

TESIS DOCTORAL

**Oportunidades para la  
optimización del  
tratamiento antibiótico y  
pronóstico en pacientes  
con hemocultivo negativo  
(Proyecto NO-BACT)**

José Antonio Girón Ortega

**Directores:**

Jesús Rodríguez Baño

Pilar Retamar Gentil



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Oportunidades para la optimización del  
tratamiento antibiótico y pronóstico en pacientes  
con hemocultivo negativo (Proyecto NO-BACT)**

Trabajo realizado para alcanzar el grado de Doctor presentado por

**JOSÉ ANTONIO GIRÓN ORTEGA**

Sevilla, Julio de 2022.





## UNIVERSIDAD DE SEVILLA

### FACULTAD DE MEDICINA Departamento de Medicina

Dr. D. Jesús Rodríguez Baño, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Dra. Dña. Pilar Retamar Gentil, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

#### CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título "Oportunidades para la optimización del tratamiento antibiótico y pronóstico en pacientes con hemocultivo negativo (Proyecto NO-BACT)." ha sido realizada por D. José Antonio Girón Ortega bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Sevilla a 28 de Junio de 2022.

Fdo. Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

Dra. Dña. Pilar Retamar Gentil



*A Pati, mi mujer,  
a mis padres y mi hermana.*



# AGRADECIMIENTOS

## **Gracias....**

...A Pati, por estar siempre a mi lado, por acompañarme durante todos estos años y apoyarme en los momentos difíciles; a Alejandra, que aunque todavía no te conozca, aportas una enorme ilusión a nuestras vidas.

...A mi familia

A mi padre, por ser mi referente, por estar disponible en cualquier momento, y por ayudarme y aportarme luz cuando lo he necesitado durante la elaboración de esta tesis doctoral.

A mi madre, por aportarme ese toque de sentido común que a veces me falta, por aguantarme con todo el cariño del mundo.

A mi hermana, por tener siempre una sonrisa, por estar siempre disponible para escucharme.

...A mis directores de tesis

Jesús, gracias por tu cercanía, por los ratos que hemos pasado durante todo este camino, en los que parece que lo único importante para ti es ese momento.

Pilar, gracias por acompañarme y enseñarme a madurar en el ámbito de la investigación. Gracias por estar siempre disponible.

...A mi familia de Medicina Interna, que han pasado de ser mis compañeros de trabajo a ser una parte imprescindible en mi vida. Mención especial a Salva, mi

CoR, con el que he podido sacar lo mejor de mí en lo profesional y, sobre todo, en lo personal. Gracias a Raquel, mi R pequeña, por aportar siempre una sonrisa, por acompañarme y ayudarme durante la elaboración de la tesis doctoral, y gracias por permitirme enseñarle y guiarle en este camino. A Rocío Ruiz, por ser la gran persona que es, y por aguantarnos a Salva y a mí todos los días. A María Gandullo y Pedro, no solo por enseñarme a dar los primeros pasos por el hospital, sino también por fundar la gran familia que somos hoy. A Natalia, Rafa y Pani, por estar siempre dispuestos a ayudar aunque estén desbordados. Gracias a Laura y Rocío, a las que quiero y admiro por ser unas de las mejores personas que conozco. A Ángel e Irene, mis eternos resis pequeños, que ya han pasado a ser mis compañeros. Al resto de mis residentes pequeños, con especial mención a Irene Alé, Ana y Jaime, por la alegría que transmiten y por convertirse en personas muy importantes en mi vida.

Gracias a Miguel Ángel Rico, mi tutor, por esas entrevistas que parecían una charla entre amigos. Gracias por estar siempre disponible. A Quique Peral, por ser un referente a la vez que un amigo. A Javier Arenas, por tratarme de igual y enseñarme tanto. A Pérez de León y Garrachón, por enseñarme a trabajar con una sonrisa. A Eduardo, por ser un gran protector de todos los residentes y adjuntos jóvenes. Por último, gracias a Miguel Colmenero, por darnos la oportunidad de desarrollar un proyecto propio y por la confianza depositada en mí.

...Al Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, por ser mis referentes y transmitirme el entusiasmo y la ilusión por la investigación. Gracias

a Marina de Cueto, por entregarme cada mañana los hemocultivos con una sonrisa y con palabras de ánimo. También me gustaría agradecer a Zaira y Belén, por todo lo que me han ayudado en la elaboración de esta tesis.

...Gracias a todos los participantes del proyecto NO-BACT (ver lista en anexos), porque sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....</b>	<b>26</b>
<b>2. SEPSIS.....</b>	<b>31</b>
2.1    DEFINICIÓN .....	31
2.2    INCIDENCIA DE LA SEPSIS .....	37
2.3    FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE SEPSIS .....	37
2.4    DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA SEPSIS.....	39
2.5    MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA SEPSIS.....	42
2.6    SEPSIS EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO.....	45
2.7    MANEJO TERAPÉUTICO EN LOS PACIENTES CON SEPSIS.....	47
2.8    FACTORES PRONÓSTICOS IMPLICADOS EN LA MORTALIDAD POR SEPSIS .....	50
<b>3. IMPACTO DE INTERVENCIONES DE PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIMICROBIANA (PROA) EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS .....</b>	<b>67</b>
3.1    PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO POSITIVO.....	72
3.2    EL HEMOCULTIVO NEGATIVO CÓMO SITUACIÓN CLÍNICA SUSCEPTIBLE DE INTERVENCIÓN POR LOS PROA .....	75
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>83</b>
<b>1. HIPÓTESIS .....</b>	<b>84</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>84</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>86</b>

