



TESIS DOCTORAL

Universidad de Sevilla

“Estudio prospectivo multicéntrico sobre bacteriemias que requieren tratamiento en UCI. Desarrollo y validación de un score pronóstico.”

M^a Luisa Cantón Bulnes

Sevilla, 2021.

Tesis Doctoral presentada por la Licenciada en Medicina

M^a Luisa Cantón Bulnes

para optar al grado de Doctora

Directores de Tesis:

Dr. JOSÉ GARNACHO MONTERO

Unidad Clínica de Medicina Intensiva

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. LUÍS EDUARDO LÓPEZ CORTÉS

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina
Preventiva.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Tutor de Tesis:

Dr. JESÚS RODRÍGUEZ BAÑO

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina
Preventiva.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

*“ A Eduardo y toda mi familia. En
especial a mi padre por enseñarme
el valor del trabajo, el esfuerzo
y la constancia “*

AGRADECIMIENTOS:

Muchas gracias a todas aquellas personas que siempre me han brindado su apoyo y han dado lo mejor de sí para que continúe aprendiendo y progresando en el terreno personal y profesional. A cada uno de ellos gracias por ayudarme a conseguir hacer de la tesis una realidad.

Muchas gracias Jesús, por tu claridad de ideas, por saber poner luz en momentos en los que todo parecía negro, por compartir y transmitir todos tus conocimientos.

Gracias Edi por hacerme partícipe de tu proyecto, sin él no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Especialmente, quería darle las gracias a Pepe porque debido a la cercanía ha sufrido de cerca mis vicisitudes en la realización de esta tesis, gracias por tu paciencia, tus consejos y tu constante estímulo científico.

A los tres gracias por vuestra disponibilidad, cercanía y el tiempo dedicado en ayudarme.

Agradecerle a Marina de Cueto su ayuda en este trabajo al poner a mi disposición sus extensos conocimientos en el campo de las bacteriemias.

Quisiera también agradecer y hacer una mención especial a todos los miembros que han participado en el estudio PROBAC, reconocer su gran labor y trabajo ya que sin ellos no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A todos mis compañeros, a los que están y a los que ya se han ido jubilando, de todos ellos he aprendido alguna cosa tanto en el terreno personal como profesional.

“A todos ellos mi más profundo agradecimiento”.

ÍNDICE:

| | |
|--|-----------|
| AGRADECIMIENTOS | 5 |
| ÍNDICE | 6 |
| ABREVIATURAS | 12 |
| INTRODUCCIÓN | 18 |
| 1. DEFINICIONES Y CRITERIOS..... | 19 |
| 2. FISIOPATOLOGÍA | 22 |
| 3. EPIDEMIOLOGÍA..... | 30 |
| 3. 1 INCIDENCIA DE BACTERIEMIAS..... | 30 |
| 3. 2 CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA..... | 32 |
| 3. 3 ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS | 35 |
| 4. FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIA | 39 |
| 5. DIAGNÓSTICO | 42 |
| 5. 1 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS SOBRE HEMOCULTIVOS POSITIVOS | 47 |
| 5. 1.1 TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN | 47 |
| 5. 1.2 TÉCNICAS DE HIBRIDACIÓN IN SITU | 49 |
| 5. 1.3 ESPECTROMETRÍA DE MASAS, MALDI-TOF ... | 50 |
| 5. 2 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS APLICADAS SOBRE SANGRE | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 5. 2.1 LIGHTCYCLER SEPTIFAST | 54 |
| 5. 2.2 MAGICPLEX SEPSIS REAL TIME | 54 |
| 5. 2.3 SISTEMA VYOO | 55 |
| 5. 2.4 SEPSITEST | 55 |
| 5. 2.5 SISTEMA PCR/ESI (PLEX-ID) | 56 |
| 5. 2.6 SISTEMA T2MR | 56 |
| 6. PRONÓSTICO | 57 |
| 7. TRATAMIENTO | 61 |
| 7. 1 MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINADA..... | 64 |
| 7.2 DOSIS CORRECTA DE ANTIBIÓTICO | 66 |
| 7.3 DEESCALADA..... | 68 |
| 7.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO | 68 |
| 8. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN | 70 |
| JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 72 |
| 1. JUSTIFICACIÓN | 72 |
| 2. HIPÓTESIS | 72 |
| 3. OBJETIVOS..... | 73 |

| | |
|---|-----------|
| MATERIAL Y MÉTODOS | 74 |
| 1. DISEÑO DEL ESTUDIO | 74 |
| 2. PERIODO DE ESTUDIO..... | 76 |
| 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN..... | 76 |
| 3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 76 |
| 3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 76 |
| 3.3 CRITERIOS ESPECÍFICOS DE EXCLUSIÓN PARA EL ANÁLISIS Y SCORE PREDICTIVO | 77 |
| 4. PLAN DE TRABAJO | 77 |
| 5. VARIABLES DEL ESTUDIO | 77 |
| 5.1 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS | 79 |
| 5.2 VARIABLES TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO | 79 |
| 6. DEFINICIONES..... | 80 |
| 7. ASPECTOS ÉTICOS | 84 |
| 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 85 |
| 8.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE | 86 |
| 8.2 ANÁLISIS BIVARIANTE..... | 86 |
| 8.3 DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD..... | 87 |

| | |
|--|-----------|
| RESULTADOS..... | 90 |
| 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO | 90 |
| 2. BACTERIEMIAS TRATADAS EN UCI VS NO TRATADAS EN UCI. DIFERENCIAS ENTRE AMBAS COHORTES..... | 91 |
| 2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES..... | 91 |
| 2.2 FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS DE INFECCIÓN | 93 |
| 2.3 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | 95 |
| 3. ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS COMUNITARIAS Y BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS TRATADAS Y NO TRATADAS EN UCI..... | 98 |
| 3.1 BACTERIEMIAS COMUNITARIAS..... | 98 |
| 3.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES..... | 98 |
| 3.1.2 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | 100 |
| 3.2 BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS | 103 |
| 3.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES..... | 103 |

| | |
|---|--|
| 3.2.2 FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS DE INFECCIÓN..... | 105 |
| 3.2.3 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | 106 |
| 4. OBTENCION Y VALIDACIÓN DEL MODELO Y SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD..... | 108 |
| 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA CD Y CV | 108 |
| 4.2 MORTALIDAD EN LA CD | 112 |
| 4.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES RELACIONADOS CON MORTALIDAD GLOBAL INTRAUCI EN LA CD..... | 117 |
| 4.4 ELABORACIÓN DEL SCORE PREDICTIVO..... | 117 |
| 4.5 VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA | 119 |
| DISCUSIÓN | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.22 |
| 1. BACTERIEMIAS TRATADAS VS NO TRATADAS EN UCI. DIFERENCIAS ENTRE AMBAS COHORTES..... | 122 |
| 2. ANÁLISIS DE LAS BC Y BACS TRATADAS VS NO TRATADAS EN UCI..... | 129 |
| 2.1 BACTERIEMIAS COMUNITARIAS | 129 |

| | |
|--|--|
| 2.2 BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS | 132 |
| 3. OBTENCIÓN Y VALIDACIÓN DEL MODELO Y SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD | 136 |
| 4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO | 140 |
| CONCLUSIONES | 142 |
| BIBLIOGRAFÍA | 144 |
| ANEXOS | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.62 |
| 1.1 ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS | 163 |
| 1.2 ANEXO 2 | 172 |
| 1.2.1 ÍNDICE DE CHARLSON | 172 |
| 1.2.2 SCORE DE PITT | 173 |
| 1.2.3 ESCALA qSOFA | 173 |
| 1.2.4 SCORE APACHE II | 174 |
| 1.3 ANEXO 3 | 175 |
| 1.3.1 RESOLUCIÓN AEMPS | 176 |
| 1.3.2 APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA HOSPITALES VIRGEN MACARENA Y VIRGEN DEL ROCÍO | 179 |

ABREVIATURAS:

A: Adrenalina.

ABC: Área bajo la curva.

ABC/CMI: Área bajo la curva calculada sobre la CMI.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosina trifosfato.

AUROC: Área bajo la curva ROC.

BACS: Bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios.

BC: Bacteriemia de origen comunitario.

BGN: Bacilos Gram-negativos

BGN-NF: Bacilos Gram-negativos no fermentadores.

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

BN: Bacteriemia de origen nosocomial.

BRC: Bacteriemia relacionada con catéter.

BZ: Bacteriemia Zero.

CD: Cohorte de derivación.

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades.

CID: Coagulación intravascular diseminada.

CLR: Receptores de lectina tipo C.

C_{máx}: Concentración máxima.

C_{máx}/C_{MI}: Relación entre la concentración máxima y la concentración mínima inhibitoria.

C_{MI}: Concentración mínima inhibitoria.

CV: Cohorte de validación.

CVC: Catéter venoso central.

CVP: Catéter venoso periférico.

DA: Dopamina.

DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño.

DBT: Dobutamina.

DM: Diabetes mellitus.

E: Especificidad.

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial.

EPA-SP: Estudio postautorización de seguimiento prospectivo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FG: Filtrado glomerular.

FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado.

FISH: Hibridación in situ por fluorescencia.

Hg: Mercurio.

IL: Interleucina.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

LPS: Lipopolisacárido.

MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight.

MBL: Metalobetalactamasa.

mm: Milímetro.

MMR: Microorganismo multiresistente.

MR: Multiresistente.

NA: Noradrenalina.

NK: Natural killer.

NLR: Receptores tipo NOD.

NPT: Nutrición parenteral.

NYHA: New York Heart Association.

OR: Odds ratio.

OXA: Oxacilinas.

PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno.

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PCT: Procalcitonina.

PICC: Catéter venoso central de inserción periférica.

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones moleculares.

qSOFA: *Quick* SOFA.

RLR: Receptores tipo RIG-I.

RR: Riesgo relativo.

S: Sensibilidad.

SA: *Staphylococcus aureus*.

SAMR: *Staphylococcus aureus* metilín resistente.

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.

SNC: Sistema nervioso central.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TAM: Tensión arterial media.

TARGA: Terapia antiretroviral de gran actividad.

T>CMI: Tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria.

TLR: Receptores tipo Toll.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

t-PA: Activador del plasminógeno tisular.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VIM: Verone integron-encoded Metalobetalactamasa.

VM: Ventilación mecánica.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

XDR: Resistencia extendida.

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia es una entidad clínica con una elevada incidencia (109 episodios por 100.000 habitantes año)(1) e importante morbimortalidad (entre el 10 y el 30% según la población estudiada)(2). En este contexto, está descrito que los pacientes que desarrollan un episodio de bacteriemia que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), o bien adquiridas durante su estancia, presentan una estancia hospitalaria(3) y una mortalidad más elevadas(4,5).

Durante las últimas décadas los avances en el campo de la medicina han llevado a un importante incremento en la esperanza de vida. Sin embargo, esta mejora, no está libre de costes, el envejecimiento de la población está asociado con el incremento de comorbilidades y hospitalizaciones prolongadas y recurrentes. Todo ello conlleva que estemos asistiendo a un cambio en la epidemiología de las mismas, especialmente en lo que se refiere a factores de riesgo para su adquisición y perfil de resistencia de los microorganismos implicados, lo cual dificulta la elección del tratamiento antibiótico empírico condicionando el pronóstico de los pacientes(6,7).

Al estudio de algunos aspectos relevantes de los pacientes con bacteriemias que precisan o no de ingreso en UCI para su tratamiento y al desarrollo y validación de un score predictivo de mortalidad va dirigida esta tesis doctoral

1. DEFINICIONES Y CRITERIOS

Bacteriemia es un concepto de laboratorio y traduce la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Este fenómeno puede ser demostrado mediante el aislamiento de éstas en un hemocultivo. El término funguemia se utiliza para designar la presencia de hongos en la sangre; para mayor simplicidad, en el resto del documento, el término bacteriemia incluirá al de funguemia.

La sangre es un medio estéril, por tanto, la presencia de bacterias en la misma, exceptuando que se trate de una contaminación traduce una infección(8,9). La clasificación de las bacteriemias se puede realizar en base a diferentes criterios(8–11):

- Todavía posee cierta utilidad, clasificar las bacteriemias según el tiempo que las bacterias permanecen en el torrente sanguíneo:
 - o **Bacteriemia transitoria:** es la presencia de bacterias en la sangre durante un corto periodo de tiempo, generalmente minutos u horas de duración, que desaparece rápidamente y no se repite. Generalmente surge tras una manipulación mecánica, quirúrgica o instrumental de tejidos altamente colonizados o infectados, aunque también puede surgir en el curso de las actividades de la rutina diaria, como el cepillado de los dientes, y al inicio de la infección bacteriana aguda como neumonía, meningitis, artritis séptica y osteomielitis hematógena aguda.

- **Bacteriemia intermitente:** consiste en la presencia de bacterias en la sangre durante distintos periodos de tiempo intercalados con periodos sin bacteriemia. Generalmente traducen la presencia de una infección localizada en espacios cerrados no drenados, como los abscesos. Pero también puede ocurrir en infecciones locales como neumonía u osteomielitis.
- **Bacteriemia persistente o continúa:** existen bacterias en la sangre de forma continúa, se observa en infecciones intravasculares como la endocarditis infecciosa, tromboflebitis séptica, aneurismas micóticos o dispositivos intravasculares infectados. También puede acontecer en la fase precoz de algunas zoonosis como en la brucelosis o la fiebre tifoidea.
- Según el número de especies diferentes presentes en la sangre:
 - **Monomicrobianas:** causadas por un solo microorganismo. Es lo más frecuente.
 - **Polimicrobianas:** cuando existe más de un microorganismo involucrado en su etiología.
- Atendiendo al origen de la infección se dividen en:
 - **Primarias o de origen desconocido:** cuando no se identifica un foco determinado de infección.
 - **Secundarias:** relacionadas con un foco de infección conocido como puede ser la piel, el pulmón, tracto respiratorio y digestivo, sistema

nervioso central (SNC) y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en hemocultivo(12).

- Por último, también se han clasificado las bacteriemias atendiendo al tipo de adquisición de la infección(1,10):
 - **Nosocomial (BN):** aquellas que se producen tras 48 horas del ingreso hospitalario. También se incluyen aquellos episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 horas de ingreso, pero que están directamente relacionadas con algún tipo de procedimiento invasivo realizado en este periodo, así como las infecciones contraídas dentro del hospital pero que se manifiestan tras el alta hospitalaria.
 - **Comunitaria (BC):** cuando la infección ocurre en un paciente previo a su ingreso en un hospital, o en las primeras 48 horas de ingreso y no está relacionada con ningún procedimiento realizado.
 - **Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (BACS):** cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48 horas de ingreso o previo al ingreso hospitalario, en pacientes que residen en la comunidad pero que tienen contacto con algún tipo de asistencia sanitaria.

El concepto **bacteriemia de brecha o intercurrente**, ha sido utilizado para referirse a la bacteriemia que se produce a pesar de que el paciente esté recibiendo un tratamiento antibiótico activo tras hemocultivos de control previos negativos. Cuando ocurre precozmente durante el tratamiento, habitualmente suele estar en relación con dosis inadecuadas del antimicrobiano, mientras que

las formas tardías generalmente están motivadas por drenaje inadecuado o mal control del foco de infección, focos secundarios, un deterioro de las defensas del huésped o desarrollo de resistencia al antibiótico empleado(1,10,13).

2. FISIOPATOLOGÍA

El acceso de los microorganismos al torrente circulatorio, generalmente proviene de un foco infeccioso, aunque en otros casos pueden proceder de la flora endógena sin que medie ningún proceso infeccioso, o bien ser inoculados desde el exterior. Una vez los microorganismos se encuentran en el torrente circulatorio, y se enfrentan al sistema inmunológico, desencadenan una respuesta inmune generalizada(14) que se traduce en una gran variedad de síntomas entre los que se encuentran fiebre, escalofríos, hipotensión, hipotermia, diaforesis, alteración del nivel de conciencia, taquipnea, taquicardia, hiperventilación, disminución del tono vascular, y la posibilidad de disfunción orgánica. Los hallazgos hematológicos incluyen neutrofilia, leucocitosis, trombocitopenia, granulación tóxica de neutrófilos, o coagulación intravascular diseminada (CID). Otros hallazgos metabólicos incluyen alcalosis respiratoria; alteraciones renales como necrosis tubular aguda, oliguria o anuria; alteraciones gastrointestinales como sangrado digestivo alto, aumento de transaminasas o hipoglucemia. En el caso de las bacteriemias, en la mayoría de las ocasiones, esta respuesta inmunológica se va a manifestar en forma de sepsis o shock séptico. Aún en la actualidad y a pesar de los avances

en el campo de la medicina, la sepsis es una de las principales causas de muerte en todo el mundo(15).

Ha habido varios consensos para definir la sepsis, todos ellos coinciden en que el diagnóstico se basa principalmente en el reconocimiento clínico de los síntomas, confirmados posteriormente por las pruebas de laboratorio. Fue en 1991 cuando Bone et al. sentaron las bases para las primeras definiciones de sepsis y shock séptico(16), que estaban centradas en la respuesta inflamatoria del huesped. Se definió sepsis como infección documentada o sospechada y dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), **Tabla 1**(17). Si la sepsis se asociaba a disfunción orgánica se hablaba de sepsis grave, y shock séptico quedaba definido como hipotensión inducida por la sepsis a pesar de una resucitación adecuada con fluidos. Aunque inicialmente estas definiciones fueron una importante aportación, posteriormente han sido controvertidas en relación a la utilización de los criterios de SRIS para establecer el diagnóstico de sepsis ya que estos criterios son poco específicos, no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huesped que condicione una amenaza para la supervivencia, y, por lo tanto, resultan inespecíficos(18).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de sepsis.

| INFECCIÓN DOCUMENTADA O SOSPECHADA | |
|---|--|
| PARÁMETROS GENERALES | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura $>38^{\circ}$ o $<36^{\circ}$ - Frecuencia cardíaca (>90 latidos/minuto) - Taquipnea (>20 respiraciones/minuto) o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$) - Alteración del estado mental - Edemas significativos o balance hídrico positivo ($>20\text{mL/Kg}$ en 24h) - Hiperglucemia (glucemia $>140\text{mg/dL}$) en ausencia de diabetes mellitus | |
| PARÁMETROS INFLAMATORIOS | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis $>12000/\text{mm}^3$ - Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ - $>10\%$ células inmaduras - Proteína C reactiva > 2 DE del valor normal - Procalcitonina >2 DE del valor normal | |
| PARÁMETROS HEMODINÁMICOS | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o media < 70 mm Hg - Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta $> 70\%$ - Índice cardíaco >3.5 L/min/m² | |
| PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Hipoxemia arterial ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 <300$) - Oligoanuria aguda (diuresis $<0,5$ mL/kg/hora durante al menos dos horas a pesar de una reanimación con fluidos) - Aumento de la creatinina $>0,5$ mg/dL sobre la basal - Trastornos de la coagulación (INR $>1,5$ o TTPA >60 s) - Íleo - Trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) - Hiperbilirrubinemia (>4 mg/dL) | |
| PARÁMETROS DE PERFUSIÓN TISULAR | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Hiperlactacidemia $>1\text{mmol/L}$ - Llenado capilar retardado | |

Además, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis han llevado a concebirla como una respuesta del huésped a la infección más amplia, no sólo la activación de respuestas pro y anti-inflamatorias, sino también modificaciones en vías no inmunológicas tales como cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación.

Así, el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, recientemente han publicado unas nuevas definiciones denominadas “Sepsis 3(19,20), en éstas se define la sepsis como *“la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”*. Para la identificación de la disfunción orgánica se recomienda utilizar la escala *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (**Tabla 2**), considerando una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previa. Una variación en la puntuación de $SOFA \geq 2$ refleja un riesgo de mortalidad intrahospitalaria global mayor del 10% en la población general. Para calcular el SOFA en un paciente se requiere que dispongamos de una analítica del paciente y a veces esto no es posible, sobre todo fuera de la UCI. Por este motivo se desarrolla una nueva escala, denominada *quick-SOFA (qSOFA)*, que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente medibles a pie de cama. Los criterios del qSOFA son:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13 . **1 punto.**

- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg. **1 punto.**
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm. **1 punto.**

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes, presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Por lo tanto, resultaría útil en la identificación de pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica(21).

Tabla 2 Escala SOFA

| CRITERIOS | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|------------|------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg) | >400 | ≤ 400 | ≤ 300 | $\leq 200^*$ | $\leq 100^*$ |
| Renal Creatinina (mg/dL) Diuresis (mL/día) | <1.2 | 1.2-1.9 | 2-3.4 | 3.5-4.9 ó <500 | >5 ó <200 |
| Hepático Bilirrubina (mg/dL) | <1.2 | 1.2-1.9 | 2-5.9 | 6-11.9 | >12 |
| Cardiovascular TAM (mm Hg) Drogas vasoactivas (mcg/kg/min) | ≥ 70 | <70 | DA ≤ 5 ó DBT | DA>5 ó NA/A<0.1 | DA>15 ó NA/A<0.1 |
| Coagulación Plaquetas ($10^3/mm^3$) | ≥ 150 | <10 | <100 | <50 | <20 |
| SNC Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |

PaO₂: Presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; * las puntuaciones 3 y 4 se aplican sólo si el paciente recibe soporte ventilatorio; TAM: Tensión arterial media; DA: Dopamina; NA/A: Noradrenalina /Adrenalina; DBT: Dobutamina; SNC: Sistema Nervioso Central.

Desaparece en estas nuevas definiciones el término sepsis grave al resultar redundante y en lo que respecta al shock séptico queda definido como *“aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del*

metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad, se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media (TAM) \geq 65 mmHg y por presentar un lactato sérico \geq 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia". Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40 %(22). Ha habido una marcada evolución en la comprensión de la patobiología molecular e inmunología de la sepsis. Anteriormente las manifestaciones hemodinámicas de la sepsis se relacionaban principalmente con una respuesta hiperinmune del huésped a un patógeno en particular, sin embargo, los estudios realizados sobre la base molecular de la sepsis han revelado que existe una interacción más compleja entre el agente infeccioso y el huésped que da lugar a manifestaciones heterogéneas en la sepsis(23).

En las bacteriemias el inicio de la sepsis se produce cuando un microorganismo desencadena la respuesta inmunitaria del huésped. En los microorganismos Gram-negativos, la endotoxina, formada por el lipopolisacárido (LPS) de la pared celular, desencadena la respuesta inflamatoria. En los microorganismos Gram-positivos no existen endotoxinas, su pared contiene peptidoglicanos y ácido lipoteicoico y además tienen la capacidad de producir exotoxinas, por lo que todos ellos son capaces de desencadenar la respuesta inmune; de forma similar ocurre con antígenos fúngicos.

La patogénesis de la sepsis incluye la liberación de diversos mediadores: antiinflamatorios, proinflamatorios y activación del sistema de coagulación(24). Cuando se produce una invasión bacteriana, el primer paso en la iniciación de

la respuesta del huésped frente al patógeno es la activación de las células inmunitarias innatas, constituidas principalmente por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células natural killer (NK). Esto ocurre a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que están presentes en los microorganismos y son esenciales para su supervivencia y patogenicidad, tales como endotoxinas, peptidoglicanos o β -glucanos que interactúan con receptores específicos en estas células, llamados receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRRs), los cuales se clasifican en cuatro categorías principales: Receptores de tipo Toll (TLR), receptores de tipo NOD (NLR), receptores de tipo RIG-I (RLR) y receptores de lectina tipo C (CLR). Otras fuentes de tal interacción pueden ser patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) o alarminas, que pueden ser material intracelular o moléculas liberadas tras el daño o la muerte de células del huésped, tales como adenosina trifosfato (ATP) o ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial. La activación de estos receptores produce una respuesta inmediata, dando lugar a la liberación de citoquinas proinflamatorias principalmente factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e IL-6. Éstas causan la activación y proliferación de leucocitos, activación del sistema del complemento (C3a y C5a), aumento de la adherencia de moléculas al endotelio y expresión de quimiocinas, producción de factor tisular e inducción de reactantes de fase aguda.

Se produce además una interrelación entre las vías inflamatorias y de la coagulación, activándose ambas de forma simultánea(25). El espectro de esta

interacción puede variar desde trombocitopenia leve a CID fulminante. La etiología de la disregulación de la coagulación es multifactorial. La hipercoagulabilidad parece estar causada por la liberación del factor tisular por las células endoteliales dañadas y en menor medida por monocitos y neutrófilos. Éste activa la cascada de la coagulación resultando en la producción de trombina, activación de plaquetas y formación de micro coágulos de fibrina, los cuales se depositan en los vasos sanguíneos. Además del efecto procoagulante descrito anteriormente, hay una disminución en el plasma de proteína C, proteína S y trombosmodulina lo que produce una disregulación en la cascada de la coagulación, con un exacerbado efecto procoagulante. Es conocido además el efecto antiinflamatorio de la proteína C a través de la inhibición de TNF- α , IL-1 e IL-6 y limitando la adhesión de los monocitos y neutrófilos al endotelio. Además de la hipercoagulabilidad existe una reducción de la fibrinólisis, al incrementarse los niveles de TNF- α e IL-1 β , se liberan activadores del plasminógeno tisular (t-PA) de las células endoteliales, en la sepsis este incremento se ve atenuado por la liberación sostenida del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Todo ello produce defectos de perfusión, hipoxia citopática y disfunción orgánica.

Curiosamente, la respuesta proinflamatoria inicial, es a menudo reemplazada por un estado prolongado de inmunosupresión. Está descrito una disminución en el número de células T (helper y citotóxicas), así como un descenso de liberación de citoquinas cruciales ante el estímulo infeccioso como la IL-6 y el TNF.

La sepsis es una situación complicada y dinámica con una respuesta inmune del huésped prolongada. Durante la misma se produce una respuesta proinflamatoria dirigida a eliminar los patógenos, ésta se combina con una respuesta antiinflamatoria cuyo objetivo es limitar la lesión tisular. Pero desafortunadamente un desbalance en las mismas puede conllevar tanto a un daño tisular y disfunción multiorgánica como a un sistema inmune incapaz de organizar una respuesta inmune efectiva ante un nuevo estímulo infeccioso(26). La perspectiva más amplia también hace hincapié en la significativa heterogeneidad biológica y clínica de los pacientes, en quienes la edad, la enfermedad y las lesiones concomitantes (incluida la cirugía), los medicamentos, el agente causal y la fuente de infección, así como los tratamientos influyen en esta respuesta inmune aumentando la complejidad.

3. EPIDEMIOLOGÍA

3.1 INCIDENCIA DE BACTERIEMIAS

Las infecciones bacteriémicas continúan siendo hoy en día una de las causas más frecuentes de ingreso en el hospital por una enfermedad infecciosa y son también una de las principales causas de mortalidad entre los pacientes hospitalizados, especialmente cuando evolucionan a situaciones de sepsis o shock séptico. Es indudable que un manejo correcto de la bacteriemia pasa por el adecuado conocimiento de su epidemiología.

La incidencia global de bacteriemia es muy difícil de evaluar, ya que los diferentes estudios han sido realizados con metodologías diversas e

incluyendo poblaciones y tipos de hospitales muy diferentes. No obstante, los estudios poblacionales realizados, aunque no son muy recientes, coinciden en que la incidencia global se ha incrementado en las últimas décadas. Algunos trabajos muestran un incremento anual en torno al 7-9% (27).

La incidencia de bacteriemia tradicionalmente se expresa como casos por mil ingresos. En el estudio de seguimiento de bacteriemias de Rodríguez-Créixems et al en un hospital terciario de referencia de Madrid durante un periodo de 22 años, la tasa de incidencia se incrementó de 16 episodios por 1000 ingresos en 1985 a 31.2 episodios por cada 1000 ingresos en 2006 (28). En un estudio multicéntrico llevado a cabo durante los años 2006-2007 en hospitales Andaluces la incidencia mínima estimada fue de más de 109 episodios por 100.000 habitantes-año, o de 14.7 episodios por cada 1000 ingresos (1); estas cifras son superiores en otros trabajos realizados, donde se alcanzan tasas de incidencia entre 166–189 episodios de bacteriemia por 100.000 personas-año (2).

Esta incidencia es mayor cuando nos centramos en los pacientes críticos, ingresados en UCIs, estos pacientes se encuentran especialmente predispuestos a la adquisición de una bacteriemia, que se producen aproximadamente en el 7% de todos los pacientes durante el primer mes de hospitalización en UCI (29). El estudio europeo de prevalencia de infección en UCI (EPIC II), llevado a cabo en 2007 mostró que aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados en UCI tenían una bacteriemia el día del estudio (30).

3.2 CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Tradicionalmente, las bacteriemias han sido clasificadas como **BC** y **BN**. Entendiendo por **BC** aquella que tiene su origen en la comunidad y se diagnostica dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, no mediando durante este tiempo ninguna actividad asistencial que pueda haberla producido. Y por **BN** aquella que ocurre tras 48 horas de hospitalización o poco después del alta y no está presente o en fase de incubación en el momento del ingreso.

Actualmente esta clasificación ha quedado anticuada ya que, de un tiempo a esta parte, se ha incrementado el número de procedimientos diagnósticos o terapéuticos que se realizan de forma ambulatoria (tratamiento en Hospitales de día, cirugía mayor ambulatoria, procedimientos diagnósticos invasivos ambulatorios), a lo anteriormente referido habría que añadir además, aquellos pacientes ingresados en residencias de ancianos y centros de larga estancia, así como aquellos que portan de forma ambulatoria dispositivos invasivos (catéteres venosos, sondas...etc). Esto ha producido un importante cambio en la epidemiología de las bacteriemias, por lo que, en este contexto, algunos autores han propuesto una nueva clasificación de las bacteriemias, adoptando el término **BACS** para referirse a aquellos pacientes con exposición reciente y significativa al contacto con la asistencia sanitaria y sus procedimientos y **BC** para referirse a aquellos pacientes sin esta exposición.

Friedman et al, fue el primero que propuso las BACS como una categoría diferente(10). Posteriormente otros autores han publicado trabajos que han reforzado esta clasificación(1,31,32). El aspecto más importante de esta nueva nomenclatura radica en que los factores predisponentes y agentes causales de las BACS son más similares a las BN que a los episodios de BC, por tanto, es un factor de vital importancia a la hora de la elección del tratamiento empírico, si estas consideraciones no son tenidas en cuenta, el tratamiento elegido puede ser inapropiado y asociarse a un incremento de la mortalidad, este fue el caso de un estudio realizado en Norteamérica por McDonald et al durante los años 2000-2001(33), aunque en un estudio multicéntrico más reciente realizado en nuestro país por Retamar et al. en 15 hospitales donde se evalúa la mortalidad y el tratamiento empírico en las BACS frente a las BC, no se confirman dichos resultados, encontrando en la serie analizada que presentar una BACS no fue predictor para recibir un tratamiento antibiótico inapropiado, ni para el aumento de mortalidad(34).

En la **Tabla 3** se muestran los criterios para definir un episodio de BC como BACS(1,10,31,32,34).

No obstante, hay autores que consideran que los **procedimientos invasivos recientes** en régimen ambulatorio tales como la instrumentación endoscópica o la cirugía mayor ambulatoria, también deberían estar incluidos entre los criterios mencionados(35).

Tabla 3 Criterios para definir bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.

| CRITERIOS |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización reciente. • Hemodiálisis. • Tratamiento ambulatorio intravenoso. • Cuidados domiciliarios por especialistas sanitarios. • Estancia en centros de cuidados sanitarios crónicos*. |

*Englobando las residencias sociosanitarias o de pacientes ancianos o con comorbilidades.

Según distintos trabajos publicados objetivamos que la incidencia de los distintos tipos de bacteriemia (BC, BN, BACS) oscilan según las series, con unos resultados globales de 18-61% para las BC, 24-37% para las BACS y 25-41% para las BN(1,10,31). Mención especial requieren los pacientes de cuidados intensivos, donde la incidencia de bacteriemias es elevada, en este subgrupo de pacientes hay pocos estudios que analicen por separado las bacteriemias comunitarias, en el estudio multicéntrico de Valles et al. llevado a cabo en 27 UCIs de España y Argentina, pone de manifiesto que, si bien en esta población de pacientes predominan las BC 47% y BN 35%, las BACS aunque con una incidencia menor, en torno al 18% también tienen una importante relevancia(32). Estas variaciones reflejan las importantes diferencias, aplicando las mismas definiciones dependiendo del tipo de centro hospitalario, población estudiada, sistema de cuidados sanitarios, subrayando la necesidad como ya han publicado otros autores, del análisis de poblaciones

concretas si queremos conocer la epidemiología e incidencia real de estas infecciones(36).

3.3 ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS

Como agentes causales de las bacteriemias podemos encontrar un amplio número de bacterias y en menor medida de hongos, aunque los microorganismos más prevalentes pueden resumirse en los siguientes: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, otros bacilos Gram-negativos no fermentadores (BGN-NF) y anaerobios. Los hongos, principalmente *Candida spp.* también pueden ocasionar infección del torrente sanguíneo.

Los microorganismos aislados en las bacteriemias varían en relación a diversos factores: ámbito de adquisición de la misma, edad, estado de inmunidad previa, comorbilidades, factores de riesgo del paciente, foco de origen y epidemiología local.

Hay que destacar que es difícil evaluar la epidemiología global de las bacteriemias, ya que hasta la fecha la mayoría de los estudios realizados tanto en UCI como en planta de hospitalización han sido realizados con diferentes metodologías e incluyendo poblaciones de pacientes y tipos de hospitales diferentes.

Clásicamente, desde los años 80 en adelante las bacterias Gram-positivas han predominado en el grupo de bacteriemias nosocomiales, principalmente en relación al incremento de procedimientos invasivos, catéteres, etc. No obstante, recientemente hay varios trabajos publicados donde los bacilos Gram-negativos (BGN) ocasionan un número similar o superior de casos(1,28,37).

En los últimos años se ha objetivado un incremento significativo en la incidencia de microorganismos multiresistentes (MMR). Entre los más importantes se encuentran *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a glicopéptidos y BGN productores de β -lactamasas tales como β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), β -lactamasas tipo Amp-C o carbapenemasas.

Aunque más del 50% de bacteriemias se diagnostican fuera de la UCI, en plantas de hospitalización, la etiología de estas ha sido menos investigada. De 24179 bacteriemias diagnosticadas en 49 hospitales de EEUU durante un periodo de siete años, 9088 episodios (37.6%) se diagnosticaron en planta de hospitalización. Más del 60% de los casos fueron ocasionadas por microorganismos Gram-positivos tales como, SCN (27.1%), *S. aureus* (27%) y enterococos (9.9%)(38). Este predominio de Gram-positivos ha sido confirmado en varios estudios de diversas áreas geográficas, aunque como se ha citado recientemente se han publicado varios estudios tanto en EEUU como Europa, donde se evidencia un incremento de BGN igualándose incluso la prevalencia (1,28,37). Este cambio etiológico es de una gran relevancia, sobre

todo en países endémicos para Gram-negativos MR, los cuales son resistentes a la mayoría de antibacterianos disponibles en el momento actual(39,40). Con respecto a estas bacteriemias diagnosticadas en planta de hospitalización, Corcione et al. publicaron los resultados de un estudio multicéntrico realizado en el noroeste de Italia, observando que *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa se aisló en la misma proporción en UCI y plantas de hospitalización como agente responsable de bacteriemias(41). En consonancia con lo anterior, se han publicado posteriormente otros estudios donde se informa de un incremento preocupante de incidencia de MMR en plantas de hospitalización principalmente médicas(42,43). Además del cambio en la etiología respecto a las bacterias, también estamos asistiendo en los últimos años a un incremento de bacteriemias ocasionadas por hongos, principalmente *Candida* spp. en pacientes ingresados en plantas de hospitalización(44) sobre todo en BACS. Basetti et al. encuentran en un estudio multicéntrico realizado en cinco hospitales universitarios de España e Italia, que 448 de 995 pacientes con candidemias (46%) fueron ingresados en plantas de hospitalización (44). Un aumento de la incidencia de candidemias diagnosticadas en planta es esperable debido al incremento de la población con factores de riesgo tales como edad avanzada, inmunosupresión, tumores sólidos y portadores de dispositivos invasivos ingresados en plantas de hospitalización.

En el subgrupo de pacientes ingresados en UCI predominan los gérmenes Gram-positivos como origen de la bacteriemia de forma global(5,29,45), si analizamos los datos del año 2018 publicados por el grupo de estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial (ENVIN)(46), en España predominan los SCN como origen de las bacteriemias; sin embargo, en otras áreas geográficas como Francia y Canadá predominan los *S. aureus*(5,29). *Candida spp.* también presenta un papel importante en las bacteriemias diagnosticadas en los pacientes de UCI, con una incidencia que oscila entre el 8-15% en distintos trabajos analizados(4,47).Teniendo además la mayor mortalidad global cuando se comparan con las bacteriemias ocasionadas por otros microorganismos(48). No obstante, en los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la incidencia de Gram-negativos, sobre todo cuando hablamos de BACS o BN, esto fue puesto de manifiesto por Tabah et al(47) en el estudio EUROBACT, estudio multicéntrico realizado en 162 UCIs de 24 países donde analizaron los episodios de BN tratadas en UCI, los autores encontraron que entre los microorganismos aislados, el 57.6% fueron Gram-negativos y el 33.4% Gram-positivos, además encontraron una elevada incidencia de MMR 50.7% y 22% de gérmenes con resistencia extendida (XDR). Como se describe en el anterior estudio, en los últimos años y al igual que ocurre en las plantas de hospitalización la proporción de microorganismos con resistencia a los antimicrobianos ha ido aumentando en las UCIs. Esta elevada tasa de MMR no es exclusiva para los microorganismos Gram-negativos, la incidencia de SAMR es alarmante, variando la misma entre 0 al

64%, en general las tasas más elevadas de resistencias se encuentran en determinadas áreas geográficas del sur de Europa principalmente Grecia, Italia y Portugal. En el entorno de la UCI esta elevada incidencia es más que preocupante, informando el estudio EUROBACT(47) de tasas de resistencia a la meticilina en hasta el 50% de las cepas de *S. aureus*. Otro problema emergente es la resistencia al fluconazol en *Candida spp.* con tasas de resistencia que varían entre el (39%) en Dinamarca, las más elevadas, y las más bajas encontradas en la República de Corea (0.9%)(49). Para *Candida albicans* que es responsable de la mayoría de candidemias, la resistencia al fluconazol según estudios recientes, está descrita en torno a un 5%, incrementándose éstas en caso de especies de *Candida* no *albicans*, según el estudio SENTRY se observó resistencia al fluconazol en el 6,8% de las cepas de la UCI, y 4,3% de las cepas de *C. parapsilosis* no pertenecientes a la UCI, mientras que las resistencias para *C. glabrata* y *C. tropicalis* para pacientes de UCI y no de UCI fueron de 5.9%/ 6.3% y 4.9%/2.2% respectivamente(44,50).

4. FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIAS

Hay múltiples factores de riesgo que favorecen la adquisición de una bacteriemia unos de índole intrínseca correspondientes al huésped y otros, extrínsecos o ambientales.

Entre los factores de riesgo intrínsecos del propio paciente algunas comorbilidades frecuentes y sus complicaciones per se, predisponen a la adquisición de bacteriemia. Está bien establecido que defectos en el

funcionamiento de los leucocitos afectan a las defensas del huésped en pacientes diabéticos. Si además estos pacientes presentan importante afectación vascular periférica presentan alto riesgo de desarrollo de úlceras y posterior infección(51,52). Algo similar ocurre en los pacientes con cirrosis, esta mayor predisposición está asociada a que la insuficiencia hepática grave, se asocia con un aumento de la permeabilidad intestinal y reducción de la expresión de péptidos antimicrobianos, lo que favorece la translocación bacteriana desde la luz intestinal hasta el torrente sanguíneo(53,54). Además también presentan un mayor riesgo aquellos pacientes con neoplasias o enfermedades inmunológicas tanto por alteraciones inherentes en la respuesta innata y adaptativa a la infección, como por la frecuente administración de inmunosupresores y citotóxicos dirigidos a la enfermedad subyacente(55,56), siendo este riesgo aún mayor en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas(57). También se incluyen entre estos grupos, los pacientes con insuficiencia renal crónica en programas de hemodiálisis, los síndromes asociados a inmunodeficiencias y situaciones que se asocian a una pérdida de integridad de la barrera cutánea, como pueden ser las quemaduras graves, úlceras de decúbito, etc.

Dentro de los factores de riesgo extrínseco adquieren una relevancia especial los dispositivos invasivos para tratamiento o para monitorización, como los catéteres vasculares, sondas uretrales, drenajes percutáneos o quirúrgicos, aunque su uso cada vez es más generalizado, los pacientes más expuestos a estos son los pacientes de UCI, los cuales además presentan mayor

susceptibilidad al desarrollo de infecciones por sus características intrínsecas: gravedad de la enfermedad, disrupción de barreras anatómicas, deterioro de la respuesta inmune(58,59).

Tabla 4 Factores de riesgo para bacteriemias por MMR.

FACTORES DE RIESGO

- **Brotos locales de MMR o epidemiología local (alto riesgo si son resistentes > 20% de los aislamientos)**
- **Colonización previa por MMR.**
- **Exposición en los 30 días previos a antibióticos de amplio espectro (especialmente quinolonas, cefalosporinas de 3ª generación y/o carbapenems)**
- **Ingreso en UCI**
- **Ventilación mecánica**
- **Dispositivos invasivos (catéter venoso central (CVC), otros catéteres vasculares, sonda uretral)**
- **Cuidados sanitarios o infección nosocomial previa.**
- **Gravedad de las comorbilidades (Índice de Charlson ≥ 3)**
- **Neutropenia (< 500 PMN/mm³)**

Actualmente debido al incremento en la incidencia de MMR implicados en la etiología de las bacteriemias, hay muchos estudios que han tratado de establecer qué factores de riesgo están asociados a la adquisición de éstos. Éstos varían ligeramente entre unos estudios y otros, pero la mayoría de los implicados se resumen en la **Tabla 4** (1,60–62).

5. DIAGNÓSTICO

Cuando nos enfrentamos a un paciente séptico, la probabilidad de que el origen sea una bacteriemia depende intrínsecamente de las comorbilidades del paciente, factores de riesgo extrínseco de infección, datos clínicos y gravedad del cuadro. El diagnóstico de certeza se basa en la positividad de uno o más hemocultivos, para poder establecer de forma fiable el papel patógeno de microorganismos que son contaminantes habituales (SCN, especies de *Corynebacterium*, etc) el aislamiento debe realizarse al menos en dos hemocultivos. Varios estudios de cohorte, han utilizado análisis multivariantes para intentar identificar predictores de bacteriemia en distintos contextos clínicos(63,64). Los modelos obtenidos en estos estudios son raramente utilizados en la práctica clínica, sin embargo, si han mostrado su utilidad para identificar variables a tener en cuenta ante una sospecha de bacteriemia. En un estudio multicéntrico, el uso de sistemas informáticos que apoyan la toma de decisiones fue útil para identificar subgrupos de pacientes de muy bajo riesgo y muy alto riesgo (<2.5% y >25%) de bacteriemia(65). Teniendo en cuenta que los hemocultivos proporcionan información muy útil a la hora del diagnóstico, decisiones terapéuticas y epidemiología parece razonable promover la toma de hemocultivos ante la sospecha clínica de una bacteriemia. Rodríguez-Baño et al, en un artículo de revisión nos muestran una serie de pacientes y circunstancias en las que sería obligado la realización de un hemocultivo ante un cuadro séptico(12):

- Pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con un nuevo episodio febril.
- Pacientes con neutropenia y/o inmunosupresión grave (enfermos transplantados, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con <200 CD4/ μ l, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, neoplasias sólidas o hematológicas, asplenia o hipoesplenia anatómica o funcional).
- Todos los casos de sepsis que requieren ingreso hospitalario, especialmente los que presentan disfunción orgánica o shock séptico.
- Sospecha de endocarditis infecciosa, fiebre tifoidea o brucelosis.
- Pacientes con un CVC que comienzan con fiebre o sospecha de infección de un dispositivo vascular.
- En la mayoría de pacientes con neumonía comunitaria que requieren ingreso hospitalario.

Aun así, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de bacteriemias puede plantear dificultades en determinadas circunstancias, los pacientes ancianos en muchas ocasiones presentan sintomatología inespecífica que puede ser confundida con sintomatología propia de las comorbilidades subyacentes, y la fiebre puede estar ausente o atenuada en más de un tercio de estos pacientes. Esto posiblemente esté en relación con cambios producidos por la edad tanto en la respuesta de la temperatura como en la respuesta biológica a la infección(66). Actualmente además, un número no despreciable de estos

pacientes reciben tratamientos crónicos para enfermedades inflamatorias sistémicas y tumores, con corticoides e inmunosupresores los cuales tienen la capacidad de atenuar la respuesta inflamatoria a la infección, por lo que se podría manifestar con una sintomatología clínica más larvada, además las enfermedades sistémicas y otras comorbilidades como neoplasias, insuficiencia respiratoria crónica, etc pueden presentar síntomas propios de una infección, todo esto por tanto podría conllevar un retraso en el diagnóstico y por tanto en la administración de un tratamiento adecuado(67). A esto hay que añadirle que la rentabilidad de los hemocultivos en pacientes adultos oscila entre el 2%-20%(68).

De todo lo anteriormente expuesto se deduce, que los avances en el diagnóstico pueden tener un gran impacto en muchos factores relacionados con las bacteriemias, incluidas la sensibilidad del procedimiento, el tiempo de respuesta desde la extracción de la muestra hasta su positividad, identificación de patógenos y patrón de susceptibilidad a antibióticos. Acelerar todo este proceso resulta esencial para los clínicos porque potencialmente acorta el tratamiento empírico y permite tratamientos dirigidos más tempranos.

El estándar de cuidados ante la sospecha de un cuadro séptico pasa por la extracción de hemocultivos, administración de tratamiento empírico y tratamiento de la sepsis según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign* (69).

El hemocultivo continúa siendo el “gold standard” en el diagnóstico de las bacteriemias, aunque deben ser tenidas en cuenta sus limitaciones cuando se

interpretan los resultados. La sensibilidad de los hemocultivos depende de múltiples factores entre ellos, las características del paciente, el microorganismo causal, el volumen y lugar de dónde se extrae la sangre, el número de cultivos realizados, el tipo de infección subyacente, la técnica de procesamiento del hemocultivo positivo. Los hemocultivos presentan una baja sensibilidad para algunas bacterias de difícil crecimiento (*fastidious*) y hongos filamentosos, la sensibilidad también disminuye con la exposición previa a antibióticos. La especificidad de los mismos se ve afectada por la contaminación por la flora cutánea(8,9,70–72).

El procesamiento de los hemocultivos positivos se inicia con la tinción de Gram que permite emitir un informe preliminar, muy útil, ya que generalmente suele ser la primera información que recibe el clínico, de hecho, se ha mostrado en varios estudios, que la tinción de Gram tiene un impacto mucho mayor sobre la elección del antibiótico que el resultado definitivo del hemocultivo(73,74). Posteriormente se procede al subcultivo de la sangre en medios sólidos para obtener colonias aisladas. Con los actuales sistemas de monitorización continua de hemocultivos, la mayoría resultan positivos en las primeras 24-48 horas de incubación; sin embargo se recomienda un protocolo de incubación de cinco días antes de descartar el hemocultivo como negativo (75,76).

Aunque el hemocultivo continúa siendo el patrón diagnóstico de referencia estos cuentan con algunas limitaciones, requieren mucho tiempo de trabajo y son relativamente lentos en cuanto a la obtención de resultados. A esto se suma que sólo detectan microorganismos viables y muestran una baja

sensibilidad en determinados microorganismos de crecimiento lento, intracelular o cultivo difícil. Además, la tasa de positividad general puede ser tan baja como 30-40% a pesar de la correcta implementación de los procedimientos en la recogida de muestras.

En los últimos años el empleo de diversas tecnologías como la espectrometría de masas (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight, MALDI-TOF), la hibridación del ADN, los microarrays o las reacciones de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiples han disminuido de forma considerable el tiempo necesario para la identificación de los microorganismos y la detección de genes de resistencia a partir de los hemocultivos positivos.

Sin embargo, al igual que los hemocultivos convencionales, las nuevas técnicas de diagnóstico también poseen sus limitaciones, entre ellas los falsos positivos causados por la persistencia en la circulación sanguínea de ADN procedente de microorganismos muertos o la interferencia en la determinación por la existencia de gran cantidad de ADN humano, así como ADN potencialmente contaminante. El segundo inconveniente es el bajo número de microorganismos circulantes en la sangre en un episodio de bacteriemia y que en algunos casos puede ser inferior a 10 UFC/ml, lo cual puede favorecer la existencia de falsos negativos.

Actualmente existen dos grupos de técnicas: el primero está formado por aquellas que se aplican sobre frascos de hemocultivos positivos, con objeto de ofrecer información de forma más rápida que los métodos tradicionales basados en el cultivo. Estas técnicas están cada vez más extendidas por su

gran utilidad en la práctica clínica habitual y su gran correlación con los métodos clásicos. Un segundo grupo de técnicas está formado por aquellas que se aplican directamente a partir de la sangre del paciente, con objeto de ofrecer información aún más precoz. Estas técnicas están mucho menos validadas y por tanto se utilizan mucho menos en la práctica clínica habitual. Realizamos un breve repaso por las más utilizadas en la actualidad.

5.1 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS SOBRE HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

Estas técnicas se aplican directamente a frascos de hemocultivos positivos y son complementarias de los métodos clásicos de identificación, pero permiten ofrecer una información más rápida a la aportada por los métodos fenotípicos clásicos. Muchas de estas técnicas ofrecen además información sobre la sensibilidad del microorganismo implicado(75,77,78). **Tabla 5.**

5.1.1 TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN

Entre los sistemas que sólo detectan la presencia de determinados microorganismos, los que tienen más utilidad clínica son:

- AccuProbe: utiliza sondas para detectar la presencia de *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus* de los grupos A y B. Sensibilidad y especificidad superiores al 97% excepto para *S. aureus*, cuya especificidad es del 80,8% y sensibilidad, del 99,8%(79).

- La bacteriemia por *S. aureus* es una entidad grave con una importante mortalidad y un elevado riesgo de complicaciones. La detección precoz de estos microorganismos y al mismo tiempo su resistencia o sensibilidad a la oxacilina se puede llevar a cabo en aproximadamente una hora mediante diversas técnicas de PCR rápidas como GeneXpert MRSA/SA BC o GenomERA MRSA/SA. También está disponible el sistema GenomERA para la detección de *S. pneumoniae*. Los valores de sensibilidad y especificidad de ambas metodologías son elevados (>95%) y su automatización facilita su empleo(80). La plataforma GeneXpert dispone también del sistema Carba-R que detecta también en una hora, genes que codifican carbapenemasas (KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48) aunque no está optimizado aún para su uso en hemocultivos.
- Otros sistemas, como BD GeneOhm MRSA o BD Max MRSA, también han demostrado ser útiles, pero requieren más tiempo para su realización: 120-140 min.
- En los últimos años se han desarrollado métodos moleculares basados en el empleo de PCR múltiples. El sistema FilmArray en una hora, es capaz de detectar 11 especies y 15 géneros de bacterias grampositivas y gramnegativas y 5 especies de levaduras. Además, detecta los genes de resistencia *mecA*, *vanA/B* y *blaKPC*. La sensibilidad para detectar estos microorganismos es >90% y del 100% para detectar genes de resistencia(81).

5.1.2 TÉCNICAS DE HIBRIDACIÓN IN SITU

La hibridación in situ por fluorescencia (FISH), comprende la unión específica de sondas de ácido nucleico fluorescente en secuencias de ADN de patógenos completos. Presenta la limitación de que sólo pueden detectar la presencia de pocas especies de microorganismos ya que hacen falta sondas específicas de cada uno. La más utilizada es la técnica denominada PNA-FISH (Pathogen-Specific Methods Peptide nucleic acid). Están disponibles sondas para *S. aureus* y SCN, *E. faecalis*, otros *Enterococcus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. También detecta la presencia de levaduras, de las especies *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. El resultado se obtiene en menos de 3 horas(82). Desde el año 2013 está disponible una versión más rápida de esta metodología denominada Quick-FISH que reduce el tiempo a unos 30 minutos(83). La sensibilidad y especificidad de ambas técnicas oscilan entre el 97-100% y el 90-100% respectivamente(82,83). La compañía Accelerate Diagnostics INC (EE. UU.) ha desarrollado un sistema automatizado (ACCELERATE) que emplea la tecnología FISH para identificar el microorganismo aislado en el hemocultivo positivo en 90 minutos aproximadamente y mediante la monitorización del crecimiento bacteriano en presencia de diferentes concentraciones de antibiótico puede ofrecer resultados sobre la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo en aproximadamente 7 horas(84).

5.1.3 ESPECTROMETRÍA DE MASAS, MALDI-TOF

Su aplicación ha supuesto un gran avance en muchos ámbitos de la Microbiología Clínica debido a su rapidez y fiabilidad para identificar microorganismos, permite la identificación de microorganismos mediante el análisis de proteínas, principalmente ribosómicas, a través de la creación de un espectro de masas que es específico para cada especie. Un microorganismo dado presentará siempre una serie de picos característicos en el espectro, y esto permite la creación de bases de datos con los espectros de masas que presentan los distintos microorganismos. El espectro obtenido para un determinado microorganismo se compara automáticamente con la base de datos, y el resultado se emite junto a un puntaje o *score*. Para la aplicación del MALDI-TOF es necesaria la presencia de entre 10^7 y 10^8 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en el medio de cultivo. Este es uno de los escenarios más complicados desde el punto de vista técnico, ya que debemos tener en cuenta que, a diferencia de lo que sucede cuando se realiza la prueba sobre bacterias aisladas en medios de cultivo sólidos, la aplicación del MALDI-TOF en el caso del hemocultivo positivo se realiza sobre muestras con baja carga bacteriana y alteración de los espectros proteicos bacterianos por interferencias con el medio por la presencia de proteínas humanas, células, etc. Esto obliga a realizar procedimientos encaminados a concentrar las bacterias, generalmente mediante centrifugación(85). Otra limitación del procedimiento es la posible presencia de patógenos no incluidos en la base de datos.

Los principales sistemas disponibles en el mercado son, Microflex LT Biotyper (Bruker Daltonics) y VITEK MS IVD (BioMérieux), estudios comparativos de estos dos sistemas, muestran que ambos logran identificar los patógenos asociados a infecciones monomicrobianas en más del 90% de los casos(86). Un punto a tener en cuenta es el hecho de que la fiabilidad diagnóstica de la técnica varía según el microorganismo. Así, la identificación de cocos Gram-positivos es la más controvertida, con resultados muy discrepantes tanto en sensibilidad como en especificidad en función de los procedimientos empleados y en los criterios establecidos para considerar una identificación como correcta. En el estudio realizado por Prod'homme et al., se obtuvo una identificación correcta, en el 78.7% de las muestras de hemocultivos. Entre las muestras que no dieron una identificación fiable, el 81% fueron de bacterias Gram-positivas, incluyendo principalmente estreptococos y SCN(87).

De la misma forma, es muy útil para identificar levaduras directamente en el hemocultivo y particularmente lo es también en la identificación de microorganismos de cultivo difícil o lento. Ahora bien, debemos tener en cuenta que presenta muchas limitaciones en la identificación de bacteriemias polimicrobianas, ya que la existencia de diferentes microorganismos puede generar un espectro proteico aberrante, como resultado de la mezcla de varios perfiles, o directamente ignorarse el microorganismo que esté en una proporción menor(88).

Esta técnica cuenta con algunas limitaciones entre las que se encuentran: no existe un único protocolo establecido y validado sobre el modo de procesar

Tabla 5 Sistemas comerciales disponibles para la detección de bacteriemia y funguemia sobre hemocultivos.

| TÉCNICA | BACTERIAS | HONGOS | SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS | TIEMPO |
|--|---|--|--|---|
| AccuProbe | <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. grupos A y B | NO | NO | 30 min |
| GenomERA <i>S. pneumoniae</i> | <i>S. pneumoniae</i> | NO | NO | Minutos |
| GenomERA <i>S. aureus</i> | <i>S. aureus</i> | NO | Resistencia a metilina | Minutos |
| GeneXpert | <i>S. aureus</i> | NO | mecA Carbapenemasas (KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48) | 1 hora |
| BD GeneOhm SAMR | <i>S. aureus</i> | NO | Resistencia a metilina | 2.5 horas |
| BD MAX StaphS R Assay | <i>S. aureus</i> | NO | Resistencia a metilina | 2 horas |
| FilmArray | 11 especies y 15 géneros de bacterias Gram-positivas y Gram- negativas | 5 especies de levaduras | mecA, vanA/B y blaKPC | 1 hora |
| PNA-FISH | <i>S. aureus</i> SCN <i>E. faecalis</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> | <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> | NO | Minutos |
| Quick-FISH | <i>S. aureus</i> SCN | NO | NO | 30 min |
| ACCELERATE | 10 especies y 6 géneros bacterianos | NO | Múltiples antibióticos | Identificación: 90 min Antibiograma: 7 horas |
| MALDI-TOF | La mayoría de interés clínico | Levaduras Hongos filamentosos | Todavía en fase de validación | Minutos |

las muestras y de concentrar las bacterias para su análisis, la identificación del microorganismo se limita a aquellos patógenos que se encuentren incluidos en la base de datos, (en las nuevas versiones se va mejorando el análisis

bioinformático de los espectros proteicos y por tanto se amplía su cobertura) además, es una técnica enfocada a la identificación ya que aunque se está empezando a emplear en el estudio de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos, actualmente los procedimientos no están suficientemente validados para su aplicación sistemática.

5.2 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS APLICADAS SOBRE SANGRE.

La detección de microorganismos mediante métodos moleculares directamente en la sangre del paciente, sin necesidad de incubación previa, tiene el interés de acelerar la identificación tanto del microorganismo como de algunos genes asociados a resistencia al no requerir el cultivo. Otra de las ventajas de estas técnicas además de la rapidez, es que son de gran ayuda cuando se trata de microorganismos no cultivables o de difícil crecimiento o cuando la toma de muestra se realiza una vez iniciado el tratamiento antibiótico.

No obstante, la utilización de estos métodos moleculares puede plantear varios problemas: la baja carga de microorganismos en sangre (hasta 1-10 bacterias/ml de sangre), la variedad de microorganismos que puede causar una bacteriemia y la presencia de inhibidores en las muestras de sangre, hay que tener en cuenta que la sangre posee una gran cantidad de ADN humano respecto al bacteriano y puede presentar sustancias inhibidoras tales como inmunoglobulinas, hemoglobina, heparina etc. Estas limitaciones condicionan

que, en caso de resultados negativos, no se pueda descartar la infección. A continuación, se exponen las principales técnicas moleculares en la actualidad(75,78,89,90). **Tabla 6.**

5.2.1 LIGHTCYCLER SEPTIFAST

Fue uno de los primeros sistemas comercializados. Es un sistema basado en la amplificación por PCR a tiempo real del ADN ribosomal de bacterias y hongos. Permite detectar e identificar directamente a partir de la sangre 25 agentes patógenos tanto Gram-positivas como Gram-negativas. También detecta 5 especies de *Candida* y *Aspergillus fumigatus*. Es capaz de detectar el gen *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina. Chang et al. realizaron una revisión sistemática de estudios publicados y realizaron un metaanálisis que evaluó un total de 6012 pacientes. Si se analizan sólo las bacteriemias, la sensibilidad fue del 80% y la especificidad del 95%, para las fungemias los resultados fueron del 61 y del 95% respectivamente(91).

5.2.2 MAGICPLEX SEPSIS REAL TIME

Sistema automatizado de PCR en varios pasos, asocia la PCR convencional con la PCR en tiempo real. Permite identificar más de 90 microorganismos a nivel de género, incluyendo 25 microorganismos a nivel de especie (19 bacterias y 6 hongos) y 3 genes determinantes de resistencia (*vanA*, *vanB* y *mecA*). Su principal limitación es el bajo número de patógenos identificados a nivel de especie. De hecho, los estudios publicados hasta ahora informan una sensibilidad que oscila entre el 37% y el 65% y una especificidad que oscila entre el 77% y el 92%(92,93).

5.2.3 SISTEMA VYOO

Se trata de una técnica basada en PCR múltiple que detecta 34 especies bacterianas y 7 especies de hongos. La identificación se realiza mediante tecnología de microarrays. Los genes de resistencia determinados son: *mecA*, *vanA*, *vanB*, así como genes de BLEE del tipo SHV y CTX-M. En un estudio observacional(94) se comparó el rendimiento del sistema VYOO con la práctica de hemocultivos convencionales, la sensibilidad global del método fue del 60% y la especificidad del 75% según los resultados obtenidos.

Tabla 6 Sistemas comerciales disponibles para la detección de bacteriemia y funguemia sobre la sangre del paciente.

| TÉCNICA | BACTERIAS | HONGOS | SENSIBILIDAD A ANTIMICORBIANOS | TIEMPO |
|---|---|---|--|------------|
| Light Cycler Septifast Test MGRADE | 25 especies | <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>A. fumigatus</i> | <i>mecA</i> en prueba adicional | 6 horas |
| MagicPlex Sepsis | 90 bacterias a nivel género 19 a nivel especie | 6 especies | <i>mecA</i> , <i>vanA</i> y <i>vanB</i> | 6 horas |
| VYOO | 34 especies | 7 especies | <i>mecA</i> , <i>vanA</i> , <i>vanB</i> <i>blaSHV</i> y <i>blaCTX-MBLEE</i> (SHV, CTX-M) | 7 horas |
| Septitest | La mayoría de interés clínico | Muchas especies | NO | 8-12 horas |
| PLEX-ID IRIDICA | 780 especies | Muchas especies | <i>mecA</i> , <i>vanA</i> , <i>vanB</i> Carbapenemasa KPC | 7 horas |
| T2-MR | En desarrollo | <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> | NO | 3-5 horas |

5.2.4 SEPSITEST

Según el fabricante permite la detección de más de 345 especies bacterianas y fúngicas diferentes. Es un método laborioso, que requiere experiencia y

laboratorios de biología molecular. En un estudio multicéntrico(95) se evaluó esta prueba en 187 pacientes (382 muestras) con diversas patologías (pacientes neutropénicos con fiebre, pacientes sépticos, SIRS). Si se comparan los resultados con los hemocultivos positivos la sensibilidad fue del 87% y la especificidad, del 86%. No detecta marcadores de resistencia.

5.2.5 SISTEMA PCR/ESI-MS (PLEX-ID)

Utiliza PCR multiplex de espectro extendido asociada a un sistema de espectrometría de masas permitiendo identificar en menos de 7 horas 780 especies de microorganismos y es capaz de informar sobre la presencia de 4 genes de resistencia *mecA*, *vanA*, *vanB* y *bla_{KPC}*. Tiene la capacidad de detectar bacteriemias polimicrobianas y se puede aplicar en otras muestras diferentes de la sangre como líquidos estériles y muestras respiratorias, ampliando el número de microorganismos identificados a casi 1000 entre bacterias, hongos y virus, lo cual supone una clara ventaja frente a otros métodos. En los trabajos publicados hasta la actualidad, se han publicado cifras de sensibilidad de la técnica en torno a un 80% pero con especificidades muy variables (69% frente al 94%)(92,93).

5.2.6 SISTEMA T2MR

Es un nuevo sistema sustentado en una nanotecnología basada en la resonancia magnética que permite detectar especies de *Candida* de forma directa en una muestra de sangre del paciente. Tiene la capacidad de detectar una amplia variedad de dianas, como ADN y proteínas que tienen utilidad en inmunodiagnóstico. Permite identificar las 5 especies de *Candida* más

frecuentes. En lo referente a la utilidad de este método se han publicado sobre todo estudios de validación de laboratorio, comparando muestras preparadas con los resultados de los hemocultivos, lo más importante de esta prueba es, además de su facilidad de realización, el alto valor predictivo negativo que puede tener y que permitiría, si se demuestra en los estudios en curso, la retirada de tratamiento antifúngico. En el estudio de Mylonakis et al. la sensibilidad y la especificidad global fueron del 99.4% y 91.1% con un valor predictivo negativo entre el 99,5 y el 99% para una población de estudio con una prevalencia de candidemia entre un 5 y un 10%, respectivamente (96,97).

6. PRONÓSTICO

La bacteriemia está asociada con una morbilidad y mortalidad considerables sobre todo en aquellos casos asociada a shock séptico y disfunción orgánica. Las complicaciones pueden estar relacionadas con el foco de origen de la infección, con la propagación a otros focos a través de una diseminación hematológica, con fenómenos vasculares o inmunomediados o con el desarrollo de un síndrome de disfunción orgánica. La mortalidad global hospitalaria oscila entre el 12-24% según varios estudios publicados(1,10,31–33), pero estas cifras pueden variar en distintos subgrupos de pacientes, en concreto hay estudios recientes que muestran una mortalidad global en torno al 35% en el subgrupo de pacientes críticos(4,45,98).

Hay determinadas variables que influyen en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia:

- Características intrínsecas del paciente (edad, inmunosupresión, tratamientos previos, enfermedades crónicas subyacentes, gravedad de presentación de la enfermedad aguda). Hay estudios que muestran que determinadas enfermedades crónicas como la enfermedad hepática o la inmunosupresión son predictores independientes de mortalidad(4,99).
- Origen de la infección (bacteriemias relacionadas con catéter, de foco biliar o urinario, se asocian habitualmente con una tasa de mortalidad más baja que las relacionadas con neumonía o peritonitis)(29,62).
- Microorganismo (virulencia y perfil de resistencia a antimicrobianos). En un estudio llevado a cabo por Garrouste-Orgeas et al., la odds ratio (OR) ajustada para mortalidad de bacteriemias adquiridas en UCI variaba considerablemente en relación a la etiología de la infección siendo mínima y no significativa para SCN, alrededor de 2 para otros cocos Gram-positivos, 6 para BGN y 9 para candidemias(29). Aunque los microorganismos responsables de las bacteriemias poseen factores de virulencia que están relacionados directamente con el pronóstico, en concreto en el subgrupo de pacientes de UCI es difícil demostrar dicha relación(100,101).
- Respuesta sistémica a la infección (sepsis, shock séptico, disfunción multiorgánica)(102,103).
- Origen de la infección, en el estudio EUROBACT donde se analizaron 1156 pacientes con BN ingresados en 165 UCIs de 24 países, la

mortalidad global a los 28 días fue del 36%(47). Kollef et al tras realizar un estudio retrospectivo en siete hospitales de USA, encontraron que los pacientes con BACS presentaban mayor gravedad y estancia hospitalaria, en un modelo multivariante el riesgo de mortalidad en el hospital fue 3 veces más elevado para BACS comparado con BC (OR ajustada 3.13, IC 95% 1.75-5.50, $p<0.001$)(62). En un estudio multicéntrico llevado a cabo en hospitales terciarios y comarcales de Andalucía, Rodríguez-Baño et al, encontraron una tendencia a una mortalidad más elevada en BACS y BN, respecto a las comunitarias aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística(1).

- Aunque todos los factores enumerados anteriormente son determinantes en el pronóstico de las bacteriemias, los factores modificables más importantes están en relación con el tratamiento. El control del foco resulta esencial en el tratamiento de las bacteriemias y estudios recientes muestran que está independientemente relacionado con el resultado(104,105). Otro aspecto fundamental es el tratamiento antibiótico precoz y adecuado de la bacteriemia. En una gran cohorte de pacientes sépticos, Kumar et al. encontraron que el tratamiento inadecuado en un plazo de 6 horas después de la aparición de la hipotensión se asoció con un aumento de más de cinco veces el riesgo de muerte en caso de shock séptico y más de nueve veces si el shock séptico estaba relacionado con una bacteriemia(106). En este sentido igualmente se han publicado otros estudios donde se muestra que la

adecuada elección del tratamiento antibiótico empírico tiene impacto directo sobre la mortalidad(6,7). Sin embargo, existe cierta controversia que rodea la influencia de la terapia temprana en la supervivencia, publicándose en los últimos años varios estudios con conclusiones menos obvias acerca de la influencia del tratamiento antibiótico adecuado sobre la mortalidad. Valles et al.(98) definieron antibiótico adecuado como aquel administrado 24 h tras la disponibilidad de los resultados de los hemocultivos y no encontraron ninguna influencia sobre la mortalidad. Corona et al.(99) investigaron el tiempo transcurrido entre el momento del primer resultado positivo del hemocultivo y el primer día en que el tratamiento antibiótico fue efectivo contra el microorganismo aislado. La OR ajustada para mortalidad fue de 1,34 y 1,75 respectivamente a 1 y 2 días (no significativo) y 0,97 después de 3 días, lo que indica una ausencia de efecto sobre la mortalidad. Resultados muy similares se encontraron en el estudio EUROBACT. Aunque los pacientes que nunca recibieron tratamiento adecuado fallecieron [OR ajustada 1,56; IC 95%. 1.04-2.35, P=0.03], un tratamiento adecuado precoz (<1 día después del primer hemocultivo positivo) no se asoció con una disminución en el riesgo de muerte en comparación con menos de 2 días y menos de 5 días(104). Una posible explicación podría ser que estos resultados podrían estar influenciados por las diversas definiciones empleadas para tratamiento antibiótico adecuado en los distintos estudios.

A pesar de la controversia existente respecto a la influencia del tratamiento antibiótico adecuado precoz sobre la supervivencia, en base a las guías de buena práctica clínica es mandatorio que se prescriban precozmente los antibióticos adecuados en caso de una infección grave.

7. TRATAMIENTO

Diferentes aspectos han de ser tenidos en cuenta en el tratamiento de las bacteriemias.

- En casos graves deben ser iniciadas de forma precoz, medidas de reanimación siguiendo las directrices de la *Surviving Sepsis Campaign*(69). Además, siempre que sea posible se deberá proceder al control del foco de infección(104,105).
- Antibióticos frente a los gérmenes más frecuentemente implicados deben ser administrados empíricamente y de forma precoz en espera de los resultados de los hemocultivos, debido al impacto favorable en la supervivencia de un tratamiento antibiótico inicial adecuado(6,7). En la elección del tratamiento antibiótico inicial deben ser tenido en cuenta aspectos claves como características de los pacientes (dispositivos invasivos, comorbilidades, foco sospechado de infección), antecedentes del paciente (ingresos y antibioterapia previa), epidemiología local.

Actualmente con el empleo de sistemas automatizados de lectura y métodos moleculares la positividad de un hemocultivo se puede obtener en menos de

24 horas en el 75% de los casos(77,89,94), conduciendo todo ello a un tratamiento antibiótico adecuado más precozmente(107).

El primer paso ante una sospecha de bacteriemia debe ser revisando todos los datos clínicos del paciente valorar la gravedad del mismo, estratificando si los pacientes se encuentran en una situación de sepsis o shock séptico de acuerdo a las definiciones publicadas(19). En caso de que nos encontremos ante un paciente en situación de shock séptico resulta mandatorio como ya se ha comentado anteriormente, el inicio de medidas de soporte y reanimación, control del foco si procede y la administración de tratamiento antibiótico adecuado. Cuando se recibe el resultado de los hemocultivos podemos encontrarnos con que algunos pacientes se encuentran asintomáticos, esta situación podría ser el reflejo de una bacteriemia transitoria, una respuesta precoz al tratamiento administrado y/o control del foco o una contaminación, no obstante debemos buscar activamente en todos los casos la fuente potencial de la bacteriemia ya que como se ha referido anteriormente el control del foco es un factor clave en el pronóstico de estos pacientes, para ello son requeridas frecuentes valoraciones clínicas y pruebas complementarias, tanto de laboratorio como técnicas de imagen. El tipo de microorganismo aislado puede orientar igualmente a discernir cuál es el origen del foco. En este momento en que la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos es aún desconocida datos clínicos y epidemiológicos deben ser tenidos en cuenta a la hora de la elección, tales como: foco de origen más probable, gravedad del cuadro clínico, origen de la bacteriemia (BC, BN o BACS), tipo de paciente

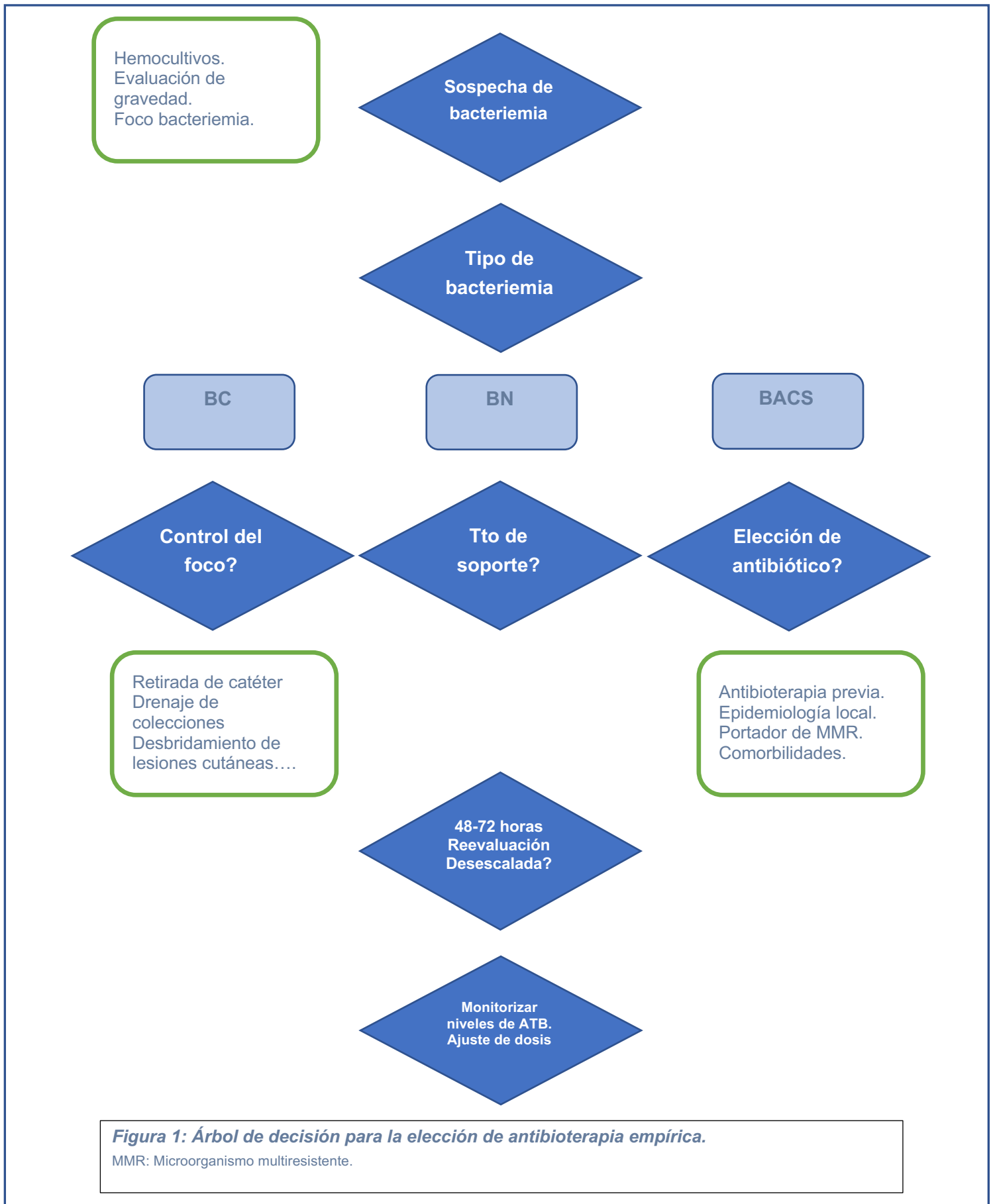


Figura 1: Árbol de decisión para la elección de antibioterapia empírica.

MMR: Microorganismo multiresistente.

(inmunocomprometido, crítico, quirúrgico, etc), tratamientos antibióticos previos, epidemiología local y perfiles locales de resistencia, así como factores de riesgo individuales para resistencia. Con el fin de proporcionar una cobertura empírica adecuada, evaluar factores de riesgo para resistencia constituye actualmente un aspecto clave en el tratamiento de estos pacientes dado que, en los últimos años la resistencia a los antimicrobianos ha ido aumentando de forma progresiva en todo el mundo, ello conlleva en muchos casos el retraso en la administración de un tratamiento antibiótico adecuado y un incremento en la mortalidad(108,109). Tumbarello et al. encuentran que en aproximadamente un 50% de pacientes con bacteriemia por enterobacterias BLEE, no recibieron tratamiento adecuado en 72 horas tras la extracción de hemocultivos y esto se traduce en una mortalidad tres veces mayor(110). De forma similar en más de un tercio de bacteriemias causadas por SAMR, el tratamiento antibiótico empírico resultó no ser efectivo, representando ello un factor de riesgo independiente de mortalidad(61). Los determinantes para la elección del tratamiento empírico se muestran en la **Figura 1**.

7.1 MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINADA.

Aunque la utilización de terapia combinada en el tratamiento de las bacteriemias ha resultado controvertida, en los últimos años sin embargo está cobrando importancia con el objetivo de conseguir un tratamiento empírico adecuado. Nos encontramos en una época de incremento en la prevalencia de gérmenes con elevado perfil de resistencia, lo que significa una dificultad añadida para la elección del tratamiento empírico apropiado, siendo esto un

aspecto clave en la evolución del paciente séptico(6,7). El uso de tratamiento combinado, no obstante, no está exento de complicaciones, tales como la exposición a más agentes con posibilidad de ocasionar efectos adversos que cuando se emplea monoterapia(111), el aumento de los costes y la superinfección.

En un estudio retrospectivo en casos de sepsis grave o shock séptico, Garnacho-Montero et al reportaron una reducción de la mortalidad hospitalaria con la administración precoz de terapia combinada(112). Sin embargo, en una cohorte de 593 pacientes de UCI con bacteriemia por *P. aeruginosa* no se encontró beneficio de la terapia combinada si la monoterapia fue adecuada(113).

La combinación adecuada también es objeto de debate, los beneficios de la combinación con aminoglucósidos no fue encontrada en el estudio de Kumar et al.(114) No obstante, en otra cohorte de bacteriemia por Gram negativos, la combinación con aminoglucósidos mejoró la idoneidad del tratamiento antibiótico en episodios debidos a enterobacterias productoras de BLEE o AmpC y *P. aeruginosa*. La combinación con aminoglucósidos también mejoró el pronóstico de pacientes con neutropenia y shock séptico(115).

Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados que hayan comparado la monoterapia con la terapia combinada, la mayoría de las series publicadas se tratan de análisis retrospectivos donde se utilizan diversos regímenes de tratamientos en monoterapia o terapia combinada y además estos resultados pueden estar influenciados por otros factores tales como comorbilidades,

localización de la infección analizada, gravedad, que deben de tenerse en cuenta a la hora del análisis de los resultados. No obstante en base a lo publicado hasta el momento parece razonable plantearse la utilización de terapia combinado en pacientes con sepsis o shock séptico, riesgo de infección por MMR, pacientes neutropénicos o dificultad para el control del foco de infección con el objetivo de ampliar el espectro en un intento de asegurar la cobertura de todos los patógenos probablemente implicados (69,111,112,114,116,117).

7.2 DOSIS CORRECTA DE ANTIBIÓTICO.

Otro aspecto clave en el tratamiento de los pacientes con bacteriemia es la optimización de la dosis y forma de administración de los antibióticos para alcanzar unas concentraciones plasmáticas óptimas. En el subgrupo de pacientes críticos es un tema de vital importancia dado los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) que se producen en este tipo de pacientes ante una situación de sepsis, (aumento del volumen de distribución, situación hiperdinámica con aumento del flujo renal lo cual se traduce en un incremento en el aclaramiento de fármacos que se eliminan por vía renal), todo ello conlleva a que en ocasiones las concentraciones plasmáticas alcanzadas de los antibióticos no sean las adecuadas para eliminar a los patógenos responsables de la infección(118), incrementándose por tanto el riesgo de fallo terapéutico y selección de patógenos resistentes(119). Las principales propiedades farmacodinámicas que se correlacionan con eficacia para los antibióticos más frecuentemente utilizados

en la actualidad, son el tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria CMI ($T > CMI$) para los betalactámicos, la relación entre la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y CMI ($C_{m\acute{a}x}/CMI$) para fluoroquinolonas, aminoglucósidos, daptomicina y colistina y el área bajo la curva (ABC) calculada sobre la CMI (ABC/CMI) para glicopéptidos. Para los antibióticos hidrofílicos como los betalactámicos, los aminoglucósidos, glicopéptidos o colistina, el aumento en el volumen de distribución observado en pacientes graves y el incremento del filtrado glomerular que ocurre sobre todo en pacientes jóvenes, conduce a una disminución de las concentraciones de antibióticos. Ambos mecanismos abogan por la administración de una dosis de carga con el fin de alcanzar los objetivos farmacodinámicos. Para antibióticos lipofílicos como fluoroquinolonas, el aumento del volumen de distribución no influye en la concentración de antibióticos y el aclaramiento depende de la función hepática. Para antibióticos tiempo dependientes tales como, betalactámicos o glicopéptidos con el uso de perfusiones continuas o extendidas se incrementa el $T > CMI$ (120,121). Para antibióticos concentración dependientes como aminoglucósidos o colistina el uso de dosis elevadas aumenta la probabilidad de alcanzar la diana farmacodinámica (122,123).

Tras todo lo anteriormente expuesto, dado las incertidumbres sobre la concentración de antibióticos alcanzadas, las guías de práctica clínica recomiendan monitorización de niveles de antibióticos, siempre que sea posible, para mejorar los objetivos PK/PD (124).

7.3 DESESCALADA.

Sin embargo, proporcionar una cobertura antibiótica empírica adecuada no debe ser el único objetivo en el tratamiento, ya que el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro es la razón principal de la creciente selección de resistencias(125,126). Una vez disponibles los resultados de sensibilidad, el objetivo debe ser desescalar al antibiótico más adecuado, así como optimizar la duración del tratamiento. Existen varios estudios publicados en pacientes con sepsis o shock séptico con bacteriemia o candidemia, donde la desescalada, definida como la retirada de uno o más antibióticos o el cambio a un antibiótico de menos espectro, tras la disponibilidad del patrón de sensibilidad del microorganismo implicado en la infección, no influye en la mortalidad(127–129).

7.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

Un elevado porcentaje de antibióticos utilizados en la práctica clínica habitual son innecesarios, y la duración excesiva es uno de los contribuyentes importantes en el uso inapropiado. Una duración apropiada de los tratamientos antibióticos es una estrategia importante para minimizar las consecuencias del uso excesivo de los antimicrobianos, incluyendo resistencia a los antibióticos diarreas por *Clostridium difficile*, efectos adversos y costes.

La duración óptima para el tratamiento de las bacteriemias está pobremente definida y estudios controlados analizando la duración del tratamiento en grupos específicos de pacientes como el paciente crítico no están disponibles

en la actualidad. En general la duración recomendada para el tratamiento de las bacteriemias secundarias a CVC, neumonía, piel y partes blandas o foco intraabdominal es entre 7-14 días(130,131). Sin embargo, en los últimos años, grupos de expertos han sugerido administrar tratamientos antibióticos lo más cortos posibles y la evidencia publicada parece apoyar este concepto(132,133). En un metanálisis reciente, Havey et al. no encontraron diferencias significativas en cuanto a curación clínica, microbiológica ni supervivencia entre pacientes con bacteriemia que recibieron ciclos cortos (5-7 días) vs largos (7-21 días) de tratamiento antibiótico, independientemente del foco de infección. La principal limitación de esta revisión fue la ausencia de estudios que se centraran exclusivamente en pacientes críticos(134). De Santis et al. publica en un estudio retrospectivo buenos resultados clínicos y baja tasa de recaídas tras ciclos de tratamientos cortos en monoterapia en pacientes críticos con bacteriemias, en el contexto de elevada prevalencia de gérmenes Gram positivos, principalmente SCN y baja tasa de gérmenes Gram negativos MR(135). En la actualidad existe consenso respecto a una mayor duración del tratamiento de bacteriemias por *S. aureus* en orden a evitar el riesgo de recaídas(136). Las guías de práctica clínica recomiendan igualmente una mayor duración de tratamiento (14 días después del primer hemocultivo negativo) en el caso de las candidemias(137).

No obstante, muchos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir la duración del tratamiento antibiótico, se debería ser especialmente cautos cuando el tratamiento inicial fue inapropiado, el foco de infección no puede ser

completamente controlado, en pacientes inmunodeprimidos o pacientes portadores de dispositivos invasivos o material extraño que no se puede retirar(111).

La estrategia para reducir la duración del tratamiento antibiótico debería estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en algunos casos podemos ayudarnos de los biomarcadores. La evolución de los niveles séricos de procalcitonina (PCT) puede contribuir en reducir la duración de los tratamientos antibióticos como sugieren en un reciente metaanálisis de Wirz et al(138). Los autores analizaron 11 estudios que comprende un total de 4482 pacientes con infección tratados en UCI y encontraron una menor mortalidad asociada al tratamiento guiado según los niveles de PCT. Este efecto fue consistente en pacientes que cumplían criterios de sepsis, según la definición de sepsis 3. Además, el tratamiento guiado por PCT también se asoció con una reducción de la exposición a los antibióticos mediante duraciones de tratamiento más cortas y la interrupción más temprana.

8. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

El manejo de los pacientes con bacteriemia resulta con frecuencia insatisfactorio, la tasa global de letalidad se encuentra entre el 15-20%, pero alcanza hasta el 35-50% en algunas series cuando hablamos de pacientes críticos ingresados en UCI(58). Debido a esto debemos centrar nuestros esfuerzos en prevenir el desarrollo de las mismas.

La adopción de medidas básicas de protección del paciente como la higiene de manos o el uso adecuado de guantes, así como los aislamientos de contacto en caso necesario, representan una estrategia clave para reducir la transmisión cruzada y controlar brotes de MMR. Añadido a esto, los programas de control de infecciones basados en la cultura de vigilancia, mediante la detección de portadores de MMR y aplicación cuando procede de las medidas de aislamiento apropiadas, son eficaces en reducir las infecciones por este tipo de microorganismos y deben ser aplicados a todo los pacientes, con especial énfasis en pacientes que provengan de entornos altamente endémicos o con vínculos epidemiológicos con casos de MMR(139–141).

En los últimos años se han instaurado medidas eficaces con el fin de mejorar los protocolos ya existentes, en cuanto a la inserción y manejo de catéteres en UCI. Mediante la implantación de un programa de formación, proyecto Bacteriemia Zero (BZ), liderado por la SEMICYUC, lo que ha conducido a una reducción significativa de bacteriemias relacionadas con catéter (BRC) en UCI(142).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Esta tesis doctoral se plantea para analizar las características de los pacientes con bacteriemia que reciben o no tratamiento en unidades de cuidados intensivos y definir un *score* que permita predecir el pronóstico de los pacientes que precisan de tratamiento en estas unidades.

2. HIPÓTESIS

- La bacteriemia es una entidad clínica con una elevada morbimortalidad. En este contexto, está descrito que los pacientes que desarrollan un episodio de bacteriemia que requiere tratamiento en UCI, presentan una estancia hospitalaria y una mortalidad más elevadas.
- Los pacientes con bacteriemia que precisan o no ingreso en UCI para su tratamiento, presentan diferencias en los factores de riesgo extrínsecos e intrínsecos para la adquisición de las mismas.
- Se puede construir y validar un *score* predictivo de mortalidad basado en parámetros de uso habitual en la clínica y que pueden ser conocidos al diagnóstico de la bacteriemia, lo cual puede facilitar su manejo y la toma de decisiones.

3. OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con bacteriemias que requieren o no tratamiento en unidades de cuidados intensivos.
- Analizar dichas diferencias en el subgrupo de pacientes con BC y BACS.
- Definir y validar un *score* predictivo de mortalidad que sea fácil y práctico en su aplicación en el momento del diagnóstico, para los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto PROBAC es un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico nacional (26 centros participantes) de cohortes, coordinado desde el Hospital Universitario Virgen Macarena, diseñado para conocer los cambios epidemiológicos y clínicos relevantes que se han producido en los pacientes con bacteriemias y que pueden tener impacto en el manejo y pronóstico de los pacientes(143). Los centros participantes se muestran en la **Tabla 7**.

Para la comunicación de los resultados se han seguido las recomendaciones STROBE (144).

No se aplicó a los pacientes ninguna intervención, diagnóstica o de seguimiento, fuera de la habitual en la práctica clínica. Los medicamentos se prescribieron por los facultativos responsables según su criterio. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estuvo decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que estuvo determinada por la práctica clínica habitual en la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estuvo claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

Tabla 7 Centros participantes en el proyecto PROBAC.

| CENTROS PARTICIPANTES | PROVINCIA |
|--|------------|
| Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén | Jaén |
| Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda | Jaén |
| Hospital del Bierzo de Ponferrada | León |
| Hospital Clínico San Cecilio | Granada |
| Hospital Costa del Sol | Málaga |
| Hospital de Cruces | Vizcaya |
| Hospital de Jerez de la Frontera | Cádiz |
| Hospital de l'Esperit Sant de Santa Coloma de Gramenet | Barcelona |
| Hospital de La Línea | Cádiz |
| Hospital de Poniente | Almería |
| Hospital General de Granollers | Barcelona |
| Hospital General Universitario de Alicante | Alicante |
| Hospital Punta de Europa | Cádiz |
| Hospital Regional Carlos Haya | Málaga |
| Hospital Universitario Arnau de Villanova | Lérida |
| Hospital Universitario Central de Asturias | Asturias |
| Hospital Universitario de Burgos | Burgos |
| Hospital Universitario de León | León |
| Hospital Universitario de Valme | Sevilla |
| Hospital Universitario de Vigo | Pontevedra |
| Hospital Universitario Marqués de Valdecillas | Santander |
| Hospital Universitario Mutua de Terrassa | Barcelona |
| Hospital Universitario Puerta del Mar | Cádiz |
| Hospital Universitario Reina Sofía | Córdoba |
| Hospital Universitario Torrecárdenas | Almería |
| Hospital Universitario Virgen Macarena | Sevilla |

2. PERIODO DE ESTUDIO

La cohorte PROBAC incluyó todas las bacteriemias diagnosticadas en pacientes >13 años acontecidas entre octubre de 2016 y abril de 2017 en los centros participantes. La base de datos online para la inclusión de los casos por centros participantes estuvo habilitada desde octubre de 2016, hasta abril de 2018.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

En la cohorte PROBAC se incluyeron todos los episodios de bacteriemia de forma consecutiva detectados en cada centro, tanto de adquisición comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Episodios de bacteriemia en mayores de 13 años confirmados microbiológicamente y clínicamente significativos (presencia de datos clínicos de sepsis en el momento del diagnóstico) en base a los criterios publicados por Levy et al en el año 2003 (17). Se incluyeron episodios de bacteriemia transitoria.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los episodios causados por microorganismos potencialmente contaminantes (básicamente SCN y los difteroides) fueron excluidos cuando se aislaron en una sola extracción.

3.3 CRITERIOS ESPECÍFICOS DE EXCLUSIÓN PARA EL ANÁLISIS Y SCORE PREDICTIVO

Para el análisis realizado se excluyeron todos los casos en los que faltaban datos claves y aquellos pacientes tratados de forma ambulatoria.

4. PLAN DE TRABAJO

Se recogieron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y los datos de los mismos fueron recogidos de forma prospectiva y anonimizada, obteniéndose los datos de las historias clínicas de los mismos. Se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre registrando los datos en una base electrónica disponible en internet mediante acceso restringido personalizado con sistema de dobles claves. Se establecieron una serie de variables “claves” (variables resaltadas en Anexo 1), consensuadas por el equipo investigador para todos los pacientes y para el subgrupo de pacientes que precisó de ingreso en UCI. La base fue revisada para evaluar su coherencia y datos ausentes, tras ello se remitieron consultas (*queries*) a todos los centros con datos incoherentes o ausentes, para que todas las variables “claves” estuvieran cumplimentadas, habilitando un plazo para su resolución.

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

El cuaderno de recogida de datos constaba de las siguientes variables, que se pueden ver de forma detallada en el Anexo 1:

- Demográficas: Los datos recogidos de cada paciente fueron edad, sexo, hospital y servicio de extracción de hemocultivo.
- Enfermedades crónicas del paciente y su gravedad. Se recogieron las condiciones basales de los pacientes y su gravedad siguiendo el índice de Charlson (145) y la clasificación de McCabe (146).
- Dispositivos invasivos que tenía el paciente, procedimientos y antibióticos en el mes previo.
- Variables microbiológicas: agente causante de la bacteriemia y antibiograma (se hace referencia detallada en el apartado 5.1)
- Tipo de adquisición de la infección, comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios. Se consideró adquisición nosocomial si el inicio de los síntomas ocurrió después de 48 horas de ingreso o en las primeras 48 horas posteriores al alta hospitalaria y asociada a cuidados sanitarios si el paciente cumplía alguno de los factores de riesgo contemplados.
- Origen o foco de la bacteriemia. Se clasificó en función de criterios clínico-microbiológicos.
- La gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el día del diagnóstico de la bacteriemia se clasificó en sepsis, sepsis grave y shock séptico en función de los criterios internacionales (17).
- La gravedad de la situación basal aguda se midió según el índice de Pitt (147), SOFA (148), quickSOFA (21), APACHE II (149) y niveles de lactato medidos el día del diagnóstico de la bacteriemia.

- Tratamiento antimicrobiano. Las definiciones de los tratamientos empleados se describen detalladamente en el apartado 5.2.
- Manejo clínico, del foco y tratamiento de soporte.
- Variables relacionadas con el pronóstico.

5.1 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

En cada hospital se siguieron las técnicas microbiológicas rutinarias. El procesamiento de hemocultivos e identificación de microorganismos, se realizó en cada centro, siguiendo técnicas microbiológicas estandarizadas.

El estudio de sensibilidad se realizó en cada centro mediante técnica de microdilución con sistemas automatizados o semiautomatizados, o mediante técnica de difusión en agar con discos o tiras con gradiente de concentración de antimicrobianos.

5.2 VARIABLES TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

- **Tratamiento empírico** aquel que se administró antes de que el informe de sensibilidad estuviera disponible.
- **Tratamiento dirigido** aquel que se administró después de que el informe de sensibilidad estuviera disponible (sea o no adecuado).
- **Tratamiento empírico adecuado** cuando el tratamiento incluyó al menos un fármaco activo in vitro.
- **Monoterapia** cuando el tratamiento incluía un único fármaco activo.
- **Tratamiento combinado** cuando el tratamiento incluía dos o más fármacos activos.

6. DEFINICIONES

- **Bacteriemia clínicamente significativa:** bacteriemia que se produjo en el contexto de síntomas y signos clínicos sugestivos de afectación sistémica o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Para microorganismos potencialmente contaminantes (como SCN y difteroides), se exigió que el microorganismo se aislara en más de una extracción. Se consideró contaminación cualquier aislamiento de SCN en aquellas infecciones de adquisición comunitaria, a menos que el paciente fuera portador de prótesis articulares o dispositivos endovasculares. En casos dudosos, se aplicó el criterio del clínico experto en enfermedades infecciosas que valoró al paciente.
- **Bacteriemia transitoria:** se consideró como tal, aquella bacteriemia cuya clínica desapareció de manera espontánea en menos de 12 horas.
- **Adquisición comunitaria/ asociada a cuidados sanitarios/ nosocomial:** se utilizaron los criterios de los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) modificado:
 - Nosocomial: se consideró como tal aquel episodio en que el hemocultivo positivo se tomó después de 48 horas de ingreso del paciente en el hospital, siempre que el paciente no presentara signos o síntomas relacionados con la infección al ingreso. Si el paciente fue trasladado desde otro centro, se consideró el periodo de 48 horas como referentes al ingreso en el primer hospital.

- Comunitaria: cuando la infección ocurrió en un paciente previo a su ingreso en un hospital, o en las primeras 48 horas de ingreso y no estaba relacionada con ningún procedimiento realizado.
- Asociadas a cuidados sanitarios: cuando la infección ocurrió dentro de las primeras 48 horas de ingreso en pacientes que residían en la comunidad pero que tenían contacto con algún tipo de asistencia sanitaria.
- **Origen de la bacteriemia:** se utilizaron los criterios del CDC de tipos de infección para la localización del origen de la bacteriemia.
- **Enfermedades de base:**
 - Diabetes mellitus: cuando constaba en la historia, o cuando el paciente estaba en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o cuando se objetivó glucemia igual o superior a 140 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pudiera producir aumentos en las glucemias (en estos casos se consideraron valores superiores a 200 mg/dl). Igualmente se realizó el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con una HbA1c > 6%.
 - Enfermedad pulmonar crónica (EPOC): criterios clínicos de EPOC; enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular pulmonar que induzca insuficiencia respiratoria que impida realizar tareas habituales, o datos analíticos de insuficiencia respiratoria; o hipertensión pulmonar (>40 mmHg).

- Neoplasia maligna sólida o hematológica: diagnóstico en los últimos 5 años.
 - Enfermedad hepática moderada/grave: con síntomas o signos de insuficiencia hepática crónica (encefalopatía, ascitis, hipertensión portal, hiperesplenismo).
 - Insuficiencia renal crónica: Filtrado glomerular (FG) < 30 ml/min de más de un mes de evolución, correspondiente a un grado 3 o superior.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva: grados III y IV de la New York Heart Association (NYHA).
 - VIH: Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- **Gravedad de la enfermedad de base:**
 - Mc Cabe:
 - Enfermedad de base no fatal: no enfermedad de base, o de la que no se espera la muerte en al menos 5 años.
 - Enfermedad de base últimamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 5 años.
 - Enfermedad de base rápidamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en los próximos 3 meses.
 - Índice de Charlson (Anexo 2).

- **Inmunosupresores:** prednisona, >10 mg/d o equivalente durante más de 3 semanas o quimioterapia antineoplásica en el último mes.
- **Score de Pitt** el día de diagnóstico de la bacteriemia (Anexo 2).
- **Score APACHE II** el día de diagnóstico de la bacteriemia, sólo se calculó en aquellos pacientes que precisaron de ingreso en UCI (Anexo 2).
- **SOFA** el día de diagnóstico de la bacteriemia (Tabla 2).
- **qSOFA** el día de diagnóstico de la bacteriemia (Anexo 2).
- **Repercusión sistémica:**
 - Sepsis: presencia de al menos dos de los siguientes:
 - Fiebre ($T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($\leq 36^{\circ}\text{C}$).
 - Taquicardia > 90 spm.
 - Taquipnea > 20 respiraciones por minuto o $\text{Pa CO}_2 < 32$ mmHg.
 - Leucocitosis ($>12.000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$).
 - Sepsis grave: Sepsis acompañada de datos de disfunción orgánica: Hipotensión arterial ($\text{TAS} < 90$ mmHg, $\text{TAM} < 70$ o descenso de $\text{TAS} > 40$ mmHg).
 - Hiperlactacidemia (> 3 mmol/l o 24 mg/dl).
 - Alteraciones mentales: desorientación, estupor, disminución del nivel de conciencia (no atribuibles a patología de base).
 - Hipoxemia arterial con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$.
 - Oliguria (diuresis $< 0,5$ ml/kg/h o 45 ml/h en 2 horas).

- Incremento de creatinina $\geq 0,5$ mg/dl.
 - Trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³).
 - Trastorno de la coagulación (INR $> 1,5$ o TTPA > 60 s).
 - Hiperbilirrubinemia > 4 mg/dl.
- Shock séptico: hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos y que precisa de la administración de aminas vasoactivas (dopamina, etc.).
- **Exitus relacionado:** cuando, en opinión del investigador, el fallecimiento se relacionó directamente con la bacteriemia o sus complicaciones, no existiendo otra causa identificable como directamente responsable del fallecimiento.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio observacional prospectivo, la principal consideración ética fue la protección de los datos de los pacientes. Por tanto, en la base de datos que se desarrolló, los datos de los pacientes no contenían información personal que pudiera identificarlos directa o indirectamente. El acceso a la base de datos sólo se permitía mediante un sistema de doble clave de uso individual.

El estudio PROBAC en el que se basó este análisis fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS; código FIS-AMO-2016-01) como “Estudio post-autorización de seguimiento prospectivo”, (EPA-SP) y fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación de los Hospitales

Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, no considerando necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito dada la naturaleza observacional del estudio (Anexo 3). También fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes cuando fue necesario.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la consecución de los objetivos del estudio, seguimos el siguiente esquema:

- En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las características de los pacientes que precisaban tratamiento de la bacteriemia en UCI frente a los que no.
- En segundo lugar, se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los subgrupos de pacientes que presentaron una BC o una BACS.
- Por último, se realizó un análisis multivariado utilizando modelos multivariantes de regresión logística en los que se incluyeron aquellas variables con asociación significativa en el análisis bivariante y las que se consideraron de interés clínico. La variable principal objetivo fue la mortalidad a los 30 días. Se midió el grado de asociación de estas variables con la mortalidad mediante ajuste estadístico y se valoró un posible modelo predictivo.

Para la realización de los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS en su versión 25.0 (IBM corp.).

8.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se realizó una descripción de todas las variables, las variables continuas se expresan como medianas y rango o rango intercuartílico, y para las variables cualitativas se emplearon distribuciones de frecuencia y porcentajes. Para desarrollar el modelo predictivo de mortalidad y partiendo de la base que se debe realizar una validación del modelo en una subpoblación similar, la cohorte elegida para tal fin se dividió de forma aleatoria en dos subgrupos, la cohorte de derivación formada por 2/3 de la muestra y la cohorte de validación que incluyó 1/3 de la muestra. Se realizó un análisis de homogeneidad de ambos grupos.

8.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

Analizamos la relación entre variables cuantitativas según las pruebas estadísticas paramétricas, t-Student, o no paramétricas U-Man-Whitney, en función de si sus distribuciones son o no normales basándonos en las pruebas de Kolmogorov-Smirnof o Shapiro-Wilk en función del tamaño muestral. Para las asociaciones de las variables cualitativas usamos la prueba de la χ^2 de Pearson o el estadístico de Fisher.

Para la comparación de subgrupos de BC y BACS categorizamos las variables continuas en función de la mediana, excepto la edad, que se categorizó inicialmente en cinco grupos según los rangos del *score* APACHE II, posteriormente las cinco categorías fueron agrupadas en dos en función del valor a partir del cual encontramos diferencias con una tendencia a la

significación estadística. La razón de predominio se expresó como *OR* con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

8.3 DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD.

Para el desarrollo del *score* predictivo todas las variables continuas excepto la edad, se dicotomizaron en función de la mediana. La variable edad se categorizó inicialmente en cinco grupos según los rangos de la escala APACHE II, posteriormente las cinco categorías fueron agrupadas en dos en función del valor a partir del cual encontramos diferencias con una tendencia a la significación estadística. Los focos de bacteriemias fueron divididos en dos categorías en función de su asociación con la mortalidad(150,151): bajo riesgo (mortalidad $\leq 30\%$) que incluye bacteriemias de foco urinario, biliar y relacionada con catéter y de alto riesgo (mortalidad $> 30\%$) bacteriemia secundaria a neumonía, abdominal no biliar y de foco desconocido **Tabla 8**.

Igualmente, la enfermedad neoplásica la agrupamos (tumor sólido y neoplasia hematológica) y la consideramos de forma global.

A continuación, se realizó un modelo de regresión logística mediante método de entrada directa, para determinar aquellas variables relacionadas con la mortalidad ajustada por el estadístico de Wald. Para ello se incluyeron en el modelo las variables potencialmente relacionadas con el pronóstico. Antes de la inclusión se calculó para cada variable el factor de inflación de la varianza (FIV) para controlar la influencia de multicolinealidad; las variables mostraron

una baja multicolinealidad ($FIV < 3$). Así mismo, se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el coeficiente de R^2 de Nagelkerke.

Tabla 8 Categorización de las variables.

| VARIABLES | | |
|------------------------------|-----|-----|
| Edad, años. | <75 | ≥75 |
| Índice de Charlson | ≤4 | >4 |
| Índice de Pitt | ≤1 | >1 |
| SOFA | ≤2 | >2 |
| APACHE II | ≤18 | >18 |
| Estancia hospitalaria | ≤16 | >16 |
| Estancia UCI | ≤5 | >5 |

Aquellas variables que mostraron un valor de $p < 0.05$ en el modelo final se seleccionaron para el cálculo del *score*. El peso de cada variable se calculó dividiendo su coeficiente de regresión (coeficiente β) por la mitad del coeficiente más pequeño de las variables seleccionadas y redondeando al entero más próximo(152).

Posteriormente, se examinó la capacidad de predicción del modelo calculando el área bajo la curva ROC (AUROC) respecto de los datos de la cohorte, con su intervalo de confianza del 95%; asimismo, se calcularon la sensibilidad (S),

especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión para el modelo global y para los distintos puntos de corte del *score*.

Finalmente se evaluó la capacidad discriminativa tanto del modelo como del *score* en la cohorte de validación.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En la base de datos PROBAC se incluyeron 6264 casos de bacteriemia procedente de 26 hospitales de la geografía española (16 de ellos hospitales de tercer nivel), durante un periodo de reclutamiento de seis meses consecutivos (octubre 2016 - abril 2017). Los hospitales que más casos aportaron fueron el Hospital Universitario de Vigo, el Hospital de Cruces, el Hospital Regional Carlos Haya y el Hospital Universitario Virgen Macarena. Los datos se muestran en la **Figura 2**.

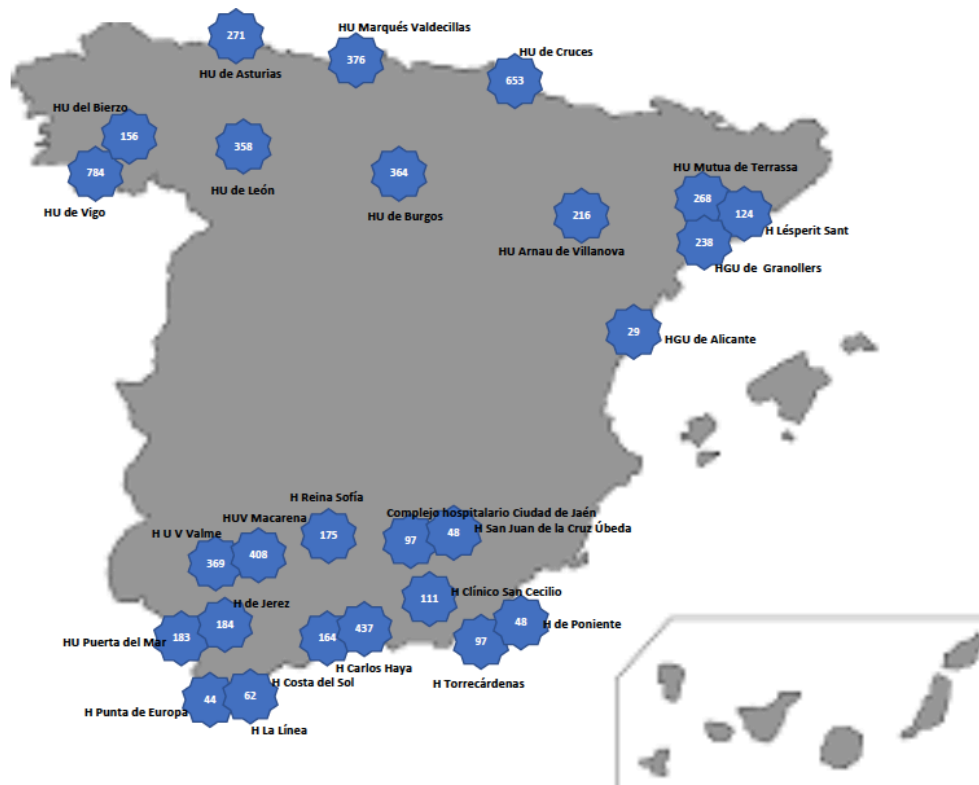


Figura 2 Número de casos de bacteriemias en cada centro participante.

2. BACTERIEMIAS TRATADAS EN UCI VERSUS NO TRATADAS EN UCI. DIFERENCIAS ENTRE AMBAS COHORTES.

Realizamos un análisis de toda la cohorte, comparando aquellos pacientes que requerían tratamiento del episodio de bacteriemia en UCI y aquellos que no. Se consideraron “pacientes con tratamiento del episodio de bacteriemia en UCI”, aquellos pacientes con diagnóstico y tratamiento del episodio de bacteriemia durante su ingreso en UCI y aquellos que presentaron un hemocultivo positivo en las 72 horas previas al ingreso en UCI y precisaron de ingreso en la misma para su tratamiento.

De la cohorte global que incluyó 6264 pacientes, 677 pacientes necesitaron del tratamiento del episodio de bacteriemia en UCI.

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según requirieron tratamiento en UCI o no, se muestran en la **Tabla 9**.

Los pacientes tratados en UCI fueron más jóvenes 67 (56-75) vs 70 (54-75) $p < 0.001$, presentaron unos índices de comorbilidad, pronósticos y *scores* de gravedad más elevados (Índice de Charlson: 4 (2-6) vs 4 (3-5); Índice de Pitt 1 (0-4) vs 0 (0-3); SOFA 3 (0-8) vs 1 (0-5) $p < 0.001$) y una menor carga de enfermedad fatal de base 36.8% vs 45.9% ($p < 0.001$) estos pacientes presentaron un APACHE II en el día de la bacteriemia de 18 (14-24).

Tabla 9 Características clínicas y epidemiológicas. Los datos se expresan como número total de pacientes (%) o mediana RIQ según proceda.

| | Tratamiento de los pacientes | | p |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | No UCI 5587 pacientes | UCI 677 pacientes | |
| Edad | 70 (54-75) | 67 (56-75) | <0.001 |
| Sexo masculino | 3215 (57.8) | 421 (62.3) | < 0.05 |
| Índice de Charlson | 4(3-5) | 4 (2-6) | <0.001 |
| Índice de Pitt | 0 (0-3) | 1 (0-4) | <0.001 |
| SOFA | 1 (0-5) | 3 (0-8) | <0.001 |
| Enfermedad de base fatal (McCabe) | 2564 (45.9) | 249 (36.8) | <0.001 |
| Enfermedad de base | | | |
| DM | 151 (2.7) | 33 (4.9) | < 0.05 |
| EPOC | 696 (12.5) | 88 (13) | 0.688 |
| Insuficiencia Cardíaca | 677 (12.1) | 76 (11.2) | 0.501 |
| Insuficiencia Renal | 772 (13.8) | 81 (12) | 0.184 |
| Enfermedad hepática(mod/grave) | 308 (5.5) | 54 (8) | 0.009 |
| Tumor sólido | 516 (9.2) | 33 (4.9) | <0.001 |
| Neoplasia hematológica | 388 (6.9) | 43 (6.4) | 0.565 |
| Neutropenia <500 | 197 (3.5) | 25 (3.7) | 0.825 |
| VIH | 38 (0.7) | 11 (1.6) | < 0.05 |
| Shock séptico | 361 (8.6) | 353 (62.8) | < 0.001 |
| Tto empírico adecuado | 3696 (82.5) | 490 (86.7) | 0.011 |
| Adquisición | | | |
| Comunitarias | 2266 (40.6) | 237 (35) | 0.005 |
| Asociadas cuidados sanitarios | 1549 (27.7) | 85 (12.6) | < 0.001 |
| Nosocomial | 1688 (30.2) | 355 (52.4) | < 0.001 |
| Estancia hospitalaria 30 días | 9 (4-16.50) | 16.50 (7-30) | <0.001 |
| Exitus 30 días | 728 (13) | 195(28.8) | <0.001 |
| Exitus relacionado 30 días | 449(8) | 131(19.4) | <0.001 |

RIQ: Rango intercuartílico; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Respecto a las comorbilidades, cabe destacar entre los pacientes que se trataron en UCI la DM 4.9% vs 2.7%; enfermedad hepática moderada/grave 8% vs 5.5% y VIH 1.6% vs 0.7% ($p<0.05$), mientras en los no tratados en UCI destacaba la presencia de tumor sólido 9.2% vs 4.9% y enfermedad subyacente fatal 45.9% vs 36.8% ($p<0.001$) sin evidenciarse diferencias en el resto de comorbilidades.

En cuanto a la adquisición de la bacteriemia, destacó la nosocomial en los pacientes tratados en UCI 52.4% vs 30.2% ($p<0.001$) mientras que la adquisición comunitaria 40.6% vs 35% ($p<0.05$) y asociada a cuidados sanitarios 27.7% vs 12.6% ($p<0.001$) fue más prevalente en los no tratados en UCI.

La infección cursó en un 62.8% de los pacientes tratados en UCI en forma de shock séptico frente a un 8% en los no tratados en UCI ($p<0.001$), y aunque en ambas cohortes predominó un elevado porcentaje de tratamiento empírico activo, éste fue mayor en los pacientes tratados en UCI 86.7% vs 82.5% ($p<0.05$).

La mediana de estancia fue mayor en los pacientes tratados en UCI 16.50 (7-30) vs 9 (4-16.50) ($p<0.001$), así como la mortalidad global 28.8% vs 13% ($p<0.001$), y atribuible al episodio de bacteriemia 19.4% vs 8% ($p<0.001$).

2.2 FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS DE INFECCIÓN

Los factores de riesgo de infección se describen en la **Tabla 10**, encontrando que en los pacientes en los que fue necesario el tratamiento en UCI presentaron mayor exposición a dispositivos invasivos [CVP: 44.2% vs 39.9% ($p<0.05$); CVC: 46.8% vs 14.9% ($p<0.001$); PICC: 9.7% vs 4.6% ($p<0.001$); VM en el mes previo 20.8% vs 2.3% ($p<0.001$)]; técnicas diagnósticas como fibrobroncoscopia 8.3% vs 3.5% ($p<0.001$) y cirugía en el mes previo 23.8% vs 10.5% ($p<0.001$).

Tabla 10 Factores de riesgo extrínsecos de infección. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | <i>p</i> |
|------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | No UCI 5587 pacientes | UCI 677 pacientes | |
| Gastroscopia | 93 (1.7) | 16 (2.4) | 0.189 |
| Colonoscopia | 50 (0.9) | 8 (1.2) | 0.462 |
| Fibrobroncoscopia | 193 (3.5) | 56 (8.3) | < 0.001 |
| Cirugía mes previo | 585 (10.5) | 161 (23.8) | < 0.001 |
| Antibiótico mes previo | 1712 (50.6) | 299 (44.2) | < 0.001 |
| NPT mes previo | 247 (4.4) | 77 (11.4) | < 0.001 |
| VM mes previo | 128 (2.3) | 141 (20.8) | < 0.001 |
| CVP | 2230 (39.9) | 299 (44.2) | 0.033 |
| CVC | 834 (14.9) | 317 (46.8) | < 0.001 |
| PICC | 258 (4.6) | 66 (9.7) | < 0.001 |

CVP: Catéter venoso periférico; CVC: Catéter venoso central; PICC: Catéter central de inserción periférica; VM: Ventilación mecánica; NPT: Nutrición parenteral.

Además, se trató de pacientes que durante el mes previo habían recibido más frecuentemente NPT 11.4% vs 4.4% ($p < 0.001$). Sin embargo, fueron pacientes que habían recibido menos antibioterapia en el mes previo que aquellos tratados fuera de la UCI 44.2% vs 50.6% ($p < 0.001$).

2.3 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO.

Tabla 11 Focos de bacteriemia. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | <i>p</i> |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | No UCI 5587 pacientes | UCI 677 pacientes | |
| Abdominal (biliar) | 769 (14.2) | 80 (11.9) | 0.093 |
| Abdominal (no biliar) | 430 (8) | 109 (16.1) | <0.001 |
| Catéter | 666 (12.3) | 104 (15.4) | 0.023 |
| Desconocido | 739 (13.7) | 71 (10.5) | 0.023 |
| Endocarditis | 101 (1.9) | 10 (1.5) | 0.479 |
| Osteoarticular | 69 (1.3) | 4 (0.6) | 0.124 |
| Piel y partes blandas | 244 (4.5) | 28 (4.1) | 0.665 |
| Respiratorio | 229 (4.2) | 54 (8) | <0.001 |
| Respiratorio (neumonía) | 217 (4) | 45 (6.7) | 0.001 |
| SNC | 30 (0.6) | 16 (2.4) | <0.001 |
| Urinario | 1872 (34.6) | 144 (21.3) | <0.001 |
| Respiratorio global | 446 (8.3) | 99 (14.7) | < 0.001 |
| Otros* | 40 (0.7) | 10 (1.5) | 0.044 |
| Confirmación foco | 2129 (44.3) | 333 (53.7) | < 0.001 |

*Otros: Mediastinitis, Ginecológica, Herida quirúrgica, Vascular. SNC: Sistema Nervioso Central.

En la **Tabla 11** se describen los focos de bacteriemia más frecuentes en ambas cohortes y en la **Tabla 12** los aislamientos microbiológicos.

Tabla 12 Microorganismos. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | p |
|--|------------------------------|-------------------|------------------|
| | No UCI 5587 pacientes | UCI 677 pacientes | |
| Gram-positivos | 1672 (29.9) | 243 (35.9) | 0.001 |
| <i>S. aureus</i> | 487 (8.7) | 69 (10.2) | 0.202 |
| SAMR | 113 (2) | 16 (2.3) | 0.821 |
| SCN | 396 (7.1) | 62 (9.2) | 0.051 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 316 (5.7) | 39 (5.8) | 0.911 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 224 (4) | 51 (7.5) | <0.001 |
| Gram-negativos | 3571 (63.9) | 365 (53.9) | <0.001 |
| <i>E. coli</i> | 2475 (44.3) | 205 (30.3) | <0.001 |
| <i>E. coli</i> productor de BLEE | 323 (5.8) | 25 (3.7) | 0.726 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 470 (8.4) | 60 (8.9) | 0.691 |
| <i>Klebsiella</i> spp. productor de BLEE | 89 (1.6) | 13 (1.9) | 0.613 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 123 (2.2) | 25 (3.7) | 0.016 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 162 (2.9) | 34 (5) | 0.003 |
| <i>A. baumannii</i> | 12 (0.2) | 1 (0.1) | 1 |
| <i>S. maltophilia</i> | 11 (0.2) | 1 (0.1) | 1 |
| Anaerobios | 115 (2.1) | 18 (2.7) | 0.306 |
| Hongos | 117 (2.1) | 32 (4.7) | <0.001 |
| Polimicrobiana | 98 (1.8) | 19 (2.8) | 0.056 |

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BLEE: βlactamasas de espectro extendido.

En cuanto a el origen de bacteriemia, en los pacientes tratados en UCI fueron más prevalentes los focos abdominal no biliar: 16.1% vs 8% (p<0.001); catéter

15.4% vs 12.3% ($p < 0.05$); respiratorio tanto el asociado a neumonía 6.7% vs 4% ($p = 0.001$); como el asociado a otras infecciones respiratorias 8% vs 4.2% ($p < 0.001$) y SNC 2.4% vs 0.6% ($p < 0.001$).

En los pacientes no tratados en UCI predominó el foco urinario 34.6% vs 21.3% ($p < 0.001$) y el foco desconocido 13.7% vs 10.5% ($p < 0.05$).

La confirmación del foco fue mayor en los pacientes tratados en UCI 53.7% vs 44.3% ($p < 0.001$), aunque hay que destacar que aproximadamente en la mitad de los pacientes en ambas cohortes no se llegó a esta confirmación.

Respecto a la etiología, aunque de forma global predominaron los microorganismos Gram-negativos en ambos grupos, cuando analizamos los Gram-positivos como agentes causales de la infección encontramos una mayor prevalencia en los pacientes tratados en UCI 35.9% vs 29.9% ($p < 0.001$) y dentro de ellos *S. pneumoniae* 7.5% vs 4% ($p < 0.001$). Entre los Gram-negativos destacaron los *Enterobacter* 3.7% vs 2.2% ($p = 0.016$) y *P. aeruginosa* 5% vs 2.9% ($p = 0.003$). Encontramos también una mayor frecuencia de bacteriemias ocasionadas por hongos 4.7% vs 2.1% ($p < 0.001$).

Entre los pacientes no tratados en UCI destacaron las bacteriemias por microorganismos Gram-negativos 63.9% vs 53.9% ($p < 0.001$), principalmente *E. coli* 44.3% vs 30.3% ($p < 0.001$).

Destacó la baja incidencia en la serie estudiada de microorganismos multiresistentes tales como SAMR, *E. coli* productor de BLEE y *Klebsiella* productor de BLEE, sin encontrar diferencias significativas entre ambas cohortes.

Los pacientes con bacteriemias que precisaron ingreso en UCI fueron más jóvenes, con índices pronósticos y scores de gravedad más elevados. Presentaron una menor carga de enfermedad fatal de base, más factores de riesgo extrínseco de infección y una mayor incidencia de bacteriemia de foco abdominal no biliar, relacionada con catéter y de foco respiratorio, con mayor frecuencia de etiología por Gram-positivos.

3. ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS COMUNITARIAS Y BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS, TRATADAS Y NO TRATADAS EN UCI.

Pasamos a continuación a analizar los subgrupos de pacientes con BC (2503 pacientes) y BACS (1634 pacientes) en función de que hayan sido tratadas o no en UCI.

3.1 BACTERIEMIAS COMUNITARIAS

3.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la serie analizada detectamos 2503 episodios de BC lo cual supone un 40% de las bacteriemias, 237 precisaron de tratamiento en UCI, lo cual supone un 9.5% de los casos.

El análisis realizado muestra **Tabla 13**, que los factores asociados con precisar de tratamiento en UCI fueron tener unos índices pronósticos y scores de

gravedad más elevados, (Índice de Pitt >0 57.8% vs 28.7%; SOFA >0 61.2% vs 36.5%); los pacientes ingresados en UCI presentaron un APACHE II de 18 (14-23) en el día de la bacteriemia.

Tabla 13. Características clínicas y epidemiológicas de las Bacteriemias comunitarias. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | No UCI 2266 pacientes | UCI 237 pacientes | | |
| Edad ≥ 75 | 1147 (50.6) | 62 (26.2) | 0.35 (0.256-0.467) | <0.001 |
| Sexo masculino | 1149 (51) | 126 (53.2) | 1.09 (0.835-1.428) | 0.517 |
| Índice de Charlson > 4 | 962 (42.5) | 72 (30.4) | 0.59 (0.443-0.790) | <0.001 |
| Índice de PITT >0 | 650 (28.7) | 137 (57.8) | 3.40 (2.591-4.477) | <0.001 |
| SOFA >0 | 828 (36.5) | 145 (61.2) | 2.74 (2.079-3.603) | <0.001 |
| Enfermedad de base fatal (McCabe) | 793 (35) | 56 (23.6) | 0.57 (0.420-0.784) | <0.001 |
| Enfermedad de base | | | | |
| DM | 540 (23.8) | 57 (24.1) | 1.01 (0.740-1.384) | 0.940 |
| EPOC | 259 (11.4) | 30 (12.7) | 1.12 (0.750-1.682) | 0.573 |
| Insuficiencia Cardíaca | 250 (11) | 16 (6.8) | 0.58 (0.346-0.986) | 0.042 |
| Insuficiencia Renal | 240 (10.6) | 30 (12.7) | 1.22 (0.816-1.835) | 0.329 |
| Enfermedad hepática(mod/grave) | 100 (4.4) | 15 (6.3) | 1.46 (0.836-2.562) | 0.180 |
| Tumor sólido | 80 (3.5) | 3 (1.3) | 0.35 (0.110-1.118) | 0.064 |
| Neoplasia hematológica | 52 (2.3) | 8 (3.4) | 1.49 (0.698-3.170) | 0.301 |
| Neutropenia <500 | 7 (0.3) | 3 (1.3) | 4.14 (1.063-16.107) | 0.026 |
| VIH | 12 (0.5) | 6 (2.5) | 4.88 (1.814-13.121) | 0.001 |
| Shock séptico | 138 (8.2) | 139 (67.8) | 23.64 (16.812-33.240) | <0.001 |
| Tto empírico adecuado | 1692 (89.2) | 198 (94.7) | 2.17 (1.162-4.052) | 0.013 |
| Estancia hospitalaria >8 días | 1476 (65.1) | 186 (78.5) | 1.84 (1.369-2.487) | <0.001 |
| Exitus 30 días | 212 (9.4) | 41(17.3) | 1.95 (1.415-2.693) | <0.001 |
| Exitus relacionado 30 días | 141(6.2) | 30(12.7) | 2.18 (1.436-3.321) | <0.001 |

DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Igualmente, la respuesta clínica a la infección en forma de shock séptico 67.8% vs 8.2% y dentro de las comorbilidades el VIH 1.3% vs 0.3% también fueron más prevalentes.

Estos pacientes presentaron además una estancia hospitalaria más prolongada pues el 78.5% vs 65.1% estuvieron más de 8 días hospitalizados y un riesgo más elevado de mortalidad tanto global 17.3% vs 9.4% como atribuible 12.7% vs 6.2%.

Observamos que la adecuación del tratamiento empírico, aunque fue muy elevada en ambos grupos predominó en los pacientes ingresados en UCI, 94.7% vs 89.2% (OR 2.17 IC 95% 1.162-4.052).

Encontramos como factores asociados con el no tratamiento en UCI una edad > 75 años 50.6% vs 26.2% (OR 0.35 IC 95% 0.256-0.467) la enfermedad de base fatal según el índice de McCabe 35% vs 23.6% (OR 0.57 IC 95% 0.420-0.784) y la insuficiencia cardiaca 11% vs 6.8% (OR 0.58 IC 95% 0.346-0.986).

3.1.2 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO.

A continuación, analizamos cuales son los microorganismos y focos de infección relacionados con el tratamiento en UCI dentro de las bacteriemias comunitarias.

En la **Tabla 14**, se describe el origen de las bacteriemias dentro de la adquisición comunitaria. Encontramos que el foco respiratorio tanto el asociado a neumonía 10.2% vs 4.9% (OR 2.21 IC 95% 1.392-3.526); como el asociado a otras infecciones respiratorias 9.3% vs 4.9% (OR 1.99 IC 95% 1.233-3.218), el foco abdominal no biliar 12.3% vs 6.7% (OR 1.94 IC 95% 1.273-2.966), y

SNC 6.4% vs 0.8% (OR 8.23 IC 95% 4.092-16.560) se relacionaron con la necesidad de tratamiento en UCI.

Entre los pacientes que no precisaron tratamiento en UCI, encontramos mayor prevalencia de bacteriemia de foco desconocido 10.1% vs 5.1% y urinario 44% vs 31.4% .

Tabla 14. Focos de bacteriemia en Bacteriemias comunitarias. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| | No UCI 2266 pacientes | UCI 237 pacientes | | |
| Abdominal (no biliar) | 148 (6.7) | 29 (12.3) | 1.94 (1.273-2.966) | 0.002 |
| Abdominal (biliar) | 417 (18.9) | 35 (14.8) | 0.74 (0.512-1.083) | 0.122 |
| Catéter | 14 (0.6) | 3 (1.3) | 2.01 (0.574-7.050) | 0.223 |
| Desconocido | 222 (10.1) | 12 (5.1) | 0.48 (0.263-0.868) | 0.013 |
| Endocarditis | 59 (2.7) | 6 (2.5) | 0.95 (0.404-2.218) | 0.900 |
| Osteoarticular | 34 (1.5) | 3 (1.3) | 0.82 (0.250-2.693) | 1 |
| Piel y partes blandas | 89 (4) | 13 (5.5) | 1.38 (0.761-2.516) | 0.286 |
| Respiratorio | 108 (4.9) | 22 (9.3) | 1.99 (1.233-3.218) | 0.004 |
| Respiratorio (neumonía) | 107 (4.9) | 24 (10.2) | 2.21 (1.392-3.526) | 0.001 |
| SNC | 18 (0.8) | 15 (6.4) | 8.23 (4.092-16.560) | <0.001 |
| Urinario | 969 (44) | 74 (31.4) | 0.58 (0.436-0.774) | <0.001 |
| Respiratorio global | 215 (9.8) | 46 (19.5) | 2.23 (1.574-3.178) | <0.001 |
| Confirmación de foco | 904 (46.4) | 112 (51.6) | 1.23 (0.931-1.633) | 0.143 |

SNC: Sistema Nervioso Central.

En cuanto a la microbiología **Tabla 15**, aunque de forma global predominaron los microorganismos Gram-negativos en ambos grupos, encontramos como gérmenes relacionados con la necesidad de tratamiento en UCI los microorganismos Gram-positivos en general 36.7% vs 23.8% (OR 1.85 IC 95%

1.399-2.456) y el *S. pneumoniae* en particular 19.4% vs 6.6% (OR 3.42 IC 95% 2.382-4.916).

Tabla 15 Microorganismos en Bacteriemias comunitarias. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|--|------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| | No UCI 2266 pacientes | UCI 237 pacientes | | |
| Gram-positivos | 540 (23.8) | 87 (36.7) | 1.85 (1.399-2.456) | <0.001 |
| <i>S. aureus</i> | 136 (6) | 20 (8.4) | 1.44 (0.885-2.356) | 0.140 |
| SAMR | 18 (0.8) | 3 (1.3) | 1.23 (0.324-4.691) | 0.724 |
| SCN | 37 (1.6) | 4 (1.7) | 1.03 (0.365-2.927) | 0.792 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 81 (3.6) | 4 (1.7) | 0.46 (0.168-1.275) | 0.127 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 149 (6.6) | 46 (19.4) | 3.42 (2.382-4.916) | <0.001 |
| Gram-negativos | 1645 (72.6) | 135 (57) | 0.50 (0.380-0.657) | <0.001 |
| <i>E. coli</i> | 1313 (57.9) | 97 (40.9) | 0.50 (0.383-0.660) | <0.001 |
| <i>E. coli</i> productor de BLEE | 100 (4.4) | 9 (3.8) | 1.24 (0.607-2.537) | 0.554 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 148 (6.5) | 18 (7.6) | 1.18 (0.707-1.956) | 0.531 |
| <i>Klebsiella</i> spp. productor de BLEE | 14 (0.6) | 0 | | 0.613 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 25 (1.1) | 3 (1.3) | 1.15 (0.344-3.835) | 0.744 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 31 (1.4) | 3 (1.3) | 0.92 (0.280-3.047) | 1 |
| Anaerobios | 44 (1.9) | 7 (3) | 1.54 (0.684-3.452) | 0.327 |
| Hongos | 5 (0.2) | 2 (0.8) | 3.85 (0.743-19.945) | 0.136 |
| Polimicrobiana | 26 (1.1) | 6 (2.5) | 2.24 (0.912-5.493) | 0.116 |

SAMR: *Staphylococcus aureus* metilicín resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BLEE: βlactamasas de espectro extendido.

Mientras que los microorganismos Gram-negativos en general 72.6% vs 57% (OR 0.50 IC 95% 0.380-0.657) y el *E. coli* en particular 57.9% vs 40.9% (OR

0.50 IC 95% 0.383-0.660) fueron más prevalentes en pacientes que no necesitaron ser tratados en UCI.

Los pacientes con bacteriemias comunitarias que precisaron de ingreso en UCI fueron en general más jóvenes con mayor gravedad clínica y menor carga de enfermedad fatal de base. Presentaron una mayor incidencia de bacteriemia de foco abdominal no biliar, SNC y respiratorio, con mayor frecuencia de etiología por Gram-positivos.

3.2 BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS

3.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Realizamos un análisis similar al llevado a cabo en las BC para las BACS, en esta ocasión además contemplamos factores de riesgo relacionados con este tipo de infección. Se incluyeron 1634 episodios de BACS lo cual supone un 26% de los casos, de ellos un 0.5% (85 episodios), precisaron de tratamiento en UCI.

En la **Tabla 16** se muestran con detalle las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes. De forma similar a lo que ocurre en las BC, los factores asociados con precisar tratamiento en UCI fueron tener unos índices pronósticos y *scores* de gravedad más elevados, (Índice de Pitt >0 58.8% vs 32.1%; SOFA >0 62.4% vs 41.3%) y una respuesta clínica a la infección en forma de shock séptico 71.4% vs 9.2%. Los pacientes ingresados en UCI presentaron un APACHE II de 21 (15.50-24.50).

Tabla 16. Características clínicas y epidemiológicas de las Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| | No UCI 1549 pacientes | UCI 85 pacientes | | |
| Edad ≥ 75 | 726 (46.9) | 27 (31.8) | 0.52 (0.331-0.842) | 0.007 |
| Sexo masculino | 932 (60.3) | 56 (65.9) | 1.27 (0.803-2.016) | 0.304 |
| Índice de Charlson > 6 | 610 (39.4) | 18 (21.2) | 0.41 (0.243-0.703) | 0.001 |
| Índice de PITT >0 | 497 (32.1) | 50 (58.8) | 3.02 (1.938-4.718) | <0.001 |
| SOFA >0 | 640 (41.3) | 53 (62.4) | 2.35 (1.500-3.690) | <0.001 |
| Enfermedad de base fatal (McCabe) | 860 (55.5) | 38 (44.7) | 0.65 (0.417-1.005) | 0.051 |
| Enfermedad de base | | | | |
| DM | 447 (28.9) | 30 (35.3) | 1.34 (0.850-2.126) | 0.204 |
| EPOC | 225 (14.5) | 11 (12.9) | 0.7 (0.457-1.674) | 0.686 |
| Insuficiencia Cardíaca | 216 (13.9) | 6 (7.1) | 0.47 (0.202-1.088) | 0.071 |
| Insuficiencia Renal | 320 (20.7) | 17 (20) | 0.96 (0.556-1.657) | 0.884 |
| Enfermedad hepática(mod/grave) | 103 (6.6) | 10 (11.8) | 1.87 (0.939-3.730) | 0.070 |
| Tumor sólido | 269 (17.4) | 9 (10.6) | 0.56 (0.279-1.139) | 0.105 |
| Neoplasia hematológica | 124 (8) | 9 (10.6) | 1.36 (0.666-2.782) | 0.396 |
| Neutropenia <500 | 60 (3.9) | 6 (7.1) | 1.88 (0.790-4.495) | 0.151 |
| VIH | 12 (0.8) | 0 (0) | | 1 |
| Shock séptico | 115 (9.2) | 55 (71.4) | 24.78 (14.583-42.117) | < 0.001 |
| Tto empírico adecuado | 1082 (82.3) | 65 (89) | 1.5 (0.828-3.696) | 0.138 |
| Estancia hospitalaria >8 días | 1014 (65.5) | 55 (64.7) | 0.97 (0.612-1.528) | 0.887 |
| Exitus 30 días | 252 (16.3) | 22(25.9) | 1.80 (1.086-2.974) | 0.021 |
| Exitus relacionado 30 días | 169(10.9) | 17(20) | 2.04 (1.172-3.556) | 0.010 |

DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las comorbilidades y estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos, pero sí se objetiva al igual que en BC un riesgo más elevado de mortalidad tanto global 25.9% vs 16.3% como atribuible 20% vs 10.9%, sin encontrar en este caso diferencias en lo que se refiere a la estancia hospitalaria.

En este caso encontramos como único factor asociado con el no tratamiento en UCI una edad > 75 años 46.9% vs 31.8% (OR 0.52 IC 95% 0.331-0.842).

3.2.2 FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS DE INFECCIÓN

En la **Tabla 17** se muestran los factores de riesgo a los que estuvieron expuestos los pacientes que desarrollaron una BACS, y encontramos que el haber precisado de un procedimiento quirúrgico en el mes previo fue más frecuente en aquellos pacientes que precisaron de tratamiento en UCI 16.5% vs 9.4% (OR 1.89 IC 95% 1.042-3.446).

Tabla 17 Factores de riesgo de infección en pacientes con Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|------------------------|------------------------------|------------------|---------------------|--------------|
| | No UCI 1549 pacientes | UCI 85 pacientes | | |
| Gastroscopia | 18 (1.2) | 1 (1.2) | 1.01 (0.134-7.676) | 1 |
| Colonoscopia | 11 (0.7) | 2 (2.4) | 3.37 (0.735-15.447) | 0.144 |
| Fibrobroncoscopia | 70 (4.5) | 2 (2.4) | 0.51 (0.123-2.112) | 0.582 |
| Cirugía mes previo | 146 (9.4) | 14 (16.5) | 1.89 (1.042-3.446) | 0.033 |
| Antibiótico mes previo | 579 (37.4) | 24 (28.2) | 0.66 (0.406-1.069) | 0.089 |
| NPT mes previo | 22 (1.4) | 0 (0) | | 0.625 |
| VM mes previo | 15 (1) | 3 (3.5) | 3.74 (1.062-13.182) | 0.063 |
| CVP | 544 (35.1) | 34 (40) | 1.23 (0.788-1.924) | 0.360 |
| CVC | 177 (11.4) | 15 (17.6) | 1.66 (0.931-2.964) | 0.083 |
| PICC | 53 (3.4) | 5 (5.9) | 1.76 (0.686-4.535) | 0.222 |

CVP: Catéter venoso periférico; CVC: Catéter venoso central; PICC: Catéter central de inserción periférica; VM: Ventilación mecánica; NPT: Nutrición parenteral.

3.2.3 FOCO DE BACTERIEMIA Y AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

En lo referente a los focos de bacteriemia encontramos que el único relacionado con la necesidad de tratamiento en UCI fue el de origen abdominal no biliar 17.6% vs 7.2% (OR 2.77 IC 95% 1.534-4.995). No encontramos en este caso diferencias en cuanto a la necesidad de ingreso en UCI en ninguno de los otros focos analizados. Tampoco encontramos diferencias respecto a la confirmación o no del foco y la necesidad de tratamiento en UCI. **Tabla 18.**

Tabla 18. Focos de bacteriemia en Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-------------------------|------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | No UCI 1549 pacientes | UCI 85 pacientes | | |
| Abdominal (no biliar) | 111 (7.2) | 15 (17.6) | 2.77 (1.534-4.995) | <0.001 |
| Abdominal (biliar) | 213 (13.8) | 9 (10.6) | 0.74 (0.366-1.500) | 0.403 |
| Catéter | 120 (7.8) | 5 (5.9) | 0.74 (0.295-1.867) | 0.525 |
| Desconocido | 197 (12.8) | 5 (5.9) | 0.43 (0.171-1.069) | 0.061 |
| Endocarditis | 29 (1.9) | 2 (2.4) | 1.26 (0.296-5.369) | 0.675 |
| Osteoarticular | 26 (1.7) | 1 (1.2) | 0.67 (0.093-5.187) | 1 |
| Piel y partes blandas | 96 (6.2) | 5 (5.9) | 0.94 (0.373-2.383) | 0.902 |
| Respiratorio | 66 (4.3) | 4 (4.7) | 1.11 (0.394-3.111) | 0.782 |
| Respiratorio (neumonía) | 74 (4.8) | 4 (4.7) | 0.98 (0.350-2.752) | 1 |
| SNC | 5 (0.3) | 1 (1.2) | 3.67 (0.424-31.738) | 0.275 |
| Urinario | 599 (38.8) | 31 (36.5) | 0.91 (0.576-1.427) | 0.672 |
| Respiratorio global | 140 (9.1) | 8 (9.4) | 1.04 (0.493-2.204) | 0.913 |
| Confirmación de foco | 618 (44.7) | 41 (52.6) | 1.37 (0.870-2.169) | 0.172 |

SNC: Sistema Nervioso Central.

En cuanto a los agentes etiológicos implicados no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los analizados. Los resultados se muestran en la **Tabla 19**.

Tabla 19 Microorganismos en Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------|
| | No UCI 1549 pacientes | UCI 85 pacientes | | |
| Gram-positivos | 441 (28.5) | 26 (30.6) | 1.11 (0.689-1.779) | 0.674 |
| <i>S. aureus</i> | 171 (11) | 14 (16.5) | 1.59 (0.877-2.880) | 0.124 |
| SAMR | 57 (3.7) | 3 (3.5) | 0.51 (0.137-1.910) | 0.389 |
| SCN | 56 (3.6) | 4 (4.7) | 1.32 (0.466-3.720) | 0.550 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 80 (5.2) | 3 (3.5) | 0.67 (0.208-2.173) | 0.798 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 62 (4) | 1 (1.2) | 0.29 (0.039-2.084) | 0.253 |
| Gram-negativos | 1033 (66.7) | 52 (61.2) | 0.79 (0.502-1.233) | 0.295 |
| <i>E. coli</i> | 720 (46.5) | 34 (40) | 0.77 (0.492-1.198) | 0.243 |
| <i>E. coli</i> productor de BLEE | 147 (9.5) | 4 (4.7) | 0.52 (0.180-1.498) | 0.218 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 129 (8.3) | 11 (12.9) | 1.64 (0.847-3.161) | 0.139 |
| <i>Klebsiella</i> productor de BLEE | 20 (1.3) | 3 (3.5) | 2.04 (0.499-8.371) | 0.389 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 29 (1.9) | 1 (1.2) | 0.62 (0.084-4.636) | 1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 49 (3.2) | 3 (3.5) | 1.12 (0.342-3.669) | 0.750 |
| Anaerobios | 33 (2.1) | 3 (3.5) | 1.68 (0.505-5.595) | 0.430 |
| Hongos | 10(0.6) | 0 (0) | | 1 |
| Polimicrobiana | 30 (1.9) | 4 (4.7) | 2.50 (0.860-7.267) | 0.096 |

SAMR: *Staphylococcus aureus* metiliclin resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BLEE: βlactamasas de espectro extendido.

Los pacientes con BACS que precisaron ingreso en UCI fueron en general pacientes con mayor gravedad clínica e índices pronósticos más elevados.

Presentaron una mayor incidencia de bacteriemia de foco abdominal no biliar sin encontrar diferencias en los agentes etiológicos implicados.

4. OBTENCIÓN Y VALIDACIÓN DEL MODELO Y SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD.

Incluimos los 677 pacientes que precisaron de tratamiento del episodio de bacteriemia en UCI en el análisis para el desarrollo y validación del modelo y *score* predictivo de mortalidad. Del total de la población de estudio se eligieron de forma aleatorizada 456 pacientes en la cohorte de derivación (CD) y 221 pacientes en la de validación (CV). Esta distribución correspondió a 2/3 partes de la muestra total en el primer grupo y 1/3 parte en el segundo grupo.

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE DE DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN.

Las características de los pacientes en cada grupo se presentan en las **Tablas 20-23**. Ambos grupos fueron bastante homogéneos y comparables, encontramos diferencias estadísticamente significativas únicamente en dos variables, foco de infección urinario 26% vs 19.1% ($p=0.039$) y *P. aeruginosa* como microorganismo causante de la infección 10.5% vs 8.1% ($p=0.010$), ambos más frecuentes en la CV.

Tabla 20. Características clínicas y epidemiológicas de las cohortes de derivación y validación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------|-------|
| | CD 456 pacientes | CV 221 pacientes | p |
| Edad ≥ 75 | 110 (24.1) | 59 (26.7) | 0.468 |
| Sexo masculino | 284 (62.4) | 137 (62) | 0.915 |
| Índice de Charlson > 4 | 141 (30.9) | 81 (36.7) | 0.136 |
| Índice de PITT >1 | 233 (51.1) | 103 (46.6) | 0.273 |
| SOFA >2 | 230 (50.4) | 101 (45.7) | 0.248 |
| APACHE II >18 | 165 (36.2) | 77 (34.8) | 0.733 |
| Enfermedad de base fatal (McCabe) | 165 (36.2) | 84 (38) | 0.644 |
| Enfermedad de base | | | |
| DM | 100 (21.9) | 59 (26.7) | 0.170 |
| EPOC | 58 (12.7) | 30 (13.6) | 0.756 |
| Insuficiencia Cardíaca | 49 (10.7) | 27 (12.2) | 0.071 |
| Insuficiencia Renal | 55 (12.1) | 26 (11.8) | 0.911 |
| Enfermedad hepática(mod/grave) | 38 (8.3) | 16 (7.2) | 0.622 |
| Tumor sólido | 18 (3.9) | 15 (6.8) | 0.108 |
| Neoplasia hematológica | 28 (6.1) | 15 (6.8) | 0.746 |
| Neutropenia <500 | 16 (3.5) | 9 (4.1) | 0.715 |
| VIH | 6 (1.3) | 5 (2.3) | 0.351 |
| Shock séptico | 240 (52.6) | 113 (51.1) | 0.714 |
| Nosocomial | 246 (53.9) | 109 (49.3) | 0.258 |
| Tto empírico adecuado | 332 (72.8) | 158 (71.5) | 0.720 |
| Estancia UCI > 5 días | 228(50) | 114 (51.6) | 0.699 |
| Estancia hospitalaria >16 días | 274 (60.1) | 128 (57.9) | 0.590 |
| Exitus 30 días | 129 (28.3) | 66(29.9) | 0.671 |
| Exitus relacionado 30 días | 84 (18.4) | 47(21.3) | 0.379 |

DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 21 Factores de riesgo extrínsecos de infección en pacientes en la cohorte de derivación y validación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | <i>p</i> |
|------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| | CD 456 pacientes | CV 221 pacientes | |
| Gastroscopia | 9 (2) | 7 (3.2) | 0.338 |
| Colonoscopia | 5 (1.1) | 3 (1.4) | 0.720 |
| Fibrobroncoscopia | 37 (8.1) | 19 (8.6) | 0.831 |
| Cirugía mes previo | 112 (24.6) | 49 (22.2) | 0.493 |
| Antibiótico mes previo | 212 (46.5) | 87 (39.4) | 0.080 |
| NPT mes previo | 53 (11.6) | 24 (10.9) | 0.769 |
| VM mes previo | 99 (21.7) | 42 (19) | 0.416 |
| CVP | 202 (44.3) | 97 (43.9) | 0.920 |
| CVC | 208 (45.6) | 109 (45.3) | 0.365 |
| PICC | 47 (10.3) | 19 (8.6) | 0.482 |

CVP: Catéter venoso periférico; CVC: Catéter venoso central; PICC: Catéter central de inserción periférica; VM: Ventilación mecánica; NPT: Nutrición parenteral.

Tabla 22. Focos de bacteriemia en la cohorte de derivación y validación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | <i>p</i> |
|-------------------------|------------------------------|------------------|--------------|
| | CD 456 pacientes | CV 221 pacientes | |
| Abdominal (biliar) | 81 (17.8) | 28 (12.8) | 0.100 |
| Abdominal (no biliar) | 52 (11.4) | 28 (12.8) | 0.603 |
| Catéter | 76 (16.7) | 28 (12.8) | 0.191 |
| Desconocido | 50 (11) | 21 (9.6) | 0.585 |
| Piel y partes blandas | 17 (3.7) | 11 (5) | 0.430 |
| Respiratorio | 36 (7.9) | 18 (8.2) | 0.884 |
| Respiratorio (neumonía) | 28 (6.1) | 17 (7.8) | 0.429 |
| SNC | 13 (2.9) | 3 (1.4) | 0.236 |
| Urinario | 87 (19.1) | 57 (26) | 0.039 |
| Respiratorio global | 64 (14) | 35 (16) | 0.503 |
| Confirmación foco | 223 (48.9) | 110 (49.8) | 0.832 |

SNC: Sistema Nervioso Central.

Tabla 23 Microorganismos en Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | <i>p</i> |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|
| | CD 456 pacientes | CV 221 pacientes | |
| Gram-positivos | 169 (37.1) | 64 (33.5) | 0.363 |
| <i>S. aureus</i> | 50 (11) | 19 (8.6) | 0.340 |
| SAMR | 12 (2.6) | 4 (1.8) | 0.757 |
| SCN | 44 (9.6) | 18 (8.1) | 0.525 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 22 (4.8) | 17 (7.7) | 0.133 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 36 (7.9) | 15 (6.8) | 0.609 |
| Gram-negativos | 238 (52.2) | 127 (57.5) | 0.197 |
| <i>E. coli</i> | 143 (31.4) | 62 (28.1) | 0.380 |
| <i>E. coli</i> productor de BLEE | 19 (4.2) | 6 (2.7) | 0.468 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 43 (9.4) | 17 (7.7) | 0.695 |
| <i>Klebsiella</i> productor de BLEE | 8 (1.7) | 5 (2.3) | 0.488 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 15 (3.3) | 10 (4.5) | 0.424 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 16 (3.5) | 18 (8.1) | 0.010 |
| Anaerobios | 13 (2.9) | 5 (2.3) | 0.655 |
| Hongos | 25 (5.5) | 7 (3.2) | 0.183 |

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BLEE: βlactamasas de espectro extendido.

4.2. MORTALIDAD EN LA COHORTE DE DERIVACIÓN.

En las Tablas 24-28 se comparan las características demográficas, factores de riesgo, foco de infección y microorganismos implicados en la infección en el grupo de estimación, según los pacientes fueran o no exitus.

Tabla 24. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de la cohorte de derivación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | | | OR IC 95% | p |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------|
| | No exitus 327 pacientes | Exitus 129 pacientes | | |
| Edad ≥ 75 | 72 (22) | 38 (29.5) | 1.48 (0.934-2.343) | 0.094 |
| Sexo masculino | 198 (60.7) | 86 (66.7) | 1.29 (0.842-1.984) | 0.239 |
| Índice de Charlson > 4 | 82 (25.1) | 59 (45.7) | 2.52 (1.643-3.861) | <0.001 |
| Índice de PITT >1 | 159 (48.6) | 74 (57.4) | 1.42 (0.943-2.144) | 0.093 |
| SOFA >2 | 165 (50.5) | 65 (50.4) | 0.99 (0.663-1.499) | 0.989 |
| APACHE II >18 | 98 (30) | 67 (51.9) | 2.52 (1.661-3.838) | <0.001 |
| Enfermedad de base fatal (McCabe) | 89 (27.2) | 76 (58.9) | 3.83 (2.502-5.877) | 0.220 |
| Enfermedad de base | | | | |
| DM | 74 (22.6) | 26 (20.2) | 0.86 (0.522-1.426) | 0.565 |
| EPOC | 38 (11.6) | 20 (15.5) | 1.39 (0.778-2.504) | 0.262 |
| Insuficiencia Cardíaca | 28 (8.6) | 21 (16.3) | 2.08 (1.132-3.810) | 0.017 |
| Insuficiencia Renal | 35 (10.7) | 20 (15.5) | 1.53 (0.847-2.767) | 0.156 |
| Enfermedad hepática(mod/grave) | 20 (6.1) | 18 (14) | 2.49 (1.270-4.878) | 0.006 |
| Tumor sólido | 9 (2.8) | 9 (7) | 2.65 (1.027-6.835) | 0.037 |
| Neoplasia hematológica | 11 (3.4) | 17 (13.2) | 4.36 (1.982-9.593) | <0.001 |
| Neutropenia <500 | 6 (1.8) | 10 (7.8) | 4.50 (1.599-12.640) | 0.004 |
| VIH | 4 (1.2) | 2 (1.6) | 1.27 (0.230-7.029) | 0.677 |
| Shock séptico | 154 (58.6) | 86 (74.8) | 2.10 (1.290-3.416) | 0.003 |
| Tto empírico adecuado | 248 (89.2) | 84 (80.8) | 0.51 (0.274-0.942) | 0.029 |
| Estancia hospitalaria >16 días | 257 (78.6) | 17 (13.2) | 0.04 (0.023-0.073) | <0.001 |
| Estancia UCI > 5 días | 180 (55) | 48 (37.2) | 0.48 (0.319-0.735) | 0.001 |

DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Encontramos que los pacientes con índices de Charlson más elevados 45.7% vs 25.1% (OR 2.52 IC 95% 1.643-3.861), APACHE II más elevados 51.9% vs 30% (OR 2.52 IC 95% 1.661-3.838,) hepatopatía moderada-grave 14% vs 6.1% (OR 2.49 IC 95% 1.270-4.878), insuficiencia cardíaca 16.3% vs 8.6% (OR

2.08 IC 95% 1.132-3.810), tumor sólido 7% vs 2.8% (OR 2.65 IC 95% 1.027-6.835), neoplasia hematológica 13.2% vs 3.4% (OR 4.36 IC 95% 1.982-9.593), neutropenia 7.8% vs 1.8% (OR 4.50 IC 95% 1.599-12.640), respuesta inflamatoria en forma de shock séptico 74.8% vs 58.6% (OR 2.10 IC 95% 1.290-3.416) y una menor adecuación de tratamiento empírico 80.8% vs 89.2% (OR 0.51 IC 95% 0.274-0.942) fueron significativamente superior en el grupo de los fallecidos.

Los pacientes fallecidos tuvieron una menor estancia tanto en UCI pues solo el 37.2% vs 55% estuvieron más de 5 días, como hospitalaria dado que solo el 13.2% vs 78.6% permanecieron hospitalizados más de 16 días.

Tabla 25 Factores de riesgo extrínsecos de infección en paciente de la cohorte de derivación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------|
| | No exitus 327 pacientes | Exitus 129 pacientes | | |
| Gastroscopia | 7 (2.1) | 2 (1.6) | 0.72 (0.148-3.512) | 1 |
| Colonoscopia | 3 (0.9) | 2 (1.6) | 1.70 (0.281-10.299) | 0.625 |
| Fibrobroncoscopia | 19 (5.8) | 18 (14) | 2.63 (1.331-5.190) | 0.004 |
| Cirugía mes previo | 80 (24.5) | 32 (24.8) | 1.02 (0.635-1.634) | 0.939 |
| Antibiótico mes previo | 140 (42.8) | 72 (55.8) | 1.69 (1.119-2.544) | 0.012 |
| NPT mes previo | 37 (11.3) | 16 (12.4) | 1.11 (0.594-2.074) | 0.744 |
| VM mes previo | 66 (20.2) | 33 (25.6) | 1.36 (0.842-2.194) | 0.208 |
| CVP | 137 (41.9) | 65 (50.4) | 1.41 (0.936-2.121) | 0.100 |
| CVC | 143 (43.7) | 65 (50.4) | 1.31 (0.869-1.966) | 0.199 |
| PICC | 35 (10.7) | 12 (9.3) | 0.86 (0.429-1.706) | 0.658 |

CVP: Catéter venoso periférico; CVC: Catéter venoso central; PICC: Catéter central de inserción periférica; VM: Ventilación mecánica; NPT: Nutrición parenteral.

Los pacientes que fallecieron en UCI recibieron más antibióticos en el mes previo 55.8% vs 42.8% (OR 1.69 IC 95% 1.119-2.544) y fueron sometidos con mayor frecuencia a procedimientos invasivos como fibrobronoscopias 14% vs 5.8% (OR 2.63 IC 95% 1.331-5.190).

Entre los focos de infección el foco asociado con mayor mortalidad fue el secundario a neumonía 10.1% vs 4.6% (OR 2.33 IC 95% 1.076-5.048), mientras que fue significativa la baja incidencia de foco de origen urinario entre estos pacientes 8.5% vs 23.2% (OR 0.31 IC 95% 0.158-0.601).

Tabla 26. Focos de bacteriemia en pacientes de la cohorte de derivación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------|
| | No exitus 327 pacientes | Exitus 129 pacientes | | |
| Abdominal (no biliar) | 57 (17.4) | 24 (18.6) | 1.08 (0.639-1.835) | 0.768 |
| Abdominal (biliar) | 40 (12.2) | 12 (9.3) | 0.74 (0.373-1.453) | 0.375 |
| Catéter | 50 (15.3) | 26 (20.2) | 1.40 (0.827-2.364) | 0.209 |
| Desconocido | 30 (9.2) | 20 (15.5) | 1.82 (0.990-3.333) | 0.051 |
| Piel y partes blandas | 11 (3.4) | 6 (4.7) | 1.40 (0.507-3.872) | 0.584 |
| Respiratorio | 23 (7) | 13 (10.1) | 1.48 (0.726-3.022) | 0.278 |
| Respiratorio (neumonía) | 15 (4.6) | 13 (10.1) | 2.33 (1.076-5.048) | 0.028 |
| Urinario | 76 (23.2) | 11 (8.5) | 0.31 (0.158-0.601) | <0.001 |
| Respiratorio global | 38 (11.6) | 26 (20.2) | 1.92 (1.111-3.318) | 0.018 |
| Confirmación de foco | 169 (56.7) | 54 (46.2) | 0.65 (0.426-1.005) | 0.052 |

En cuanto a los agentes microbiológicos relacionados con la infección encontramos una mayor prevalencia de *S. aureus* 17.1% vs 8.6% (OR 2.20 IC 95% 1.204-4.002) y *P. aeruginosa* 7.8% vs 1.8% (OR 4.50 IC 95% 1.599-12.640) y una menor prevalencia de *S. pneumoniae* 3.1% vs 9.8% (OR 0.29 IC 95% 0.102-0.852) y *E. coli* 23.3% vs 34.6% (OR 0.57 IC 95% 0.359-0.9) entre los pacientes que fallecen en UCI.

Tabla 27 Microorganismos en pacientes de la cohorte de derivación. Los datos se expresan como número total de pacientes (%).

| | Tratamiento de los pacientes | | OR IC 95% | p |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------|
| | No exitus 327 pacientes | Exitus 129 pacientes | | |
| Gram-positivos | 118 (36.1) | 51 (39.5) | 1.16 (0.762-1.761) | 0.492 |
| <i>S. aureus</i> | 28 (8.6) | 22 (17.1) | 2.20 (1.204-4.002) | 0.009 |
| SAMR | 6 (1.8) | 6 (4.6) | 1.46 (0.385-5.545) | 0.576 |
| SCN | 31 (9.5) | 13 (10.1) | 1.07 (0.541-2.117) | 0.846 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 12 (3.7) | 10 (7.8) | 2.21 (0.929-5.241) | 0.067 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 32 (9.8) | 4 (3.1) | 0.29 (0.102-0.852) | 0.017 |
| Gram-negativos | 178 (54.4) | 60 (46.5) | 0.73 (0.484-1.095) | 0.127 |
| <i>E. coli</i> | 113 (34.6) | 30 (23.3) | 0.57 (0.359-0.916) | 0.019 |
| <i>E. coli</i> productor de BLEE | 15 (4.6) | 4 (3.1) | 1 (0.307-3.286) | 1 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 33 (10.1) | 10 (7.8) | 0.75 (0.358-1.567) | 0.441 |
| <i>Klebsiella</i> productor de BLEE | 7 (2.14) | 1 (0.8) | 0.41 (0.044-3.831) | 0.656 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 12 (3.7) | 3 (2.3) | 0.62 (0.173-2.252) | 0.572 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 6 (1.8) | 10 (7.8) | 4.50 (1.599-12.640) | 0.004 |
| Anaerobios | 9 (2.8) | 4 (3.1) | 1.13 (0.342-3.738) | 0.765 |
| Hongos | 15 (4.6) | 10 (7.8) | 1.75 (0.764-3.999) | 0.181 |

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BLEE: βlactamasas de espectro extendido.

4.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD GLOBAL INTRAUCI EN LA COHORTE DE DERIVACIÓN.

Las variables analizadas fueron: edad ≥ 75 años, sexo, SOFA >2 ; APACHE II > 18 ; infecciones de alto y bajo riesgo de mortalidad, tratamiento empírico activo, confirmación de foco, origen nosocomial, respuesta inflamatoria en forma de shock séptico, neutropenia $<500/\text{mm}^3$, neoplasia, enfermedad renal moderada/grave, hepatopatía moderada/grave, infección por: *S. aureus*; SCN, *Enterococcus* spp.; *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. A continuación, eliminamos del modelo aquellas variables que no alcanzaban la significación estadística, siendo 7 las variables finalmente seleccionadas: edad ≥ 75 años, APACHE II >18 , respuesta inflamatoria en forma de shock séptico, neoplasia, origen nosocomial, enfermedad hepática moderada o grave e infección por *S. aureus*, resultando todas ellas estadísticamente significativas en el modelo final. Con dichas variables se elaboró el modelo pronóstico. Este modelo final presenta un AUROC para mortalidad de 0.76 (IC 95%: 0.71-0.80).

4.4. ELABORACIÓN DEL SCORE PREDICTIVO

El score asignado a cada una de las variables en función de su coeficiente de regresión se muestra en la **Tabla 29**, los valores de S, E, VPP, VPN y precisión para los diferentes puntos de corte de cada score y proporción de pacientes se muestra en la **Tabla 30**.

La regla de predicción basada en los scores muestra un AUROC para mortalidad de 0.76 (IC95%: 0.71-0.80) **Figura 3.**

Tabla 29 Puntuación del score

| Variables | Coefficiente β | Coefficientes de regresión (IC 95%) | Puntos |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------|
| Edad \geq 75 años | 0.713 | 2.04 (1.20-3.44) | 2 |
| APACHE II > 18 | 0.669 | 1.95 (1.23-3.10) | 2 |
| Enfermedad hepática (mod/grave) | 1.140 | 3.13 (1.48-6.63) | 3 |
| Neoplasia | 1.350 | 3.86 (1.96-7.60) | 4 |
| Shock séptico | 0.862 | 2.37 (1.46-3.83) | 3 |
| Nosocomial | 1.096 | 2.99 (1.85-4.83) | 3 |
| <i>S. aureus</i> | 1.147 | 3.15 (1.60-6.20) | 3 |
| Puntuación total | | | 20 |

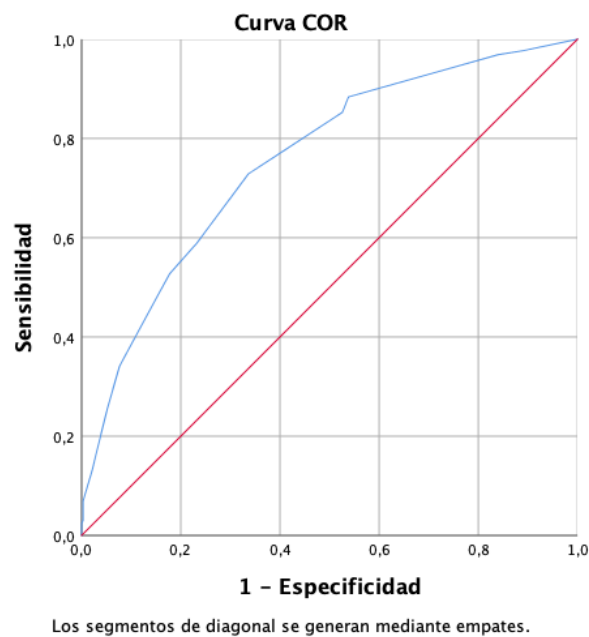


Figura 3. Curva ROC score cohorte de derivación.

4.5 VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

Una vez desarrollado el nuevo modelo pronóstico se realizó su validación en la muestra aleatorizada para dicho fin, CV. La AUROC obtenida para mortalidad por cualquier causa en la CV fue de 0.74 (IC95%: 0.67-0.80) **Figura 4**. Los valores de S, E, VPP, VPN y precisión para los diferentes puntos de corte de cada *score* se muestran en la **Tabla 30**. El VPN para *scores* menores de 8 fue del 82.6% en la CD y 78.7% en la CV; y el VPP para *scores* ≥ 14 fue del 100% tanto en la CD como en la CV.

Tabla 30 Proporción de pacientes, S, E, VPP, VPN y precisión de los diferentes puntos del score, para predecir mortalidad global al día 14 en las cohortes de derivación y validación.

| | Proporción pacientes | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | Precisión |
|------------------------------|-------------------------|--------------|---------------|------|------|-----------|
| Cohorte de derivación | | | | | | |
| Score ≥ 3 | 87.7 | 96.9 | 15.9 | 31.2 | 92.8 | 0.38 |
| Score ≥ 4 | 63.6 | 88.4 | 46.2 | 39.3 | 90.7 | 0.58 |
| Score ≥ 5 | 61.8 | 85.3 | 47.4 | 39 | 89 | 0.58 |
| Score ≥ 6 | 44.7 | 72.9 | 66.4 | 46.1 | 86.1 | 0.68 |
| Score ≥ 7 | 33.3 | 58.9 | 76.7 | 50 | 82.6 | 0.72 |
| Score ≥ 8 | 27.6 | 52.7 | 82.3 | 54 | 81.5 | 0.74 |
| Score ≥ 9 | 15.1 | 34.1 | 92.3 | 63.8 | 78 | 0.75 |
| Score ≥ 10 | 11 | 25.5 | 94.8 | 66 | 76.3 | 0.75 |
| Score ≥ 11 | 5.3 | 13.2 | 97.8 | 70.8 | 74.1 | 0.73 |
| Score ≥ 12 | 2.2 | 6.8 | 99.7 | 90 | 73.1 | 0.73 |
| Score ≥ 13 | 1.1 | 3.1 | 99.7 | 80 | 72.3 | 0.72 |
| Score ≥ 14 | 0.7 | 2.3 | 100 | 100 | 72.2 | 0.72 |
| Score ≥ 15 | 0.2 | 0.7 | 100 | 100 | 71.9 | 0.72 |
| Score ≥ 16 | 0.2 | 0.7 | 100 | 100 | 71.9 | 0.72 |
| Score=17 | 0.2 | 0.7 | 100 | 100 | 71.9 | 0.72 |
| Cohorte de validación | | | | | | |
| Score ≥ 3 | 83.7 | 98.5 | 22.6 | 35.1 | 97.2 | 0.45 |
| Score ≥ 4 | 66.1 | 89.4 | 43.9 | 40.4 | 90.7 | 0.57 |
| Score ≥ 5 | 65.6 | 89.4 | 44.5 | 40.7 | 90.7 | 0.58 |
| Score ≥ 6 | 42.5 | 62.1 | 65.8 | 43.6 | 80.3 | 0.65 |
| Score ≥ 7 | 29.9 | 50 | 78.7 | 50 | 78.7 | 0.70 |
| Score ≥ 8 | 21.7 | 42.4 | 87 | 58.3 | 78 | 0.73 |
| Score ≥ 9 | 13.1 | 28.8 | 93.5 | 65.5 | 75.5 | 0.74 |
| Score ≥ 10 | 9 | 21.2 | 96.1 | 70 | 74.1 | 0.73 |
| Score ≥ 11 | 5.4 | 16.7 | 99.3 | 91.7 | 73.7 | 0.75 |
| Score ≥ 12 | 3.2 | 10.6 | 100 | 100 | 72.4 | 0.73 |
| Score ≥ 13 | 1.4 | 4.5 | 100 | 100 | 71.1 | 0.71 |
| Score=14 | 0.9 | 3 | 100 | 100 | 70.8 | 0.71 |

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

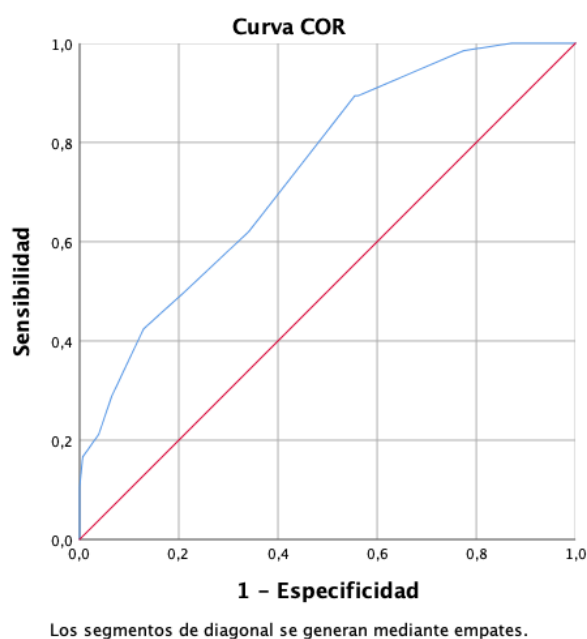


Figura 4. Curva ROC score cohorte de validación.

Adicionalmente, se hizo una clasificación del score para mortalidad en tres categorías: baja (score 0 a 7), intermedia (8 a 13) y alta (14 a 20). Tasas de mortalidad (CD:18%, CV:22%); (CD:53%, CV:56%); (CD:100%; CV:100%)

Tabla 31.

Tabla 31 Mortalidad en función del score en las cohortes de derivación y validación .

| Score | Clasificación | Mortalidad cualquier causa (%) | |
|---------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | | Cohorte de derivación | Cohorte de validación |
| 0 - 7 | Mortalidad baja | 61/330 (18.5) | 38/173 (22) |
| 8 - 13 | Mortalidad intermedia | 65/123 (52.8) | 26/46 (56.5) |
| 14 - 20 | Mortalidad alta | 3/3 (100) | 2/2 (100) |

DISCUSIÓN

Los objetivos incluidos en esta tesis, se han dirigido hacia el estudio de distintos aspectos relevantes de las bacteriemias. Nos centramos principalmente en las características diferenciales en cuanto a epidemiología, factores de riesgo, foco de infección y microbiología, que presentan aquellos pacientes que requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos de aquellos que son tratados fuera de estas unidades. Y particularmente en el grupo de BC y BACS.

Por otro lado, la bacteriemia es una patología frecuente y con elevada mortalidad, en este trabajo desarrollamos un *score* predictivo de mortalidad con variables disponibles durante el ingreso del paciente y que puede resultar muy útil para el manejo clínico de los mismos.

1. BACTERIEMIAS TRATADAS VERSUS NO TRATADAS EN UCI. DIFERENCIAS ENTRE AMBAS COHORTES.

Durante el periodo de estudio analizamos 6264 episodios de bacteriemias, de los que 677, el 10.8%, fueron tratados en UCI. Encontramos que los pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos fueron más jóvenes, y con *scores* pronósticos y de gravedad más elevados, lo cual tiene relación con que los pacientes con un episodio de bacteriemia que desarrollan disfunción orgánica o una respuesta inflamatoria en forma de shock séptico precisan

frecuentemente del ingreso en UCI para su tratamiento, hecho descrito ampliamente en la literatura(5,98,103,153). Mientras que en los pacientes tratados en planta hay un predominio de enfermedad de base fatal según el índice de McCabe, en consonancia con lo que estamos experimentando en los últimos años, un incremento en la esperanza de vida, no siempre libre de costes, enfrentándonos a una población añosa con elevada prevalencia de comorbilidades, peores condiciones basales, hospitalizaciones recurrentes y que por sus características son tratados en áreas de hospitalización convencionales(154).

En nuestra serie encontramos que la DM, la enfermedad hepática moderada grave y la infección VIH fue más frecuente en aquellos pacientes tratados en UCI, mientras que en los tratados en plantas encontramos una mayor prevalencia de tumores sólidos. Todos ellos han sido documentados en diversos estudios como factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia, está bien establecido que defectos en el funcionamiento de los leucocitos afectan a las defensas del huésped en pacientes diabéticos(51,52), que el aumento de permeabilidad intestinal favorece la translocación bacteriana en el paciente con hepatopatía grave(53,54), así como el mayor riesgo de bacteriemia en aquellos pacientes con neoplasias sólidas tanto por alteraciones inherentes en la respuesta innata y adaptativa a la infección, como por la frecuente administración de inmunosupresores y citotóxicos dirigidos a la enfermedad subyacente(56).

Aunque en nuestra serie destaca una proporción significativamente mayor de episodios de bacteriemias en pacientes VIH tratados en UCI, merece la pena resaltar que la prevalencia es muy baja en ambas cohortes 1.6% vs 0.7%, esto coincide con lo publicado en estudios previos, como muestra el trabajo de Rodríguez-Créixems et al(28) la proporción de episodios de bacteriemias que tienen lugar en los pacientes con VIH ha descendido de forma progresiva a lo largo de los años pasando de un 17.6% en los años previos a la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), hasta pasar a sólo un 3.6% en el año 2006, lo cual se ha puesto en relación con la eficacia de este tratamiento.

Los criterios que hemos seguido para clasificar las bacteriemias en función de la adquisición han sido los recomendados en la actualidad(1,10), que incluyen las categorías de BC, BACS y BN. En nuestra serie, en aquellos pacientes tratados fuera de unidades de cuidados intensivos predominan las BC (40.6%) y BACS (27.7%) mientras que en los pacientes tratados en UCI predominan las BN (52.4%). Diversos estudios han demostrado que el ingreso en unidades de cuidados intensivos se asocia a un elevado riesgo de desarrollar una BN, que se ha calculado que es hasta 7.4 veces superior a la que presentan los pacientes ingresados en otras áreas del hospital(155), en relación a la gravedad de las enfermedades de base que presentan estos pacientes, que como ya hemos mencionado anteriormente, se traducen en unos *scores* de gravedad más elevados y a la mayor utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos en estas unidades hospitalarias(29,47,58,156). De hecho, al analizar los factores de riesgo de infección encontramos que los

pacientes que son tratados en UCI presentan mayor utilización de dispositivos invasivos (CVC, CVP, VM y PICC) y otros procedimientos terapéuticos como NPT, cirugía en el mes previo y fibrobroncoscopia. Destaca como factor de riesgo en aquellos pacientes no tratados en UCI un mayor uso de antibióticos en el mes previo.

La respuesta inflamatoria en forma de shock séptico al episodio de bacteriemia fue significativamente mayor en los pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos (62.8% vs 8.6%) que en los tratados en áreas de hospitalización convencionales. Este hallazgo también ha sido descrito por autores como Brun-Buisson et al. o Vallés et al. en estudios previos (156,157). En cuanto al origen de las bacteriemias destacó el foco urinario en aquellos pacientes que no son tratados en UCI, este hecho coincide con la mayor prevalencia de BC y BACS en este grupo de pacientes y ha sido publicado en varios trabajos (1,32). La incapacidad de determinar el origen de la bacteriemia continúa siendo un problema no resuelto, encontramos que las bacteriemias de foco desconocido fueron significativamente más prevalentes en aquellos pacientes tratados en áreas de hospitalización distintas de unidades de cuidados intensivos (13.7% vs 10.5%), no obstante encontramos que en nuestra serie el porcentaje de bacteriemias de origen no aclarado fue menor que el descrito en otros trabajos que al igual que en nuestro caso sólo incluyen como bacteriemias secundarias a aquellas con foco de origen documentado microbiológicamente, donde oscila entre un 15-30%(1,29,157). En los pacientes tratados en UCI encontramos una prevalencia significativamente

mayor de bacteriemias de origen abdominal no biliar, relacionada con catéter, de origen respiratorio y secundarias a infección del SNC. Esto coincide con lo descrito en estudios previos, tradicionalmente las BRC ha sido el foco de bacteriemia más prevalente en las UCIs, ligado al origen nosocomial de las mismas y al extensivo uso de estos dispositivos vasculares en este grupo de pacientes, con series publicadas que informan de más de un 30% de casos(47,99,157), en nuestra serie, la incidencia es bastante menor 15.4% vs 12.3%, en pacientes tratados y no tratados en UCI respectivamente. Vale la pena destacar que esta disminución en el número de casos se ha conseguido gracias a la implementación de una serie de medidas recogidas dentro de los proyectos Zero para la prevención de la infección nosocomial(142). En cuanto a las bacteriemias secundarias a foco abdominal no biliar y respiratorio, como en otros trabajos publicados, en su mayoría estarían en relación con casos adquiridos en la comunidad o en el hospital que precisan de tratamiento en UCI(98), no obstante hay que resaltar que algunas de las bacteriemias asociadas a foco respiratorio pudieran estar en relación con neumonía asociada a ventilación mecánica al tratarse de forma similar a lo que ocurre con la BRC una infección de importante relevancia en las unidades de cuidados intensivos, descritas en algunas series como la segunda infección nosocomial más frecuente en dichas unidades(47,158,159), aunque de forma paralela a lo ocurrido con la BRC, gracias a la implementación de los programas Zero(160) ha disminuido de forma notable en los últimos años.

Globalmente los microorganismos Gram-positivos predominaron en el subgrupo de pacientes ingresados en UCI. Hay numerosos estudios en la literatura que describen este hecho(5,29,161). Sin embargo, a diferencia de lo publicado anteriormente, encontramos que en nuestra serie no predominan los *Staphylococcus* spp. como agentes causales, sino que encontramos una mayor prevalencia de *S. pneumoniae* lo cual guarda relación con el origen de la bacteriemia en este grupo de pacientes donde encontramos un predominio de bacteriemias secundarias a infección respiratoria y del SNC y en las que este microorganismo tiene un papel relevante(162). Dentro de los microorganismos Gram-negativos, destacan en este grupo de pacientes por su mayor frecuencia respecto a los pacientes tratados en plantas convencionales de hospitalización *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* claramente en relación con el foco abdominal o respiratorio nosocomial o asociado a ventilación mecánica(162). Encontramos que el porcentaje de bacteriemias secundarias a hongos, *Candida* spp. en su mayor parte, fueron más elevadas en los pacientes tratados en UCI con un porcentaje de 4.7% similar al descrito en otras series(29,157).

Dentro de los pacientes tratados en áreas convencionales de hospitalización encontramos un claro predominio de microorganismos Gram-negativos y dentro de estos predominó de forma significativa respecto a los pacientes tratados en UCI, *E. coli* como agente causal. Este hallazgo concuerda con la mayor prevalencia en estos pacientes de bacteriemias secundarias de origen

urinario y de foco desconocido y de origen comunitario o asociado a cuidados sanitarios(1,32).

En los últimos años se ha descrito un incremento preocupante en el aislamiento de gérmenes multirresistentes tanto en áreas convencionales de hospitalización como en unidades de cuidados intensivos(39–43), especialmente en este último grupo se han encontrado cifras especialmente elevadas, en un estudio internacional publicado recientemente que aporta información acerca de 1156 pacientes de UCI, encuentran que el 50.7% de los episodios de bacteriemias fueron causados por gérmenes multiresistentes y el 22% de los mismos por microorganismos con resistencia extendida(47). Tras lo anteriormente expuesto resulta cuanto menos sorprendente la baja incidencia de multiresistentes encontradas en nuestra serie, donde además no se objetivan diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratados en UCI de los que se tratan en plantas de hospitalización convencional, esto contrasta con algunas series recientemente publicadas donde se objetiva una propagación masiva de estos patógenos dentro de la comunidad(5,163). Más recientemente en un trabajo publicado por Pfaller et al., los autores encuentran que hasta un 35% de las BC son producidas por SAMR y un 14% por *Klebsiella* spp. productor de BLEE(164).

Hay que destacar que en nuestra serie encontramos una elevada proporción de tratamiento empírico adecuado en ambas cohortes, siendo éste significativamente mayor en la cohorte de pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos (86.7% vs 82.5%), a diferencia de lo publicado en otros

estudios donde la adquisición nosocomial y la gravedad clínica se ha relacionado con el tratamiento inadecuado(103,165). Este hecho pudiera estar en relación con las cifras de mortalidad descritas en nuestra serie, donde si bien encontramos una mortalidad cruda y atribuible más elevada en aquellos pacientes tratados en UCI (28.8% vs 13%) y (19.4% vs 8%) respectivamente, esta mortalidad es menor que la descrita en otros trabajos, que oscila entre el 35 y 60% de mortalidad global y en torno al 25% de mortalidad atribuible(4,45,98) en el grupo de pacientes ingresados en UCI.

De forma similar a lo demostrado en estudios previos(3,29,157), encontramos un incremento significativo de estancia en los pacientes tratados en UCI, respecto a los tratados en áreas convencionales de hospitalización 16.50 (7-30) vs 9 (4-16.50).

2. ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS COMUNITARIAS Y BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS, TRATADAS VERSUS NO TRATADAS EN UCI.

2.1 BACTERIEMIAS COMUNITARIAS.

En nuestra serie, las bacteriemias comunitarias predominaron sobre el resto, suponiendo un 40% del total, cifras algo mayores a las descritas en otras series, teniendo en cuenta que 16 de los hospitales participantes en el proyecto eran de tercer nivel(1,10,32). De ellas encontramos que el 9.7% precisaron de

tratamiento en unidades de cuidados intensivos, lo cual supone un 35%, de los episodios de bacteriemia que fueron tratadas en UCI, estas cifras coinciden con estudios previos realizados en cohortes de pacientes críticos(62,98).

Analizando las características del grupo de pacientes que precisan de tratamiento en este tipo de unidades, encontramos diferencias significativas respecto a los tratados en áreas de hospitalización convencional en que se trata de pacientes más jóvenes y con scores de gravedad más elevados, lo cual coincide con lo publicado previamente en otros trabajos(103,166). No encontramos diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo de infección entre los pacientes tratados o no en la UCI por un episodio de BC, únicamente destacar un menor porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca y un porcentaje más elevados de pacientes con infección VIH en pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos. Cabe mencionar no obstante, como ya se ha expuesto en el apartado anterior, y Rodríguez-Créixems et al(28) reportaban en su trabajo, que la proporción de bacteriemias en pacientes VIH ha disminuido de forma ostensible en los últimos años, en probable relación con un mejor control de la enfermedad con el TARGA.

Encontramos que la estancia de los pacientes con BC ingresados en unidades de cuidados intensivos de forma similar a lo publicado en otros trabajos presentan una estancia hospitalaria prolongada(166).

Entre las BC que precisan de tratamiento en UCI, encontramos con mayor frecuencia la infección intraabdominal no relacionada con la vía biliar y la bacteriemia de foco respiratorio, siendo considerado ambos focos de alto

riesgo de mortalidad(103,150). Por ello, encontramos un mayor porcentaje de microorganismos Gram-positivos en global y de forma concreta de *S. pneumoniae*. Estos hallazgos coinciden con lo publicado en otras series (103,166). Destacamos que, aunque existe un importante porcentaje de microorganismos Gram-negativos en general y como microorganismo más frecuente *E. coli*, éstos predominan significativamente en aquellos pacientes tratados en áreas de hospitalización convencional, en los que destaca como focos de bacteriemia más frecuente el urinario y desconocido.

Como era previsible, las BAC que ingresaron en UCI presentaron una incidencia muy alta de shock séptico (67.8%) y probablemente fue el motivo de ingreso en dicha unidad en mucho de los casos, encontramos que este porcentaje es algo mayor al encontrado en otras series publicadas(103,156,166). Por ello, también mostraron una tasa de mortalidad más alta que en aquellos pacientes no ingresados en UCI, tanto cruda (17.3%) como relacionada con la propia bacteriemia (12.7%), aunque esta mortalidad es significativamente menor que la observada en otros estudios donde informan tasas de mortalidad comprendidas entre 20 a 45% (103,166), esto pudiera estar en relación con las elevadas cifras de tratamiento antibiótico apropiado en nuestra serie, ya que está bien establecido que la adecuación del tratamiento antibiótico influye en el pronóstico de estos pacientes(6,7,103), hay series publicadas donde la incidencia de tratamiento antibiótico inapropiado en los pacientes con bacteriemia comunitaria ingresados en la UCI oscila entre el 15% y el 20%(103,166,167), siendo en nuestro caso < del 6%.

2.2 BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS.

La proporción de BACS de nuestra serie fue del 26%, 1634 episodios de bacteriemias, cifra similar a la publicada por Rodríguez-Baño et al en un estudio multicéntrico realizado durante los años 2006-2007 en hospitales andaluces(1) que fue del 24% y algo más bajas a las cifras publicadas previamente por Friedman o Siegman-Igra que fueron del 37% y 39% respectivamente(10,31). Estas variaciones pueden atribuirse a las diferencias poblacionales propias de los distintos sistemas sanitarios, lo cual coincidiría con que las cifras sean tan parecidas al primero de los estudios referenciados. Sin embargo, parte de estas diferencias podrían atribuirse también a la ausencia de una definición consensuada para el término “asociada a cuidados sanitarios”, lo que conlleva que los porcentajes sean muy distintos según se incluyan o no determinados factores. De estos episodios un 0.5% precisaron de tratamiento en UCI, lo cual supone un 12.5% de todos los pacientes con episodios de bacteriemia que fueron tratados en UCI, estas cifras son algo más bajas que las publicadas en estudios previos(98).

Existen aún pocos estudios que hayan analizado las características de las BACS que precisan ingreso en UCI. Los datos del estudio multicéntrico realizado en nuestro país y un hospital de Argentina por Vallés et al(98) coinciden con los nuestros, los pacientes que son tratados en UCI en

relación a un episodio de BACS, presentan una edad menor y unos *scores* de gravedad más elevados que los que son tratados en áreas de hospitalización convencional(32). En general, encontramos que los dos grupos fueron similares en cuanto a comorbilidades destacando en frecuencia, DM, EPOC, insuficiencia renal y tumor solido, los cuales coinciden con series previamente publicadas(1,10,32,62,98).

Ambos grupos se encuentran expuestos a un elevado porcentaje de dispositivos invasivos lo cual conlleva una disrupción de las barreras anatómicas favoreciendo el desarrollo de bacteriemias(58), únicamente encontramos diferencias respecto al mayor porcentaje de pacientes con cirugía en el mes previo en el grupo de pacientes tratados en UCI, lo cual podría estar relacionado como veremos posteriormente con los focos más frecuentes de bacteriemia en este grupo.

En relación con los focos de bacteriemias, el urinario fue el más frecuente en ambos grupos de pacientes, lo cual coincide con alguna de las series sobre el tema(31,32), pero encontramos una diferencia significativa en las bacteriemias secundarias a foco abdominal no biliar, siendo el número de casos más elevado en aquellos pacientes que se tratan en UCI y el segundo foco en frecuencia en este grupo, esto coincide con el estudio multicéntrico de Vallés et al. donde analiza las características de las BACS en pacientes ingresado en UCI(98), sin embargo a diferencia de nuestros datos, en esta cohorte, la bacteriemia de origen respiratorio fue la principal causa de BACS.

En cuanto a los microorganismos implicados no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, predominan los microorganismos Gram-negativos y por microorganismo predomina *E.coli* seguido de *S. aureus* lo cual resulta superponible al resultado de otras cohortes publicadas(1,32,62).

Cabe resaltar el elevado porcentaje de shock séptico como consecuencia de la bacteriemia en los pacientes tratados en UCI 71.4% vs 9.2%, siendo este más elevado que el publicado en el estudio de Vallés et al. en el subgrupo de pacientes críticos(98), probablemente en un elevado porcentaje de los casos esté en relación con el ingreso de los pacientes en dichas unidades. Está bien establecido que la respuesta sistémica a la bacteriemia está en relación con el origen de la infección, siendo las bacteriemias secundarias a foco respiratorio, abdominal y urinario las que se asociaron a una mayor incidencia de shock séptico. Esta respuesta puede variar también de acuerdo con el microorganismo causante de la bacteriemia, asociándose las bacteriemias causadas por microorganismos Gram-negativos a una mayor incidencia de shock séptico(157). Todos ellos datos coincidentes como hemos expuesto anteriormente con las características de nuestra serie.

Está descrito que la mortalidad de la BACS es mayor que en la bacteriemia comunitaria y prácticamente idéntica a la de la BN(10)(32), de hecho hay estudios que demuestran que la BACS es una variable independiente asociada a una mayor mortalidad (32,98). En nuestra serie encontramos

que los pacientes que se tratan en unidades de cuidados intensivos presentan de forma significativa mayor mortalidad tanto global como atribuible al episodio de bacteriemia 25.9% vs 20%, probablemente en relación con las características de los pacientes, mayores scores de gravedad, mayor incidencia de infecciones de elevado riesgo de mortalidad, mayor incidencia de shock séptico. No obstante si comparamos nuestros datos con los publicados por Vallés et al.(103) donde se centra en las BACS en una cohorte de pacientes críticos encontramos en nuestra serie una menor mortalidad global a la descrita, que se sitúa en el 34.4%. Existen aún pocos estudios que hayan analizado las características de las BACS que requieren ingreso en UCI. Los datos del estudio multicéntrico realizado en nuestro país (105) coinciden con los nuestros. En este estudio el origen principal de las BACS fue la infección del tracto urinario (38%), predominaron los microorganismos gramnegativos (64%) y *E. coli* y *S. aureus* fueron los aislados con más frecuencia. En la UCI de nuestro centro sólo hubo 13 episodios de BACS, por lo que no podemos extraer conclusiones firmes sobre la epidemiología de estos episodios. Sin embargo, podemos decir que casi todos los casos fueron de origen urinario (7 casos) y *E. coli* fue la etiología más frecuente (69%).

3. OBTENCIÓN Y VALIDACIÓN DEL MODELO Y SCORE PREDICTIVO DE MORTALIDAD.

Disponer de modelos pronósticos en la práctica clínica puede ser muy útil, son complementos de uso rutinario que con la estratificación de los pacientes en niveles de riesgo pueden orientar en el pronóstico. Este trabajo desarrolla un *score* predictivo de mortalidad en pacientes con bacteriemia. Una de las ventajas del mismo es que las variables medidas se recogen fácilmente de la historia clínica del paciente, una vez disponemos del aislamiento microbiológico, por lo que puede resultar muy útil en el manejo clínico de estos pacientes. Han sido publicado en múltiples trabajos una serie de factores relacionados con la mortalidad en este tipo de infecciones, pero hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que desarrolla un modelo predictivo cuantificado para pacientes con bacteriemias, con excepción del estudio INCREMENT que se centra en un grupo concreto de bacteriemias, como son las ocasionadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas y BLEE(152,168).

Las variables incluidas en nuestro modelo, en su mayoría han mostrado relación con mortalidad en pacientes con bacteriemia en estudios publicados previamente.

Tanto la edad como el estado general del paciente influyen en el pronóstico de los pacientes con bacteriemia, así en el estudio de Blot et al., encuentran entre otros factores, que tanto la edad (HR 1.01; IC 95% 1.00-1.02; p=0.009), como

el APACHE II elevado (HR 1.33; IC 95% 1.03-1.72; $p=0.032$), fueron independientemente asociados con una elevada mortalidad hospitalaria(150). Igualmente, la presencia de comorbilidad influye en el pronóstico de la bacteriemia, ya que la respuesta del paciente ante ésta dependerá en última instancia de la reserva fisiológica con la que éste cuenta. Hay estudios que demuestran que determinadas enfermedades crónicas, principalmente la hepatopatía crónica(4,99) y estados de inmunosupresión como las neoplasias y sus tratamientos asociados(4,99,104) son predictores independientes de mortalidad.

La gravedad clínica del paciente en el momento de presentación de la bacteriemia es considerada casi de forma constante en todos los estudios como otro factor predictor de mortalidad por bacteriemia. Tumbarello et al., mediante regresión logística, encuentran relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la presentación de la bacteriemia en forma de shock séptico (OR 7.17; IC 95% 1.63-31.03; $p=0.008$), este mismo hecho había sido previamente ya informado por otros autores(103,156,157).

Los microorganismos responsables de las bacteriemias poseen diferentes factores de virulencia que pueden tener impacto directo sobre el pronóstico. La bacteriemia por *S. aureus* se asocia a una elevada mortalidad e importante frecuencia de complicaciones graves entre las que se encuentran endocarditis e infecciones metastásicas. En el estudio de Prowle et al.(4), mediante regresión de Cox encuentran como factores predictores de mortalidad el tener una infección por *Candida spp.* (HR 4.60; IC 95% 3.23-6.57; $p<0.001$), BGN

(HR 2.13; IC 95% 1.49-3.04; $p < 0.001$) o *S. aureus* (HR 2.07; IC 95% 1.48-2.90; $p < 0.001$). Previamente Shorr et al., en un estudio multicéntrico publicado en el año 2006, donde participaron 59 hospitales, encontraron que *S. aureus* fue el factor independiente relacionado con mayor riesgo de mortalidad por bacteriemia (OR 2.70; IC 95% 2.03-3.58)(169).

Igualmente ha sido publicado en varios trabajos que la adquisición de la bacteriemia también influye en el pronóstico relacionándose el origen nosocomial con una mayor mortalidad. En el estudio de Friedman et al., la mortalidad de las BN fue mayor que la de las BC (37% vs 16%; $P < 0.001$) y aunque también fue mayor que en las BACS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (37% vs 29%; $P = 0.19$). En el estudio de Son et al. la mortalidad de las BN (23%) fue significativamente mayor que la mortalidad de las BC (10,2%) $p < 0.001$, sin encontrarse diferencias entre las BN y BACS (23% vs 18.4%; $P = 0.188$)(170). Por último en el estudio de Vallés, las BN y las BACS mostraron la misma tasa de mortalidad (27% respectivamente) que fue mucho mayor que la de las BAC (10%)(32).

Los modelos predictivos deben cumplir una serie de requisitos, en primer lugar deben medir un resultado de interés, en segundo lugar deben ser fáciles de usar y reflejar el objetivo buscado y por último se les exige que sean válidos, reproducibles y con capacidad de respuesta(171). Con la elaboración y calibración del nuevo modelo se han cumplido estos aspectos que demostraron la eficacia del mismo.

Ha demostrado capacidad para la detección de probabilidad de morir, ya que en la medida que se ha alcanzado un mayor puntaje en el *score* se ha obtenido mayor correlación con la mortalidad. El modelo desarrollado mostró una buena capacidad predictiva y ayuda a definir los pacientes con bajo, intermedio o alto riesgo de mortalidad, y por tanto lo convertiría en una herramienta de gran utilidad a la hora de abordar el manejo inicial de estos pacientes. Resulta razonable pensar que aquellos pacientes con un *score* >7 sean candidatos a recibir medidas extraordinarias en su manejo clínico.

La muestra resulta representativa, ya que los pacientes incluidos han sido todos aquellos que han precisado ingreso en UCI en todos los hospitales participantes.

Ha mostrado calidad en las observaciones y recogida de datos, ya que se trata de una base de datos recogida de forma prospectiva.

Se ha podido demostrar la validez del nuevo modelo por su capacidad de describir lo que ocurre realmente en la población de pacientes críticos, validando el modelo en una muestra homogénea y comparable a la utilizada para su elaboración (muestra de validación).

Sería reproducible y factible, ya que se ajustaría a los procedimientos habituales que se realizan en las unidades de cuidados intensivos y permite ser adaptado a diferentes contextos.

Aunque los *scores* de gravedad de la enfermedad no deben ser considerados elementos claves del tratamiento, lo cierto es que pueden ser útiles en la toma de decisiones clínicas y en la identificación de pacientes de riesgo elevado. Se

debe tener en cuenta que la evaluación de una probabilidad calculada para un determinado paciente debe llevarse a cabo siempre en relación a los resultados esperados para un grupo de pacientes de características similares. No obstante, su correcta aplicación puede ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica, resultando en una mejor atención al paciente.

4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

LIMITACIONES:

Aunque se trata de una importante cohorte, con una elevada participación de hospitales a lo largo de la geografía española, encontramos que los centros participantes se concentran en el norte, sur y este del país, lo cual implica que nuestros resultados podrían no ser aplicables a otras áreas de nuestra geografía donde podríamos encontrar una epidemiología y perfil de resistencias distinto.

Aunque el estudio se diseñó para incluir casos consecutivos en los centros participantes, siempre es posible que exista un sesgo de selección y que los pacientes incluidos no sean globalmente representativos.

En cuanto al *score* predictivo hay que recordar que los datos se han obtenido de un estudio observacional, por lo tanto, hay que tener en cuenta la potencial limitación de no haber incluido en el análisis posibles variables confusoras. Por otro lado, hay que resaltar que la validación se ha realizado en una muestra aleatoria seleccionada de la misma cohorte, por lo que sería interesante poder validar el *score* en una cohorte externa.

FORTALEZAS:

Algunas fortalezas de este estudio es que se trata de una cohorte extensa, con un número importante de hospitales participantes, lo cual limita el sesgo de selección y permitió a su vez la validación del *score*.

Se incluyeron variables de fácil aplicabilidad en la práctica clínica y ante las que todos los centros participantes tenían experiencia en su cumplimentación.

Tras la recolección de los datos se realizó una primera evaluación, detección de datos faltantes y una ronda de *queries* ante datos incoherentes o ausentes, lo cual limita el sesgo de clasificación.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con bacteriemia que precisan de tratamiento en unidades de cuidados intensivos son más jóvenes, con unos índices pronósticos y scores de gravedad más elevados, una mayor incidencia de shock séptico como respuesta inflamatoria a la infección y una mortalidad más elevada. Dichas características se mantienen en la cohorte de bacteriemias comunitarias y bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.
- En el subgrupo de las bacteriemias comunitarias que necesitan de tratamiento en unidades de cuidados intensivos, predomina el origen respiratorio con un predominio de microorganismos Gram-positivos (*S. pneumoniae*) mientras que en el resto de pacientes predomina el foco de origen desconocido y urinario con un predominio de microorganismos Gram-negativos.
- Dentro de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, salvo una mayor incidencia de infección abdominal no biliar y las mencionadas previamente, no encontramos diferencias relevantes en cuanto a factores de riesgo extrínseco de infección, foco de infección y microbiología entre aquellos pacientes que precisan o no de tratamiento en unidades de cuidados intensivos.
- Destaca la baja incidencia en nuestra serie de microorganismos multirresistentes tales como SAMR, *E. coli* productor de BLEE y

Klebsiella spp. productor de BLEE, sin encontrar diferencias significativas entre ambas cohortes. Hecho que se mantiene en los subgrupos de Bacteriemias comunitarias y Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.

- El score predictivo de mortalidad que ha sido desarrollado y validado en esta tesis doctoral permite identificar pacientes con bajo, medio y alto riesgo de mortalidad con variables fácilmente medibles en el día que el paciente desarrolla la bacteriemia.
- Entre los patógenos responsables, solo *S. aureus* aparece en el modelo del cual se deriva este score, lo cual refuerza la elevada gravedad de la bacteriemia causada por este microorganismo Gram-positivo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1408-13.
2. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-9.
3. Barnett AG, Page K, Campbell M, Martin E, Rashleigh-Rolls R, Halton K, et al. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: A case-control study. *BMJ Open.* 2023;3(10):1-6.
4. Prowle J.R. , Echeverri J.E., Ligabo E.V. , Sherry N. , Taori G.C. , Crozier T.M. , et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: Incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 2011;15(2): R100.
5. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2462-67.
6. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):436-41.
7. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, De Cueto M, García M V., et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: A propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):472-8.
8. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):444-65.
9. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):584-602.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP,

- et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791.
11. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(5):335-40.
 12. Rodríguez-Baño J, De Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):815-29.
 13. López Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, López J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: A survey of 392 episodes. *J Intern Med.* 2005;258(2):172-80.
 14. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA.* 1995;273(2):117.
 15. Cawcutt KA, Peters SG. Severe Sepsis and Septic Shock: Clinical Overview and Update on Management. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1572-8.
 16. 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. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
 17. 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(4):1250-6.
 18. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1673-6.
 19. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
 20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
 21. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international

- consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
22. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-6.
 23. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003.
 24. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51.
 25. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131(4):417-30.
 26. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):32-43.
 27. 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(16):1546-54.
 28. Rodríguez-Créixems 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 (Baltimore)*. 2008;87(4):234-49.
 29. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar J-R, Soufir L, et al. Excess Risk of Death from Intensive Care Unit--Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006 ;42(8):1118-26.
 30. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323.
 31. 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(11):1431-9.
 32. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect*. 2008;56(1):27-34.

33. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):308-13.
34. Retamar P, López-Prieto D, Nátera C, De Cueto M, Nuño E, Herrero M, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):344.
35. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):40-8.
36. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):492-500.
37. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1289-94.
38. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.
39. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis.* 2006;43(11):1407-14.
40. Tumbarello M, Maria Treccarichi E, Giuseppe De Rosa F, Giannella M, Roberto Giacobbe D, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133-43.
41. Corcione S, Rocchetti A, Argentero PA, Raso R, Zotti CM, De Rosa FG, et al. A one-year survey of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: beyond the ICU. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):e11-3.
42. Giacobbe DR, Bono V Del, Marchese A, Viscoli C. Early carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: should we expand the screening? *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):O1157-8.
43. Alicino C, Roberto Giacobbe D, Orsi A, Tassinari F, Trucchi C, Sarteschi G, et al. Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective

- study in a large teaching hospital in northern Italy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:415.
44. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013; 51(12):4167-72.
 45. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2009;33(7):336-45.
 46. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2018.pdf>
 47. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38(12):1930-45.
 48. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39(4):665-70.
 49. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. Geneva: WHO; 2014. p. 1-256.
 50. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):65-9.
 51. Van der Pouw Kraan TCTM, Chen WJ, Bunck MCM, van Raalte DH, van der Zijl NJ, van Genugten RE, et al. Metabolic changes in type 2 diabetes are reflected in peripheral blood cells, revealing aberrant cytotoxicity, a viral signature, and hypoxia inducible factor activity. *BMC Med Genomics.* 2015;8(1):20.
 52. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2015;9(3):192-9.
 53. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542.
 54. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to

- compromised paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology*. 2012;55(4):1154-63.
55. Alarcón GS. Infections in Systemic Connective Tissue Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma, and Polymyositis/Dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(4):849-75.
 56. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(3):143-9.
 57. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69(5):417-23.
 58. Timsit J-F, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):479-86.
 59. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725-32.
 60. Giannella M, Trearichi EM, De Rosa FG, Bono V Del, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1357-62.
 61. Bassetti M, Trearichi EM, Mesini A, Spanu T, Giacobbe DR, Rossi M, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(9):862-9.
 62. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: A multicenter cohort study. *J Infect*. 2011;62(2):130-5.
 63. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):342-7.
 64. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):357-62.
 65. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, Tacconelli E, Almanasreh N, Fraser A, et al. Prediction of bacteremia using TREAT, a computerized decision-

- support system. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1274-82.
66. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659-66.
 67. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):3-9.
 68. Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Trinidad Prados-Blanco M., Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martín E, de los Monteros BS-E, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(3):135-9.
 69. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
 70. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(3):157-63.
 71. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(4):788-802.
 72. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):547-54.
 73. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream Infections: A Trial of the Impact of Different Methods of Reporting Positive Blood Culture Results. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1161-9.
 74. Uehara Y, Yagoshi M, Tanimichi Y, Yamada H, Shimoguchi K, Yamamoto S, et al. Impact of Reporting Gram Stain Results From Blood Culture Bottles on the Selection of Antimicrobial Agents. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(1):18-25.
 75. Edmiston CE, Garcia R, Barnden M, DeBaun B, Johnson HB. Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists. *Am J Infect Control.* 2018;46(9):1060-8.
 76. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: State of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):313-22.
 77. Marco F. Métodos moleculares para el diagnóstico de septicemia.

- Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(9):586-92.
78. Lindholm L, Sarkkinen H. Direct identification of gram-positive cocci from routine blood cultures by using AccuProbe tests. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5609-13.
 79. Pence MA, McElvania TeKippe E. Diagnostic Assays for Identification of Microorganisms and Antimicrobial Resistance Determinants Directly from Positive Blood Culture Broth. *Clin Lab Med.* 2013;33(3):651-84.
 80. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Fisher MA, Barker E, Garrone NF, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74(4):349-55.
 81. Martinez RM, Bauerle ER, Fang FC, Butler-Wu SM. Evaluation of three rapid diagnostic methods for direct identification of microorganisms in positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2521-9.
 82. Deck MK, Anderson ES, Buckner RJ, Colasante G, Coull JM, Crystal B, et al. Multicenter evaluation of the *Staphylococcus* QuickFISH method for simultaneous identification of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci directly from blood culture bottles in less than 30 minutes. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):1994-8.
 83. Chantell C. Multiplexed Automated Digital Microscopy for Rapid Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria and Yeast Directly from Clinical Samples. *Clin Microbiol Newsl.* 2015;37(20):161-7.
 84. Carlos Rodríguez J, Ángel Bratos M, Merino E, Ezpeleta C. Utilización de MALDI-TOF en el diagnóstico rápido de la sepsis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:19-25.
 85. Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, Tangomo M, Girard M, Francois P, et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1169-75.
 86. Prod'hom G, Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1481-3.
 87. Muñoz Bellido JL, González Buitrago JM. Espectrometría de masas MALDI-TOF en microbiología clínica. Situación actual y perspectivas futuras. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(6):369-71.

88. Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):323-31.
89. Ecker DJ, Sampath R, Li H, Massire C, Matthews HE, Toleno D, et al. New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(4):399-415.
90. Chang S-S, Hsieh W-H, Liu T-S, Lee S-H, Wang C-H, Chou H-C, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e62323.
91. Carrara L, Navarro F, Turbau M, Seres M, Morán I, Quintana I, et al. Molecular diagnosis of bloodstream infections with a new dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR assay. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 11):1673-9.
92. Loonen AJM, Jager C, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *PLoS One.* 2014;9(1):e87315.
93. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, Pletz MW, Lehmann M, Straube E, et al. Evaluation of a polymerase chain reaction assay for pathogen detection in septic patients under routine condition: an observational study. *PLoS One.* 2012;7(9):e46003.
94. Wellinghausen N, Kochem A-J, Disqué C, Mühl H, Gebert S, Winter J, et al. Diagnosis of Bacteremia in Whole-Blood Samples by Use of a Commercial Universal 16S rRNA Gene-Based PCR and Sequence Analysis. *J Clin Microbiol.* 2009;47(9):2759-65.
95. Bacconi A, Richmond GS, Baroldi MA, Laffler TG, Blyn LB, Carolan HE, et al. Improved Sensitivity for Molecular Detection of Bacterial and *Candida* Infections in Blood. *J Clin Microbiol.* 2014;52(9):3164-74.
96. Jordana-Lluch E, Giménez M, Dolores Quesada M, Rivaya B, Marcó C, Jesús Domínguez M, et al. Evaluation of the Broad-Range PCR/ESI-MS Technology in Blood Specimens for the Molecular Diagnosis of Bloodstream Infections. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140865.
97. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Blanco A, Escosca A, Armestar F, et al. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest.* 2011;139(4):810-5.
98. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BAActeraemia

- Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1276-85.
99. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality*. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1886-95.
 100. Cohen J. A role for the micro-organism in the outcome from infection? A principle challenged*. *Crit Care Med.* 2011;39(8):2001-2.
 101. Laupland KB, Zygun DA, Doig CJ, Bagshaw SM, Svenson LW, Fick GH. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Med.* 2005;31(2):213-9.
 102. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients. *Chest.* 2003;123(5):1615-24.
 103. Timsit JF, Laupland KB, Koulenti D, Antonelli M, Xiaochun M, Vésin A, et al. Center- and Patient-Based Determinants of Day28 Mortality of Hospital-Acquired Bloodstream Infections in Intensive Care Units: the Eurobact Study. 2011.
 104. Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, Vallés J, Almirante B, Garcés R, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2185-93.
 105. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.
 106. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream Infections: A Trial of the Impact of Different Methods of Reporting Positive Blood Culture Results. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1161-9.
 107. Ammerlaan HSM, Harbarth S, Buiting AGM, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, et al. Secular Trends in Nosocomial Bloodstream Infections: Antibiotic-Resistant Bacteria Increase the Total Burden of Infection. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):798-805.
 108. De Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, BURDEN study group. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001104.

109. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):1987-94.
110. Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1-11.
111. Díaz-Martín A, Luisa Martínez-González M, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Jesus Lopez-Pueyo M, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care.* 2012;16(6):R223.
112. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):208-16.
113. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38(8):1651-64.
114. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of Empiric Therapy with α-Lactam Alone or Combined with an Aminoglycoside on Prognosis of Bacteremia Due to Gram-Negative Microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3590-6.
115. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(5):1127-33.
116. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
117. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):19-34.
118. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2070-82.

119. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357-63.
120. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Kanj SS. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):645-52.
121. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4241-9.
122. Duszyńska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R165.
123. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and . *Crit Care*. 29 de marzo de 2019;23(1):104.
124. Chusri S, Silpapojakul K, McNeil E, Singkhamanan K, Chongsuvivatwong V. Impact of antibiotic exposure on occurrence of nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: A case control study. *J Infect Chemother*. 2015;21(2):90-5.
125. Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology. *Médecine Mal Infect*. 2015;45(1-2):34-40.
126. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L, Ramírez P, Sierra R, Arias-Verdú D, et al. Initial Antifungal Strategy Reduces Mortality in Critically Ill Patients With Candidemia. *Crit Care Med*. 2018;46(3):384-93.
127. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32-40.
128. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized

- noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399-408.
129. Daneman N, Shore K, Pinto R, Fowler R. Antibiotic treatment duration for bloodstream infections in critically ill patients: a national survey of Canadian infectious diseases and critical care specialists. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(6):480-5.
 130. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091-8.
 131. Rubinstein E. Short antibiotic treatment courses or how short is short? *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:76-9.
 132. Rubinstein E, Keynan Y. Short-course therapy for severe infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:S22-4.
 133. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(6):R267.
 134. De Santis V, Gresoiu M, Corona A, Wilson APR, Singer M. Bacteraemia incidence, causative organisms and resistance patterns, antibiotic strategies and outcomes in a single university hospital ICU: continuing improvement between 2000 and 2013. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):273-8.
 135. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary MRSA Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285-92.
 136. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):409-17.
 137. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018; 22(1):191.
 138. Montero JG, Lerma FÁ, Galleymore PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaité FB, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU «Zero Resistance» program. *Crit Care.* 2015;19:114.

139. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential Role of Active Surveillance in the Control of a Hospital-Wide Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):620-6.
140. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):60-7.
141. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2364-72.
142. Martínez Pérez-Crespo PM, López-Cortés LE, Retamar-Gentil P, García JFL, Vinuesa García D, León E, et al. Epidemiologic changes in bloodstream infections in Andalucía (Spain) during the last decade. *Clin Microbiol Infect*. 2020; May 26.
143. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e296.
144. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
145. McCabe WR; Jackson GG. Gram-negative bacteremia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:845-55.
146. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*. 1989;87(5):540-6.
147. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
148. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29. *Infect Dis*. 2002;34(12):1600-6.
149. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin*

- Infect Dis. 2002;34(12):1600-6.
150. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome Downloaded from. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):760-6.
 151. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(10):1362-71.
 152. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med.* 2004;32(4):992-7.
 153. Del Bono V, Giacobbe DR. Bloodstream infections in internal medicine. *Virulence.* 2016;7(3):353-65.
 154. Trilla A, Gatell JM, Mensa J, Latorre X, Almela M, Soriano E, et al. Risk Factors for Nosocomial Bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: A Case-Control Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991;12(3):150-6.
 155. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3):617-24.
 156. Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):387-95.
 157. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(5):585-96.
 158. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Marker for Contemporaneous Extra-Pulmonic Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(2):77-83.
 159. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-Associated pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU

- «pneumonia zero» program. *Crit Care Med.* 2018;46(2):181-8.
160. Lim SJ, Choi JY, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. Intensive care unit-acquired blood stream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection.* 2014;42(5):875-81.
 161. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):266-84.
 162. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(3):310-8.
 163. Pfaller MA, Carvalhaes CG, Smith CJ, Diekema DJ, Castanheira M. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2012-2017). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;97(2):115016.
 164. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2742-51.
 165. Gonçalves-Pereira J, Pova PR, Lobo C, Carneiro AH. Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):242-8.
 166. 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.* 1 de julio de 2000;118(1):146-55.
 167. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernández-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):906-13.
 168. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database*. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2588-95.
 169. Seong Son J, Song J-H, Soo Ko K, Sup Yeom J, Kyun Ki H, Kim S-W,

- et al. Bloodstream Infections and Clinical Significance of Healthcare-associated Bacteremia: A Multicenter Surveillance Study in Korean Hospitals. *J Korean Med Sci*. 2010;25:992-8.
170. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. Second edition. Springer; 2009. 497 p.
 162. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(2):266-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05950-6>
 163. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Clinical Infectious Diseases Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. 2016 [citado 15 de abril de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/63/3/310/2566621>
 164. Pfaller MA, Carvalhaes CG, Smith CJ, Diekema DJ, Castanheira M. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. 2012 [citado 6 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115016>
 165. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. *Crit Care Med* [Internet]. diciembre de 2003 [citado 13 de abril de 2020];31(12):2742-51. Disponible en: <http://journals.lww.com/00003246-200312000-00004>
 166. Gonçalves-Pereira J, Povoá PR, Lobo C, Carneiro AH. Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 14 de abril de 2020];19(3):242-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14601300>
 167. 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* [Internet]. 1 de julio de 2000 [citado 14 de abril de 2020];118(1):146-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215390152>

168. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernández-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):906-13.
169. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database*. *Crit Care Med [Internet].* octubre de 2006 [citado 18 de abril de 2020];34(10):2588-95. Disponible en: <http://journals.lww.com/00003246-200610000-00012>
170. Seong Son J, Song J-H, Soo Ko K, Sup Yeom J, Kyun Ki H, Kim S-W, et al. Bloodstream Infections and Clinical Significance of Healthcare-associated Bacteremia: A Multicenter Surveillance Study in Korean Hospitals. *J Korean Med Sci [Internet].* 2010 [citado 18 de abril de 2020];25:992-8. Disponible en: <http://jkms.org>
171. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating.* Springer; 2009. 497 p.

ANEXOS:

ANEXO 1:

Cohorte Española de bacteriemias 2016: epidemiología, manejo clínico y factores pronósticos al diagnóstico.

Estudio PRO-BAC 2016

Versión 2.0-23/11/2016

1. DATOS INGRESO

Fecha ingreso: _____

Sexo: H/M

Edad: _____

Fecha de extracción de hemocultivo: _____

Servicio de extracción de hemocultivo: _____

Tipo de servicio

- Urgencias/Observación
- Médicos
- Quirúrgicos
- Cuidados críticos

Servicio responsable: _____

Tipo de servicio

- Urgencias/Observación
- Médicos
- Quirúrgicos
- Cuidados críticos

Fecha primera visita enfermedades infecciosas: _____

2. ENFERMEDADES DE BASE

McCabe

- No fatal (> 5 años)
- Últimamente fatal (< 1 año)
- Rápidamente fatal (< 6 meses)

Índice de Charlson

- Infarto de miocardio: No/Sí
- Insuficiencia cardíaca congestiva: No/Sí
- Enfermedad cerebrovascular: No/Sí
- Enfermedad vascular periférica: No/Sí
- Demencia: No/Sí
- Hemiplejia o paraplejia: No/Sí
- Enfermedad pulmonar crónica: No/Sí
- Úlcera péptica: No/Sí
- SIDA: No/Sí
- Enfermedad del tejido conectivo: No/Sí
- Enfermedad renal moderada/grave: No/Sí

- No diabetes
- Diabetes sin afectación de órgano diana
- Diabetes con afectación de órgano diana
- Enfermedad hepática
 - No
 - Leve
 - Moderada o grave
- Tumor
 - No
 - Cualquier tumor
 - Tumor sólido metastásico

- Diabetes

Enfermedades de base:

- Neoplasia hematológica
- Infecciones urinarias de repetición
- Tratamiento inmunosupresor

- Neutropenia <500 neutrófilos/mm³
- Otros, especificar: _____
- Uropatía obstructiva

- Patología biliar obstructiva
- Usuario de drogas parenterales

- Neutropenia <100 neutrófilos/mm³

3. DISPOSITIVOS Y PROCEDIMIENTOS

Dispositivos

- Catéter venoso periférico: No/Sí
- Catéter venoso central: No/Sí
- Catéter central de acceso periférico (PICC): No/Sí
- Marcapasos/DAI: No/Sí
- Prótesis vascular: No/Sí
- Prótesis valvular: No/Sí
- Prótesis articular: No/Sí
- Prótesis biliar: No/Sí
- Material de osteosíntesis: No/Sí
- Catéter doble J: No/Sí
- Nefrostomía: No/Sí
- Derivación ventricular: No/Sí
- Otros, especificar: _____

- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____
- Fecha: _____

Procedimientos invasivos (en el mes previo)

- Cirugía, especificar: _____
- Sonda urinaria
- Nutrición parenteral
- Gastroscopia
- Broncoscopia
- Procedimiento endoscópico digestivo alto
- Cistoscopia
- Otros, especificar: _____

- Catéter venoso permanente tipo portacath
- RTU
- Ventilación mecánica
- Colonoscopia
- Bacteriemia, aislamiento: _____
- Catéter venoso permanente tunelizado

RECUERDE: si se trata de una bacteriemia en los 30 días posteriores a una cirugía (independientemente del foco) y su centro participa en el sub-estudio de bacteriemias postquirúrgicas, NO OLVIDE rellenar la última pestaña del CRD.

Antimicrobianos (en el mes previo a la bacteriemia)

- Antimicrobiano 1: _____ Vía: oral/IM/IV Días: _____
- Antimicrobiano 2: _____ Vía: oral/IM/IV Días: _____
- Antimicrobiano 3: _____ Vía: oral/IM/IV Días: _____
- Antimicrobiano 4: _____ Vía: oral/IM/IV Días: _____

4. BACTERIEMIA ACTUAL-ETIOLOGÍA

- ¿Paciente hospitalizado en el día que el hemocultivo es positivo?: No/Sí
- Si paciente no hospitalizado, ¿contacto telefónico? : No/Sí

Etiología

- Monomicrobiana
- Mixta

- ¿La bacteriemia motivó el ingreso? : No/Sí
- Nº hemocultivos positivos: _____
- Nº hemocultivos extraídos: _____

* Se considera un hemocultivo al set compuesto por una botella aerobia y una botella anaerobia. Se considera hemocultivo positivo si el microorganismo crece en al menos una de las dos botellas.

Tiempo hasta hemocultivo positivo (sólo para cocos G+): _____
 Microorganismo/s: _____

Antibiograma de aislamiento actual

| | | |
|------------------------------|------|-------|
| - Amikacina | CMI: | S/I/R |
| - Ampicilina | CMI: | S/I/R |
| - Amoxicilina/clavulánico | CMI: | S/I/R |
| - Aztreonam | CMI: | S/I/R |
| - Cefepime | CMI: | S/I/R |
| - Cefotaxima/ceftriaxona | CMI: | S/I/R |
| - Ceftolozano/tazobactam | CMI: | S/I/R |
| - Ceftazidima | CMI: | S/I/R |
| - Ceftazidima/avibactam | CMI: | S/I/R |
| - Cefuroxima | CMI: | S/I/R |
| - Ciprofloxacino | CMI: | S/I/R |
| - Clindamicina | CMI: | S/I/R |
| - Colistina | CMI: | S/I/R |
| - Dalbavancina | CMI: | S/I/R |
| - Daptomicina | CMI: | S/I/R |
| - Ertapenem | CMI: | S/I/R |
| - Fosfomicina | CMI: | S/I/R |
| - Gentamicina | CMI: | S/I/R |
| - Imipenem | CMI: | S/I/R |
| - Linezolid | CMI: | S/I/R |
| - Levofloxacino | CMI: | S/I/R |
| - Meropenem | CMI: | S/I/R |
| - Oxacilina | CMI: | S/I/R |
| - Piperacilina/tazobactam | CMI: | S/I/R |
| - Penicilina | CMI: | S/I/R |
| - Trimetoprim-sulfametoxazol | CMI: | S/I/R |
| - Teicoplanina | CMI: | S/I/R |
| - Tobramicina | CMI: | S/I/R |
| - Vancomicina | CMI: | S/I/R |
| - Fluconazol | CMI: | S/I/R |
| - Caspofungina | CMI: | S/I/R |
| - Micafungina | CMI: | S/I/R |
| - Anidulafungina | CMI: | S/I/R |
| - Anfotericina B liposomal | CMI: | S/I/R |
| - Otros, especificar: | CMI: | S/I/R |

Información adicional (sólo si procede)

Confirmación BLEE: No/Sí

Confirmación carbapenemasa: No/Sí

Realización e- test de vancomicina (*Staphylococcus aureus*): No/Sí Resultado: _____mg/L

5. BACTERIEMIA ACTUAL-ADQUISICIÓN

Adquisición

- Nosocomial (>48h de ingreso previos al inicio de los síntomas de bacteriemia)
- Comunitaria
- Asociada a los cuidados sanitarios

Adquisición asociada a los cuidados sanitarios últimos 30 días

Atención en Hospital de día: No/Sí

Hospitalización domiciliaria: No/Sí

Dos o más visitas en consultas externas del hospital: No/Sí

Hemodiálisis: No/Sí
 Diálisis peritoneal: No/Sí
 ¿Ha recibido tratamiento intravenoso?: No/Sí
 Cirugía mayor: No/Sí
 Cura de herida: No/Sí
 Quimioterapia o radioterapia: No/Sí
 Residencia en centro sociosanitario (residencia de ancianos,...): No/Sí
 Ingreso de más de 48h en centro de crónicos o larga estancia en los últimos 60 días: No/Sí
 Ingreso de más de 48h en hospitales de agudos en los últimos 60 días: No/Sí

6. BACTERIEMIA ACTUAL-CLÍNICA

FOCO DE LA BACTERIEMIA

- Desconocido
- Urinario
- Abdominal (biliar)
- Abdominal (no biliar)
- Respiratorio
- Respiratorio (neumonía)
- Endocarditis
- Piel y partes blandas
- Osteoarticular
- Sistema Nervioso Central
- Catéter
- Otro, especificar: _____

Bacteriemia en relación con cirugía: No/Sí

Especificaciones sobre el foco de la bacteriemia: _____
 Confirmación microbiológica del foco de la bacteriemia: No/Sí

GRAVEDAD CLÍNICA EL DÍA QUE EL HEMOCULTIVO ES POSITIVO

- Sepsis
- Shock séptico
- No Sepsis
- Sepsis grave

APACHE II (sólo en pacientes ingresados en UCI): _____

score de Pitt

- Fiebre (Tª corporal)
 - <= 35°C ó >= 40°C
 - 35.1-36 ó 39-39.9
 - 36.1-38.9
- Hipotensión - Disminución aguda de la TA sistólica > 30 mmHg y diastólica < 20 mmHg o Requerimiento de drogas vasopresoras o TA sistólica < 90 mmHg: No/Sí
- Ventilación mecánica: No/Sí
- Fallo cardíaco: No/Sí
- Estado mental
 - Alerta
 - Desorientado
 - Estuporoso
 - Comatoso

Score de SOFA

Puntuación para SatO₂/FIO₂ en caso de no disponer de datos gasométricos:
PaO₂/FIO₂ SatO₂/FIO₂

< 400 < 512
 < 300 < 357
 < 200 < 214
 < 100 < 89

En pacientes sin aporte de O₂ con saturación normal aplicar cociente >400.

Respiración PaO₂/FIO₂ mmHg

- >400 <400 <300
 <200 <100

Coagulación plaquetas 10³/mm³

- >150 <150 <100
 <50 <20

Función hepática bilirrubina mg/dL

- <1.2 1.2-1.9 2.0-5.9
 6.0-11.9 >12.0

Cardiovascular hipotensión

- PAM ≥70
 PAM <70
 Dopamina ≤5 ó dobutamina
 Dopamina >5 ó norepinefrina ≤0.1
 Dopamina >15 ó norepinefrina >0.1

SNC Score Glasgow de Coma

- 15 13-14 10-12
 6-9 <6

Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)

- <1.2 1.2-1.9 2.0-3.4
 3.5-4.9 ó diuresis >5.0 ó diuresis
<500mL/d <200mL/d

Lactato > 2mmol /L

SI NO

Quick SOFA

- Alteración del nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow ≤13)
 Tensión arterial sistólica ≤100mmHg
 Frecuencia respiratoria ≥22rpm
 Ninguna de las anteriores

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DEL EPISODIO ACTUAL

TRATAMIENTO EMPÍRICO

Tratamiento antimicrobiano empírico 1

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

Tratamiento antimicrobiano empírico 2

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

Tratamiento antimicrobiano empírico 3

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

TRATAMIENTO TRAS IDENTIFICACIÓN (rellenar uno o ambos según proceda)

Tratamiento post GRAM

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

Tratamiento MALDI TOF

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Tratamiento antimicrobiano dirigido 1

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

Tratamiento antimicrobiano dirigido 2

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

Tratamiento secuencial vía oral

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

7. MANEJO CLÍNICO

ANTIBIOTERAPIA

*Si el infectólogo no fue informado o la acción no se realizó, dejar el campo en blanco.

NA: no aplica por no ser necesario.

- Fecha Gram _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha identificación patógeno _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha sensibilidad _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha primera valoración clínica* _____

MALDI TOF: No/Sí

Tratamiento dirigido activo precoz (<24 h): No/Sí

| | | |
|---|-----------------|---|
| Se aconsejó iniciar antibioterapia: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó retirada o no inicio por limitación terapéutica: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó ampliación de espectro: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó desescalar: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio por inactivo: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio por toxicidad: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio de dosis: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio a oral: | Fecha: | Se siguió la recomendación: |

TRATAMIENTO TRAS IDENTIFICACIÓN (rellenar uno o ambos según proceda)

Tratamiento post GRAM

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

Tratamiento MALDI TOF

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No /Sí

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Tratamiento antimicrobiano dirigido 1

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

Tratamiento antimicrobiano dirigido 2

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

Tratamiento secuencial vía oral

Antimicrobiano _____ Día inicio _____ Día fin _____ Activo in vitro: No/Sí

7. MANEJO CLÍNICO

ANTIBIOTERAPIA

*Si el infectólogo no fue informado o la acción no se realizó, dejar el campo en blanco.

NA: no aplica por no ser necesario.

- Fecha Gram _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha identificación patógeno _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha sensibilidad _____ Fecha información al infectólogo _____
- Fecha primera valoración clínica* _____

MALDI TOF: No/Sí

Tratamiento dirigido activo precoz (<24 h): No/Sí

| | | |
|---|-----------------|---|
| Se aconsejó iniciar antibioterapia: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó retirada o no inicio por limitación terapéutica: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó ampliación de espectro: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó desescalar: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio por inactivo: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio por toxicidad: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio de dosis: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio a oral: | Fecha: | Se siguió la recomendación: |

| | | |
|---|--------------|--------------------------------------|
| Sí/No/NA | _____ | Sí/No/NA |
| Se aconsejó cambio en base a foco de la bacteriemia: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |
| Se aconsejó por fracaso: Sí/No/NA | Fecha: _____ | Se siguió la recomendación: Sí/No/NA |

MANEJO DEL FOCO Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

Foco identificado por médico responsable en primeras 24h desde HC+ si no era evidente: No/Sí

- Si afirmativo, el foco era correcto: No/Sí/Dudoso
- Si negativo, el foco se identificó por el infectólogo:
 - Historia clínica
 - Pruebas complementarias
 - No se identificó

PRUEBAS ACONSEJADAS POR EL INFECTÓLOGO

Prueba de imagen/Medicina nuclear: No/Sí

| | |
|-----------------------------|------------------|
| Especificar: | Realizada: No/Sí |
| ○ Radiografía | |
| ○ Ecografía | |
| ○ ETT | |
| ○ ETE | |
| ○ TC | |
| ○ RM | |
| ○ Gammagrafía | |
| ○ Otras, especificar: _____ | |

| | |
|--|---------------------------------|
| Prueba microbiológica distinta de hemocultivo: No/Sí | Realizada: No/Sí |
| Prueba analítica (excepto micro): No/Sí | Realizada: No/Sí |
| Hemocultivo de control: No/Sí/NA | Fecha consejo HC control: _____ |

MANEJO DEL FOCO

Retirada catéter
 Aconsejada: No/Sí Realizada: No/Sí Fecha retirada: _____

Retirada otro dispositivo
 Aconsejada: No/Sí Realizada: No/Sí Fecha retirada: _____

Drenaje quirúrgico/percutáneo
 Aconsejada: No/Sí Realizada: No/Sí Fecha drenaje: _____

Otro procedimiento
 Aconsejada: No/Sí Realizada: No/Sí Fecha: _____
 Especificar procedimiento: _____

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Tratamiento con aminas las primeras 48h aconsejado: Realizado en menos de 6h:
 No/Sí/NP No/Sí

Terapia de reemplazo renal aconsejada: Realizado en menos de 6h:
 No/Sí/NP No/Sí

Soporte ventilatorio aconsejado: Realizado en menos de 6h:
 No/Sí/NP No/Sí

Transfusión de hemoderivados aconsejada: Realizado en menos de 6h:
 No/Sí/NP No/Sí

Fluidoterapia intensiva aconsejada: Realizado en menos de 6h:
 No/Sí/NP No/Sí

Volumen de cristaloides recomendados en las siguientes 24 h a la bacteriemia: _____

PRONÓSTICO (seguir los pacientes hasta el alta ó hasta 30 días después del episodio si sigue ingresado)

- Fiebre ($T^{\circ} > 37.8^{\circ}C$) >72h: No/Sí
- Complicaciones secundarias a tratamiento: _____
- Complicaciones sépticas secundarias: _____
- Infección de dispositivos articulares o endovasculares: No/Sí
- Bacteriemia persistente: No/Sí
- Otras, especificar: _____

EVOLUCIÓN

Exitus (seguir hasta día 30): No/Sí Fecha: _____

Exitus relacionado: No/Sí

Fecha de alta: _____

Ingreso en UCI: No/Sí

Fecha ingreso: _____ Fecha de alta: _____

RECIDIVA/REINGRESO en los 30 días posteriores al diagnóstico de bacteriemia

Recidiva de la infección: No/Sí Fecha: _____

Reingreso por recidiva: No/Sí Fecha: _____

Fecha último contacto con el paciente: _____

Comentarios:

ANEXO 2:

- Índice de Charlson
- Score Pitt
- qSOFA
- Score APACHE II

ÍNDICE DE CHARLSON

| PUNTUACIÓN | CONDICIÓN |
|------------|---|
| 1 | Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcera péptica Enfermedad hepática leve Diabetes sin afectación órgano diana |
| 2 | Hemiplejía o paraplejía Enfermedad renal moderada o grave Diabetes con afectación en órgano diana Cualquier tumor |
| 3 | Enfermedad hepática moderada o grave |
| 6 | Tumor sólido metastásico SIDA |

SCORE DE PITT

| CRITERIO | Puntos |
|---|---------------|
| Temperatura | |
| $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ó $\geq 40^{\circ}\text{C}$ | 2 |
| 35,1-36 ó 39-39,9 | 1 |
| 36,1-38,9 | 0 |
| Disminución aguda de la TA sistólica >30 mmHg y diastólica <20 mmHg ó requerimiento de drogas vasopresoras intravenosa ó TA sistólica < 90 mmHg | 2 |
| Necesidad de ventilación mecánica | 2 |
| Fallo cardiaco | 4 |
| Estado mental | |
| Alerta | 0 |
| Desorientado | 1 |
| Estuporoso | 2 |
| Comatoso | 4 |

Criterios de quickSOFA

| QuickSOFA (qSOFA) |
|---------------------------------------|
| Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm |
| TAs ≤ 100 mm Hg |
| Glasgow ≤ 13 |


SCORE APACHE II

| PUNTUACIÓN DE ALTERACIONES FISIOLÓGICAS AGUDAS (APS) | | | | | | | | | |
|--|-------|----------|---------|-----------|------------------|---------|-----------|-----------|--------|
| PUNTOS | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
| Temperatura °C | ≥ 41 | 39-40.9 | | 38.5-38.9 | 36-35.9 | 34-35.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | ≤ 29.9 |
| PA media mmHg | ≥ 160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤ 49 |
| FC l/min | ≥ 180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤ 39 |
| FR r/min | ≥ 50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤ 5 |
| PAFI (FIO2>50%) PaO2 (fio2<50%) | ≥ 500 | 350-499 | 200-349 | | < 200 >70 | 61-70 | | 55-60 | <55 |
| Ph arterial | 7,7 | 7.6-7.69 | | 7.5-7.59 | 7.33-7.49 | | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | < 7.15 |
| CO3H- meq/l | 52 | 41-51.9 | | 32-40.9 | 23-31.9 | | 18-21.9 | 15-17.9 | 15 |
| Na meq/l | ≥ 180 | | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | 120-129 | 111-119 | ≤110 |
| K meq/l | ≥ 7 | 6-6.9 | | 5.5-5.9 | 3.5-5.4 | 3-3.4 | 2.5 | 2.9 | < 2.5 |
| Creatinina meq/l | ≥ 3.5 | 2-3.4 | 1.5-1.9 | | 0.6-1.4 | | < 0.6 | | |
| HTO % | ≥ 60 | | 50-59.9 | 46-49.9 | 30-45.9 | | 20-29.9 | | < 20 |
| GB 1000/mm3 | ≥ 40 | | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | | 1-2.9 | | < 1 |
| 15 – ptos GLASSGOW | | | | | | | | | |
| AJUSTE SEGÚN EDAD (AÑOS) | | | | | PUNTOS | | | | |
| < 44 | | | | | 0 | | | | |
| 45 – 54 | | | | | 2 | | | | |
| 55 – 64 | | | | | 3 | | | | |
| 65 – 74 | | | | | 5 | | | | |
| ≥ 75 | | | | | 6 | | | | |
| AJUSTE PARA PROCESOS CRÓNICOS | | | | | PUNTOS | | | | |
| Cirrosis demostrada por biopsia | | | | | 1 | | | | |
| Insuficiencia cardíaca clase IV NYHA | | | | | 2 | | | | |
| EPOC grave hiper CO2 . O2 domiciliario | | | | | 3 | | | | |
| Diálisis crónica | | | | | 4 | | | | |
| Inmunodepresión | | | | | 5 | | | | |
| 2 PUNTOS CIRUGÍA ELECTIVA-NEUROCIRUGÍA | | | | | 2 | | | | |
| 5 PUNTOS CIRUGÍA URGENTE | | | | | 5 | | | | |
| PUNTUACIÓN TOTAL APACHE | | | | | | | | | |
| Puntuación APS + Ajuste por edad + Ajuste de procesos crónicos = TOTAL | | | | | | | | | |

ANEXO 3:

- **RESOLUCIÓN AEMPS**
- **APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA HOSPITALES VIRGEN
MACARENA, VIRGEN DEL ROCÍO**



 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. CARLOS GARCÍA PEREZ
HOSP. UNIV. VIRGEN MACARENA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. 2ª PLANTA
AVDA. DR. FEDRIANI, 3
41009 - SEVILLA

Fecha: 22 de febrero de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO CEB2016

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Cohorte Española de bacteriemias 2016: epidemiología, manejo clínico y factores pronósticos al diagnóstico.", con código FIS-AMO-2016-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepl@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 4013 / RG 6945
Fecha: 26/02/2016 12:10:13

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. CARLOS GARCÍA PÉREZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **8 de febrero de 2016**, por **D. CARLOS GARCÍA PÉREZ**, para la clasificación del estudio titulado **“Cohorte Española de bacteriemias 2016: epidemiología, manejo clínico y factores pronósticos al diagnóstico.”**, con código **FIS-AMO-2016-01**, y cuyo promotor es **“FISEVI (FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA)”**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **19 de febrero de 2016**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **9 de febrero de 2016**

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 22 de febrero de 2016
La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Estudio observacional post-autorización (EPA)**

C.P. FIS-AMO-2016-01 - C.I.

11 de abril de 2016

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 31/03/2016, acta 03/2016 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Cohorte Española de bacteriemias 2016: epidemiología, manejo clínico y factores pronósticos al diagnóstico. Estudio PRO-BAC 2016

Código Promotor: FIS-AMO-2016-01 **Código Interno:**

Promotor: Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 de 26 de febrero de 2016

Versión Subestudio Evaluada: SUBESTUDIO / Bacteriemia postquirúrgica v 1.0 de 26/02/2016

1. Considera que

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio. Se **exime** al Investigador del procedimiento para obtener el consentimiento informado. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos. La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3. Este CEI acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío
Dr. Luis Eduardo López Cortés (Microbiología y Enfermedades Infecciosas) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 11 de abril de 2016

Fdo:

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío