSON

ESCALA DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

| | |
|--|---|
| Infarto de miocardio | 1 |
| Enfermedad coronaria | 1 |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | 1 |
| Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de aorta 6 cm) | 1 |
| Enfermedad cerebrovascular | 1 |
| Hipertensión arterial | 1 |
| Alcoholismo | 1 |
| Enfermedad tromboembólica | 1 |
| Arritmia | 1 |
| Demencia | 1 |
| EPOC | 1 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 1 |
| Úlcus péptico | 1 |
| Hepatopatía leve (sin hipertensión portal incluye hepatitis crónica) | 1 |
| Diabetes Mellitus sin evidencia de afectación de órgano diana | 1 |
| Hemiplejía | 2 |
| Enfermedad renal moderada-severa | 2 |
| Diabetes con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía) | 2 |
| Tumor sin metástasis (excluir si más de 5 años desde el diagnóstico) | 2 |
| Leucemia (Aguda o Crónica) | 2 |
| Linfoma | 2 |
| Enfermedad hepática moderada o severa | 3 |
| Tumor sólido con metástasis/SIDA | 6 |

| INDICE DE GRAVEDAD DE BACTERIEMIA DE PITT | | Puntos |
|--|--|--------|
| Temperatura | | |
| ≤ 35° C | | 2 |
| 35.1°-36°C | | 1 |
| 36.1°-38.9°C | | 0 |
| 39°-39.9°C | | 1 |
| ≥ 40°C | | 2 |
| Tensión arterial | | |
| Caída de 30 mmHg en la TAS ó de 20 mmHg en TAD | | 2 |
| Drogas vasoactivas | | 2 |
| TAS <90 mmHg | | 2 |
| Ventilación mecánica | | 2 |
| Parada cardíaca | | 4 |
| Estatus mental | | |
| Alerta | | 0 |
| Desorientado | | 1 |
| Estuporoso | | 2 |
| Coma | | 4 |

Bacteriemias en un un hospital de tercer nivel.

HOJA RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE:"

NHC: DAD EXO SERVICIO FECHA C%
FECHA: FECHA: EST: OT: EST: ASTA C%
MOTIVO: CONSULTA: INGRESO: REVIO (2M): PROCED%
%
DM: TA: LP: NOL: ABAQ: RONC: GARDIO: ARC%
HEPAT: NF.CEREB: ASC.PERIF: EMENCIA: NMS: IPO%
VIH: NF: EMAT: IPO: EOP: IPO: 1: SIST%
TRASPLANTE: IPO%
%
FOCO: NF: ORIGEN: %
%
VIA: RERIF: SVC: IPO: RIN: NG: E: PT: RANSF%
MANIP: REVIA: IPO: CIRUGÍA: REVIA: IPO: IAS: OSTQ%
PRECISA: X/MANIP: IPO%
UCI: REVIA: IAS: RECISA: CI: M: REVIA: IAS%
%
BACT: RERSIS: CR: ROC: ACT: EUC: ab%
%
WINSTON: c: ABE: ITT: HARLSON%
%
TAS: AD: ROG: AS: C: a: RECISA: M: RC: ST: MENTAL%
%
USO: REVIO: TB: TB: MPRICO: CORRECTO?: TB: MPRICO%
AGENTE: MICROBIOLOGICO%
ATB: RAS: RESULTADO: C: F: AMBIA?: TB: RAS: RESULTADO: C%
VIGILANCIA: CTIVA: IF: TB: RAS: IF%
ATB: DEAL: ESESCALA: ECUENCIACIÓN%
COSTE: ECONOMICO: VOLUCIÓN%
%
NOMBRE: %
NHC: DAD EXO SERVICIO FECHA C%
FECHA: FECHA: EST: OT: EST: ASTA C%
MOTIVO: CONSULTA: INGRESO: REVIO (2M): PROCED%
%
DM: TA: LP: NOL: ABAQ: RONC: GARDIO: ARC%
HEPAT: NF.CEREB: ASC.PERIF: EMENCIA: NMS: IPO%
VIH: NF: EMAT: IPO: EOP: IPO: 1: SIST%
TRASPLANTE: IPO%
%
FOCO: NF: ORIGEN: %
%
VIA: RERIF: SVC: IPO: RIN: NG: E: PT: RANSF%
MANIP: REVIA: IPO: CIRUGÍA: REVIA: IPO: IAS: OSTQ%
PRECISA: X/MANIP: IPO%
UCI: REVIA: IAS: RECISA: CI: M: REVIA: IAS%
%
BACT: RERSIS: CR: ROC: ACT: EUC: ab%
%
WINSTON: c: ABE: ITT: HARLSON%
%
TAS: AD: ROG: AS: C: a: RECISA: M: RC: ST: MENTAL%
%
USO: REVIO: TB: TB: MPRICO: CORRECTO?: TB: MPRICO%
AGENTE: MICROBIOLOGICO%
ATB: RAS: RESULTADO: C: F: AMBIA?: TB: RAS: RESULTADO: C%
VIGILANCIA: CTIVA: IF: TB: RAS: IF%
ATB: DEAL: ESESCALA: ECUENCIACIÓN%
COSTE: ECONOMICO: VOLUCIÓN%