---

<b>1. DISEÑO</b> .....	<b>87</b>
<b>2. REGISTRO</b> .....	<b>87</b>
<b>3. ÁMBITO DE ESTUDIO Y CENTROS PARTICIPANTES</b> .....	<b>87</b>
<b>4. PERÍODO DE DESARROLLO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>88</b>
<b>5. PARTICIPANTES</b> .....	<b>91</b>
5.1 CRITERIOS INCLUSIÓN .....	91
5.2 CRITERIOS EXCLUSIÓN .....	91
5.3 SISTEMA DE DETECCIÓN DE DATOS.....	91
5.4 FUENTES DE DATOS .....	91
5.5 VISITAS .....	92
<b>6. DEFINICIONES Y VARIABLES</b> .....	<b>94</b>
6.1 VARIABLES RESULTADO .....	94
6.2 VARIABLES EXPLICATIVAS.....	95
6.2.1 Demográficas .....	95
6.2.2 Adquisición .....	95
6.2.3 Enfermedades de base o comorbilidad.....	96
6.2.4 Presentación clínica.....	97
6.2.5 Pruebas de laboratorio.....	97
6.2.6 Pruebas microbiológicas.....	98
<b>7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>99</b>
7.1 TAMAÑO MUESTRAL.....	99
7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN FUNCIÓN DE OBJETIVOS .....	99
7.2.1 Objetivo 1: Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo. ....	99
7.2.1.1 Análisis descriptivo .....	100
7.2.1.2 Análisis bivariante.....	101
7.2.1.3 Análisis multivariante.....	101
7.2.2 Objetivo 2: Analizar los factores relacionados con la mortalidad a 30 días en pacientes con hemocultivo negativo .....	102

7.2.2.1	Análisis descriptivo .....	102
7.2.2.2	Análisis bivariante .....	103
7.2.2.3	Análisis multivariante .....	104
7.2.3	Objetivo 3: Análisis de calidad del tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo .....	104
7.2.3.1	Análisis descriptivo .....	105
7.2.3.2	Análisis bivariante .....	105
7.2.3.3	Análisis multivariante .....	105
<b>8.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN.....</b>	<b>106</b>
8.1	ASPECTOS ÉTICOS .....	106
8.2	FINANCIACIÓN Y ESTRUCTURAS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN.....	107
	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>108</b>
<b>1.</b>	<b>RESULTADOS OBJETIVO 1: ANALIZAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO.....</b>	<b>109</b>
1.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO .....	109
1.1.1	Características demográficas, epidemiológicas y comorbilidades de los pacientes con extracción de hemocultivo .....	109
1.1.2	Adquisición, presentación clínica y resultado de pruebas de laboratorio en pacientes con extracción de hemocultivo .....	111
1.1.3	Aislamientos microbiológicos en pacientes con extracción de hemocultivo. ....	113
1.1.4	Medidas terapéuticas iniciales y en días 2 y 5-7 en pacientes con extracción de hemocultivo .....	115
1.1.4.1	Evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico empleado pacientes con extracción de hemocultivo .....	118
1.1.5	Estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con extracción de hemocultivo .....	119

1.2	PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO .....	120
1.2.1	Análisis comparativo de pacientes con hemocultivo positivo y pacientes con hemocultivo negativo en pacientes con extracción de hemocultivo .....	120
1.2.2	Análisis bivariante de factores asociados a la mortalidad en pacientes con extracción de hemocultivos.....	122
1.2.3	Análisis multivariante de factores asociados a la mortalidad a 30 días tras la extracción de hemocultivos .....	126
<b>2.</b>	<b>RESULTADOS OBJETIVO 2: ANALIZAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO.....</b>	<b>128</b>
2.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y HEMOCULTIVOS NEGATIVOS.....	128
2.1.1	Características demográficas, epidemiológicas y comorbilidades de pacientes con hemocultivo negativo.....	128
2.1.2	Adquisición, presentación clínica y pruebas de laboratorio de pacientes con hemocultivo negativo. ....	130
2.1.3	Aislamientos microbiológicos en pacientes con hemocultivo negativo.....	132
2.1.4	Medidas terapéuticas iniciales y en días 2 y 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo. ....	133
2.1.4.1	Evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo.....	135
2.1.5	Estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con hemocultivo negativo.....	136
2.2	PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO.....	136
2.2.1	Análisis bivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo.....	136
2.2.2	Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo.....	138

---

2.2.3	Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo, excluyendo antibioterapia innecesaria en día 2.....	140
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS OBJETIVO 3. ANÁLISIS DE CALIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y HEMOCULTIVO NEGATIVO .....</b>	<b>142</b>
3.1	COMPARACIÓN DE PACIENTES CON ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA FRENTE A PACIENTES SIN ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA, EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO. ....	142
3.2	ANÁLISIS DE CALIDAD ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO.....	144
3.2.1	Calidad de tratamiento antibiótico en día 2 en pacientes con hemocultivo negativo. ....	145
3.2.1.1	Análisis de calidad según el foco de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 2 tras extracción de hemocultivo .....	145
3.2.1.2	Análisis bivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.....	145
3.2.1.3	Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.....	146
3.2.2	Calidad de tratamiento antibiótico en día 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo. ....	147
3.2.2.1	Análisis de calidad según el foco de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 5-7 tras extracción de hemocultivo.....	147
3.2.2.2	Análisis bivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.....	148
3.2.2.3	Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.....	150

---

<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>152</b>
<b>1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS A DISCUTIR .....</b>	<b>153</b>
<b>2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>154</b>
2.1 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVOS, INDEPENDIENTE DEL RESULTADO .....	154
2.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVOS, CUANDO EL RESULTADO DE LOS MISMOS ES NEGATIVO.....	163
2.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO .....	168
<b>3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES .....</b>	<b>171</b>
3.1 FORTALEZAS .....	171
3.2 LIMITACIONES.....	172
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>174</b>
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....</b>	<b>177</b>
<b>1. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....</b>	<b>178</b>
<b>2. PUBLICACIONES .....</b>	<b>182</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>216</b>

# RESUMEN

## **INTRODUCCIÓN**

Los pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo son un grupo clínicamente heterogéneo. Dentro de ellos, aquellos en los que los hemocultivos son negativos han sido muy poco estudiados, a pesar de suponer lo mayoría de pacientes dentro de este grupo. El estudio pronóstico y de la calidad del uso de antimicrobianos en este subgrupo podría permitir la elaboración de Programas de Optimización Antibiótica.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

1. Los pacientes con hemocultivo negativo presentan mejor pronóstico que los pacientes con hemocultivo positivo. El primer objetivo por tanto fue analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo, y en concreto, si la positividad de los hemocultivos tiene influencia pronóstica.
2. El tratamiento antibiótico inapropiado en pacientes con hemocultivo negativo puede tener influencia pronóstica. El objetivo fue analizar las variables predictoras de mortalidad en día 30 en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo, y específicamente, la influencia del tratamiento antimicrobiano inapropiado.
3. El tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo es frecuentemente inapropiado. Como objetivo, planteamos analizar los factores relacionados con el uso apropiado del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El proyecto NO-BACT es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico en pacientes adultos con sospecha de infección y extracción de hemocultivos desarrollado en tres hospitales españoles de tercer nivel, entre febrero de 2018 y junio de 2022.

Se realizó una evaluación por pares de parámetros clínicos, analíticos y de la prescripción antibiótica en día 0, 2 y en día 5-7 tras extracción de hemocultivo. Se incluyeron variables demográficas, características clínicas y terapéuticas. Se ha realizado un estudio descriptivo, bivariante y multivariante para cada uno de los objetivos mencionados.

## **RESULTADOS**

Se recogieron un total de 1011 pacientes con extracción de hemocultivos, de los que 803 (79%) resultaron negativos. Los pacientes con hemocultivo negativo presentaron un 9% de mortalidad a los 30 días de extracción del hemocultivo, frente a un 16% de los pacientes con hemocultivo positivo.

### **OBJETIVO 1: Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo**

Los pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo presentaron un 10% de mortalidad a 30 días. Las variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad fueron la edad (OR 1.03; IC95% 1.02-

1.05), la demencia (OR 1.93; IC 95% 1.00-3.72), la neoplasia activa (OR 2.75; IC 95% 1.69-4.45), la antibioterapia administrada en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo (OR 2.14; IC95% 1.35-3.40), sepsis grave o shock séptico el día de extracción de hemocultivo (OR 2.12; IC95% 1.26-3.56), el defecto de cobertura en base a guías locales en día 2 tras extracción de hemocultivo (OR 2.31; IC95% 1.34-3.99), y la presencia de hemocultivo positivo (OR 2.48; IC95% 1.47-4.20). El foco urinario/catéter/biliar se asoció con menos mortalidad (OR 0.38; IC95% 0.22-0.66).

**OBJETIVO 2: analizar las variables predictoras de mortalidad en día 30 en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo**

Los pacientes con hemocultivo negativo presentaron un 9% de mortalidad a los 30 días de extracción del hemocultivo. Las variables relacionadas de forma independiente con mayor mortalidad fueron la edad (OR 1.05; IC 95% 1.03-1.07), neoplasia activa (OR 2.73; IC95% 1.64-4.56), sepsis grave/shock séptico en día de extracción de hemocultivo (OR 1.70; IC95% 0.93-3.06), antibioterapia administrada en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo (OR 2.06; IC95% 1.23-3.43), y el defecto de cobertura antibiótica en base a guías locales en día 2 (OR 2.35; IC95% 1.39-4.00). El foco urinario/catéter/biliar se asoció con menos mortalidad (OR 0.40; IC95% 0.20-0.81).

### **OBJETIVO 3: analizar los factores relacionados con el uso apropiado del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo**

En pacientes con hemocultivo negativo, hubo un 40% y un 46% de prescripciones inapropiadas en día 2 y en día 5 tras extracción de hemocultivo, respectivamente. Entre los motivos destacan un 18% de antibióticos no necesarios, 18% de exceso y otro 18% de defecto de cobertura en día 2. En día 5-7, destaca un 26% de antibióticos no necesarios, un 24% de excesos de cobertura y un 20% de vía inadecuada.

Las variables asociadas con la terapia antimicrobiana apropiada (inapropiada en este caso) en día 2 fueron el uso de antibióticos en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo (OR 0.69; IC95% 0.51-0.94) y el foco neumonía (OR 0.70; IC95% 0.51-0.96). En día 5 lo fueron el foco neumonía (OR 0.46; IC95% 0.32-0.68), y el foco urinario (OR 0.40, IC95% 0.26-0.64).

### **CONCLUSIONES**

1. Las variables asociadas de forma independiente con mayor mortalidad en pacientes a los que se ha extraído hemocultivos fueron una mayor edad, determinadas comorbilidades (demencia, neoplasia activa), la administración de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo, la gravedad de presentación (sepsis grave/shock séptico), el defecto de cobertura antibiótica en día 2, y los focos distintos del urinario, catéter y biliar. Asimismo, la positividad de los hemocultivos se asoció con mayor mortalidad.

2. En los pacientes con hemocultivo negativo, las variables asociadas a la mortalidad fueron similares (a excepción de la positividad del hemocultivo).
3. Un alto porcentaje de pacientes con hemocultivo negativo recibieron tratamientos antibióticos inapropiados, destacando entre los motivos el espectro de los antibióticos administrados y la vía de administración. Este hecho y la mayor mortalidad en pacientes con cobertura inapropiada en el día 2 sugieren que se trata de un grupo diana adecuado para intervenciones PROA.
4. La utilización de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo y los focos neumonía y urinario se relacionaron de forma independiente con la indicación de tratamientos inapropiados en pacientes con hemocultivo negativo.

# INTRODUCCIÓN

## 1. **ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Las enfermedades infecciosas se definen como la respuesta orgánica ante la invasión de un microorganismo. Este término fue acuñado en el siglo XIX tras el descubrimiento por Louis Pasteur y Robert Koch de la presencia de microorganismos como agentes implicados en las mismas. Previamente se había considerado que las enfermedades infecciosas eran originadas por un “mal de aire” o “miasma” (1).

Desde entonces se han producido grandes avances en la historia de las enfermedades infecciosas. A destacar la generación de vacunas, que han permitido la erradicación de enfermedades como la viruela. En este caso, fue importante, aparte del descubrimiento de dicha vacuna por Jenner, la diseminación de la misma en la expedición filantrópica de Balmis, patrocinada por Carlos IV, que permitió su llegada a América hace ahora 219 años. Otro ejemplo a destacar en este breve resumen es el avance en técnicas diagnósticas, desde la valoración directa por microscopio de los microorganismo y cultivos, a las técnicas de detección de antígenos y biología molecular. Además de lo mencionado previamente, un gran hito en la historia de las enfermedades infecciosas es el desarrollo de los antibióticos, inicialmente frente a bacterias y posteriormente frente a virus, parásitos y hongos (2), permitiendo la casi erradicación de enfermedades como la hepatitis C o la transformación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en una enfermedad crónica. Y, por último, merece una mención el descubrimiento a lo largo de las

últimas décadas de que algunas enfermedades crónicas y neoplasias, como la enfermedad ulcerosa gastroduodenal o el cáncer de cérvix, tienen como origen un patógeno infeccioso: *Helicobacter pylori* y virus del papiloma humano, respectivamente.

En este escenario, tal fue el avance que se produjo en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades y el desarrollo de agentes antiinfecciosos, que se llegó a plantear en las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial la “erradicación de las enfermedades infecciosas”.

Sin embargo, con el paso del tiempo, hemos sido testigos de la emergencia de nuevos patógenos o de la reaparición de otros que se creían extinguidos. Actualmente nos enfrentamos a nuevos retos en las enfermedades infecciosas que requieren soluciones distintas a las tradicionales:

1. El uso indiscriminado de antibióticos favorece las resistencias a antimicrobianos.
2. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a pesar de tener múltiples opciones terapéuticas con escasos efectos secundarios, continúa siendo un problema capital, con 38 millones de personas infectadas en todo el mundo. Este problema es mucho mayor en países subdesarrollados, fundamentalmente en África subsahariana, debido al acceso limitado al diagnóstico y tratamiento antirretroviral (3).

3. La tuberculosis multirresistente sigue suponiendo un gran problema de salud pública, diagnosticándose 484.000 casos nuevos por año. Predomina fundamentalmente en India, China y Rusia (4).
4. La rápida movilidad geográfica hace que una enfermedad, propia de una zona concreta, se disemine rápidamente por el mundo entero; considérese, por ejemplo, la actual pandemia por SARS-CoV-2, la emergencia de nuevos tipos de virus influenza, o la potencial reemergencia de infecciones por microorganismos “olvidados”, como el ébola.
5. Los avances en la ciencia médica (nuevos inmunosupresores, mayor número de intervencionismos con implantación de dispositivos), coincidiendo con la existencia de poblaciones cada vez más vulnerables, como ancianos y/o pacientes pluripatológicos, favorecen la emergencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, con un perfil diferente (infecciones en inmunodeprimidos, infecciones relacionadas con dispositivos y prótesis).

Con todo lo mencionado previamente, las enfermedades infecciosas continúan siendo la segunda causa de muerte en todo el mundo, por detrás de la cardiopatía isquémica; y son la primera en países subdesarrollados. Provocan cerca de 7 millones de muertes anuales (Tabla 1) (5).

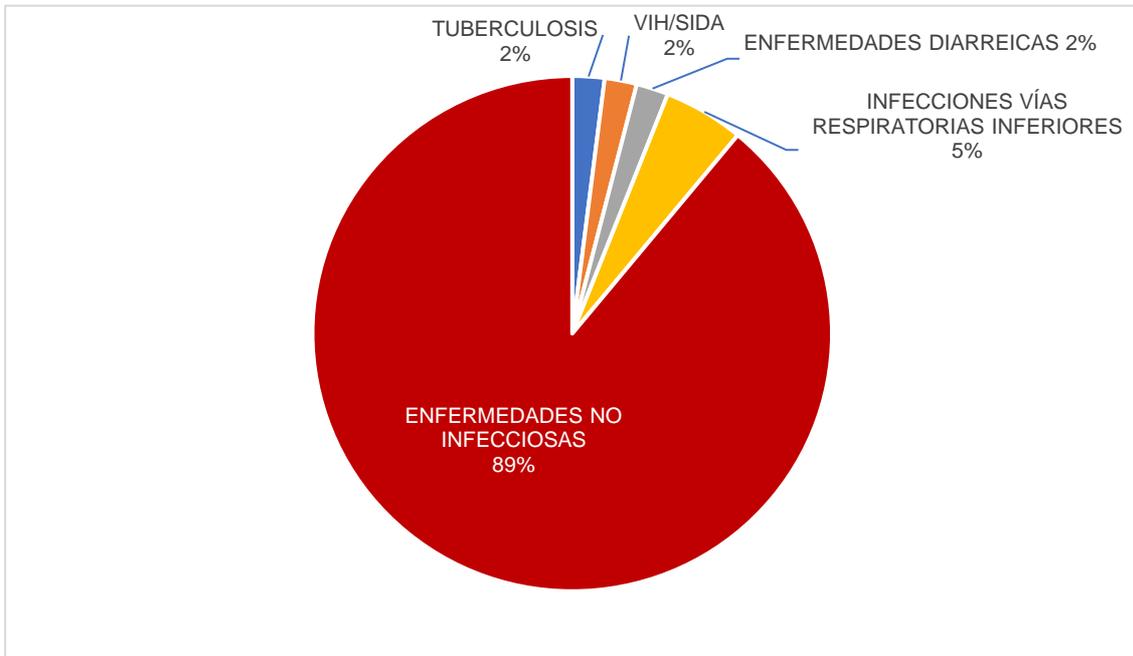
**Tabla 1. Principales causas de muerte a nivel mundial**

<b>Causa de muerte</b>	<b>Número total de fallecidos (x10<sup>6</sup>)</b>	<b>Porcentaje del total de fallecidos (%)</b>
<b>Cardiovascular</b>	15.2	27
<b>Enfermedades Infecciosas</b>	6.8	12
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	3.0	5
<b>Demencia</b>	2.0	4
<b>Cáncer respiratorio</b>	1.7	3
<b>Diabetes mellitus</b>	1.6	3
<b>Traumatismo por accidente de tráfico</b>	1.4	3

Fuente: Organización Mundial de la Salud: las 10 principales causas de defunción (5).

Entre las mismas, las infecciones de vías respiratorias inferiores (excluyendo incluso exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) encabezan la lista de mortalidad, seguidas de las enfermedades diarreicas, infección por VIH y tuberculosis. La infección respiratoria continúa siendo la enfermedad transmisible más letal en todo el mundo (Figura 1).

**Figura 1. Contribución de las enfermedades infecciosas a la mortalidad global.**



Fuente: Organización Mundial de la Salud: las 10 principales causas de defunción (5).

En este contexto, los retos actuales de las enfermedades infecciosas incluyen, entre otros, procedimientos diagnóstico-terapéuticos basados en evidencia científica contrastada y de implementación universal; la puesta en marcha de programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA); el desarrollo de nuevos grupos de antimicrobianos y, probablemente el más importante, el acceso a una sanidad adecuada en los países subdesarrollados (6).

## 2. **SEPSIS**

---

### 2.1 **DEFINICIÓN**

En los primeros estudios en 1989, la sepsis se definió como una respuesta sistémica frente a una infección. Esta respuesta podía terminar siendo desproporcionada (sepsis grave y shock séptico) y dar lugar a disfunción de distintos órganos y sistemas, y finalmente a la muerte (7).

Las **definiciones de la sepsis** y las escalas que determinan su gravedad han ido evolucionando a medida que se conocían los mecanismos fisiopatológicos, dando cada vez más importancia a la desproporción de la respuesta por el huésped frente al microorganismo, e intentando encontrar una descripción que sea lo más sensible y específica posible. En 2001 se publicó el segundo documento de consenso de expertos en sepsis (8), que estableció los siguientes criterios definitorios. Se define sepsis si el caso clínico cumple dos o más de los siguientes criterios de **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)** y se sospecha etiología infecciosa:

- Temperatura > 38°C o < 36°C.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto (lpm).
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto (rpm) o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.
- Recuento de leucocitos > 12000/mm<sup>3</sup>, < 4000 células/mm<sup>3</sup> o > 10% de células blancas inmaduras.

La **sepsis grave** se definía como la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión arterial (por ejemplo oliguria, elevación de lactato, etc). El **shock séptico** era aquel cuadro séptico con hipotensión arterial (tensión arterial media menor de 65 mm Hg), nivel de láctico sérico > 2 mmol/L, que no responde a una adecuada infusión de fluidos, requiriendo frecuentemente el uso de drogas vasoactivas.

En 2016 se introdujo un cambio conceptual en el nuevo documento de consenso. Se entiende desde entonces que el concepto sepsis tiene un matiz de gravedad y riesgo intrínseco de mortalidad, por lo que la sepsis se entiende como una respuesta desproporcionada y no fisiológica (a diferencia de las definiciones iniciales) frente una infección, y se define en base al fallo de órganos vitales mediante la **escala SOFA** (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment). Por lo tanto, el anterior concepto de sepsis grave queda “englobado” en el concepto de sepsis, mientras que la respuesta sistémica a la infección que no presenta fallo de órgano se considera fisiológica, y fuera por tanto del concepto de sepsis (9). El shock séptico sigue siendo definido como la situación clínica, en un paciente con enfermedad infecciosa, en la que, a pesar de una adecuada sueroterapia, no se consigue una presión media adecuada (presión arterial media -PAM- > 65 mm Hg) o se mantiene la elevación de la concentración de lactato por encima de 2 mmol/L. La **escala SOFA** define la gravedad de la sepsis cuando un paciente presenta una infección combinada con una puntuación en la escala de dos puntos o más (Tabla 2).

**Tabla 2. Escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**

<b>Sistema respiratorio</b>		<b>SOFA score</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>		
> 400		0
< 400		1
< 300		2
< 200 con soporte respiratorio		3
< 100 con soporte respiratorio		4
<b>Sistema nervioso</b>		
<b>Escala de coma de Glasgow</b>		
15		0
13–14		1
10–12		2
6–9		3
< 6		4
<b>Sistema Cardiovascular</b>		
<b>Presión arterial media (PAM) o necesidad de fármacos vasopresores</b>		
PAM > 70 mmHg		0
PAM < 70 mm/Hg		1
Dopamina ≤ 5 µg/kg/min o Dobutamina (cualquier dosis)		2
Dopamina > 5 µg/kg/min o epinefrina ≤ 0.1 µg/kg/min o norepinefrina ≤ 0.1 µg/kg/min		3
Dopamina > 15 µh/kg/min o epinefrina > 0.1 µg/kg/min o norepinefrina > 0.1 µg/kg/min		4
<b>Hígado</b>		
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>		
< 1.2		0
1.2–1.9		1
2.0–5.9		2
6.0–11.9		3
> 12.0		4
<b>Coagulación</b>		
<b>Plaquetas ×10<sup>3</sup>/ml</b>		
> 150		0
< 150		1
< 100		2
< 50		3
< 20		4
<b>Función renal</b>		
<b>Creatinina (mg/dl); balance urinario</b>		
< 1.2		0
1.2–1.9		1
2.0–3.4		2
3.5–4.9 (o flujo urinario < 500 ml/día)		3
> 5.0 o flujo urinario < 200 ml/día		4

Fuente: Modificada de Vincent y colaboradores (10).

Un incremento en 2 puntos de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad superior al 49%, fuere cual fuere la puntuación inicial.

La escala **quick SOFA (qSOFA)**, una simplificación de la anterior, desarrollada y validada como herramienta de cribado para la detección de sepsis, incluye tres parámetros, los cuales se obtienen a pie de cama.

- Frecuencia respiratoria mayor de 22 rpm.
- Alteración del nivel de consciencia.
- Tensión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg.

La presencia de dos criterios en pacientes con sospecha de infección se asocia a mayor mortalidad o mayor estancia en UCI y a alta probabilidad de sepsis (9).

Otra escala utilizada clásicamente para medir la disfunción orgánica en pacientes críticos, aplicable a enfermedades infecciosas, es la “**Logistic Organ Dysfunction SCORE (LODS)**” (tabla 3) (11).

**Tabla 3. Logistic Organ Dysfunction Score (LODS)**

ÓRGANO AFECTADO	PUNTUACIÓN						
	5	3	1	0	1	3	5
<b>Neurológico</b>							
Glasgow Score	3-5	6-8	9-13	14-15			
<b>Cardiovascular</b>							
FC (lpm) o	<30	40-68	70-89	130-139	>140	>270	
TAS (mmHg)	<40			90-239	240-269		
<b>Renal</b>							
Urea (mg/dl) o				0-35	36-59	60-119	≥120
Creatinina (mg/dl) o	<0.5	0.5-0.74		1.0-1.19	1.2-1.59	≥1.6	
Diuresis (L/día)				0.75-9.99		≥10	
<b>Respiratorio</b>							
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		<150	≥ 150	Espontánea			
<b>Hematológico</b>							
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L o		< 1.0	1.0-2.4	2.5-49.9	≥50		
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L			< 50	≥ 50			
<b>Hepático</b>							
Bilirrubina (mg/dl) o				< 2.0	≥ 2.0		
Actividad protrombina por encima del estándar (%)			< 25%	≥ 25%			

Fuente: modificada de Le Gall y colaboradores (11).

En función de la puntuación LODS, aumenta la mortalidad prevista desde 3% con 0 puntos a 99.7% con 22 puntos.

Es importante destacar que ninguna de estas escalas predice la probabilidad de tener una infección, sino la probabilidad de que, teniendo una infección, el paciente presente una evolución desfavorable. Así, la capacidad predictiva de

cada una de estas escalas, en enfermos ingresados en UCI o fuera de esta unidad, se presenta a continuación (Tabla 4) (12).

**Tabla 4. Área bajo la curva de diferentes escalas diagnósticas de sepsis como predictores de mortalidad**

<b>Escala</b>	<b>Mortalidad de enfermos ingresados en UCI [área bajo la curva (intervalo de confianza al 95%)]</b>	<b>Mortalidad de enfermos ingresados fuera de UCI [área bajo la curva (intervalo de confianza al 95%)]</b>
<b>SIRS</b>	0.64 (0.62-0.66)	0.76 (0.75-0.77)
<b>SOFA</b>	0.74 (0.73-0.76)	0.79 (0.78-0.80)
<b>Quick SOFA</b>	0.66 (0.64-0.68)	0.81 (0.80-0.82)
<b>LODS</b>	0.75 (0.73-0.76)	0.81 (0.80-0.82)

Fuente: Modificada Seymour y colaboradores (12).

En el tercer documento de consenso para la identificación de los pacientes con sepsis, publicado en 2016, se concluye que, en los pacientes con sospecha de infección y estancia en unidades de críticos, es recomendable el uso de la escala SOFA, de valor predictivo similar a la LODS, y de menor complejidad. En los pacientes ingresados fuera de UCI se recomienda el uso de la escala qSOFA (9).

## 2.2 INCIDENCIA DE LA SEPSIS

La incidencia de la sepsis es variable dependiendo de la clasificación usada para medirla o del lugar de obtención de los datos. La mayoría de estudios están realizados en países desarrollados. En España se producen al año alrededor de 175.000 casos de sepsis, de los cuales 50.000 se consideran graves. Como se comentará más adelante, la sepsis tiene un gran impacto en la población, con una mortalidad que puede alcanzar el 40% (17000 pacientes al año en España) y una importante morbilidad en los pacientes que sobreviven a la fase inicial (13) (14).

## 2.3 FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE SEPSIS

Son múltiples **los factores de riesgo** que se relacionan con el desarrollo de sepsis ante una infección. Entre ellos figuran los siguientes (15):

1. Predisposición genética. En este campo, destacan los estudios realizados con los genes implicados en el reconocimiento antigénico, como los polimorfismos en los “toll-like receptors” o en las moléculas solubles producidas como consecuencia de la interacción del microorganismo con el sistema inmune del huésped, como el factor de necrosis tumoral alfa u otras citocinas proinflamatorias. Mutaciones o polimorfismos concretos en las mismas han sido implicados en la mayor predisposición a padecer una enfermedad infecciosa y/o a desarrollar sepsis (16).

2. Estancia hospitalaria o en centros sociosanitarios, asociada a una mayor exposición a microorganismos variados, entre otros, resistentes a antimicrobianos (17) (18).
3. Edades extremas, tanto por las modificaciones del sistema inmune de los individuos como por el hecho de afectar, en el caso de ancianos, a pacientes con mayor número de patologías de base o de instrumentaciones (19) (20).
4. Inmunodepresión, ya sea congénita o adquirida. En este grupo se incluyen los pacientes con infección por VIH con mal control (21), pacientes oncológicos o en tratamiento inmunosupresor activo (22), diabéticos mal controlados (23) o cirrosis hepática con insuficiencia hepatocelular (24), entre otros.
5. Foco de infección. Cualquier localización de infección puede causar una sepsis. En el estudio de Jean-Louis Vincent, sobre 13.796 pacientes, de los que 7.087 padecían una infección, el foco respiratorio fue el más frecuente (63%), seguido del abdominal (20%), de la bacteriemia primaria (15%) y de la infección urinaria (14%) (25). No queda aclarado si estos pacientes cumplían criterios o no de sepsis/disfunción orgánica, pero dado que eran pacientes en una unidad de cuidados intensivos, podría asumirse que sí.
6. Bacteriemia. La entrada de microorganismos en el cuerpo humano puede asociarse o no a su diseminación sanguínea. Los pacientes con bacteriemia presentan más a menudo respuesta sistémica a la infección (sepsis según criterios iniciales de SRIS), independientemente de asociarse o no a mayor mortalidad, como se discutirá más adelante (26)(27).

7. Microorganismo: las infecciones invasivas producidas por microorganismos nosocomiales y, dentro de ellas, las producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Pseudomonas* spp, hongos (*Candida* spp. y otros) y polimicrobianas, se relacionan con mayor frecuencia con la presencia de sepsis y peor pronóstico de la misma (28)(29)(30) .

## 2.4 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA SEPSIS

Tras la sospecha inicial, el clínico intentará, en colaboración con el Servicio de Microbiología, llegar a un diagnóstico etiológico, mediante la toma de las muestras correspondientes. Los hemocultivos se siguen considerando las muestras básicas para el diagnóstico etiológico de la sepsis, a pesar de que su sensibilidad pueda ser limitada en muchas situaciones. Sin embargo, no en todos los síndromes clínicos sugerentes de enfermedad infecciosa está indicada la recogida de cultivos, y en concreto de hemocultivos. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda la extracción de los mismos en las situaciones indicadas en la tabla 5. Los hemocultivos deben complementarse con cultivos de muestras de otras localizaciones (donde se sospeche la entidad infecciosa) para determinar con mayor exactitud el foco de la infección (31).

**Tabla 5. Indicaciones para la toma de hemocultivos**

Pacientes con escalofríos, fiebre (temperatura mayor o igual de 38°C) o hipotermia en edades extremas
Pacientes con fiebre o hipotermia y leucopenia, leucocitosis o trombopenia (sin relación con procesos hematológicos)
Ante sospecha de bacteriemia secundaria a infección de catéter (junto con cultivo del mismo)
Endocarditis
Neumonía que requiera ingreso
Meningitis
Infecciones intraabdominales
Osteomielitis. Artritis
Pielonefritis
Infecciones graves de la piel y tejidos blandos
Fiebre de origen desconocido
Pacientes con edades extremas (niños pequeños y ancianos) con deterioro brusco del estado general sin causa no infecciosa aparente

Fuente: Modificada de Rodríguez Díaz JC, y colaboradores (31).

En otras publicaciones, sin embargo, no se recomienda la extracción de cultivos sanguíneos en determinados síndromes infecciosos, como la celulitis, la pielonefritis no complicada o la neumonía adquirida en la comunidad (32).

La extracción de hemocultivos se debe realizar mediante dos venopunciones periféricas diferentes. Se recomienda la inoculación de la sangre extraída en dos

o tres botellas de 20-30 ml. En pacientes en los que se sospeche una bacteriemia relacionada con el catéter se deben obtener por un lado hemocultivos del catéter con sospecha de infección (en caso de presentar varias luces se deberán obtener cultivos de cada una de ellas), y por otro lado mediante venopunción periférica, para comparar los tiempos de crecimiento.

Se dispone de diferentes medios para el cultivo, entre las que se incluyen medios específicos para microorganismos aerobios o anaerobios; caldos con suplementos con resinas que se unen a los antibióticos y los eliminan; medios para hongos y para micobacterias. Los cultivos sanguíneos se incuban de manera rutinaria durante cinco días, aunque la mayoría de ellos son positivos en las primeras 48 horas, salvo en circunstancias especiales, como en las infecciones causadas por algunos microorganismos de crecimiento lento, como *Brucella spp.* La contaminación de los cultivos por microorganismos comensales de la piel (*Staphylococcus coagulasa negativo*, por ejemplo), ocurre en alrededor del 2% de los casos.

Los sistemas actuales para cultivos sanguíneos están semi-automatizados y se encargan de monitorizar el crecimiento microbiológico cada 10-20 minutos (33).

Las principales ventajas de obtener hemocultivos en infecciones con repercusión sistémica proceden del hecho de que, en caso de que el hemocultivo detecte el microorganismo responsable de la infección, se podría realizar un

tratamiento dirigido, desescalar la antibioterapia, reducir el tiempo de tratamiento e incluso mejorar el pronóstico. Así se ha documentado en infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina y *Candida* spp (34) (35). Apoyando esta afirmación, se ha comprobado que en el subgrupo de enfermos con sepsis grave o shock séptico que ingresan en UCI, la extracción de hemocultivos mejora la supervivencia a los 28 días de forma independiente (36). Sin embargo, la obtención de un falso positivo en un hemocultivo puede suponer un uso inapropiado de antibióticos y un mayor gasto sanitario (37).

Hay diferentes técnicas que pueden ser usadas para detectar cada vez con mayor rapidez el aislado microbiológico sanguíneo y, en algunos casos, predecir la sensibilidad a antimicrobianos. Entre estas destacan, entre otros, las técnicas de espectrometría de masas (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization o MALDI-TOF) y métodos mediante reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) múltiples, que han tenido un gran desarrollo en los últimos años (38).

## **2.5 MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA SEPSIS.**

Prácticamente cualquier microorganismo puede ser agente etiológico en la sepsis. Clásicamente han sido las bacterias gram positivas las que con mayor frecuencia ocupan la primera posición en la mayor parte de los estudios, con *S. aureus* a la cabeza de ellos (39). Sin embargo, en estudios posteriores se ha observado cómo las bacterias gram negativas son por lo menos tan frecuentes como las gram positivas. En concreto, en el análisis de resultados

microbiológicos en muestras normalmente estériles, como la sangre, un estudio descriptivo de la base de datos microbiológica danesa sobre más de 407.000 hemocultivos extraídos demostró que los microorganismos más frecuentes fueron los que se indican en la tabla siguiente (tabla 6) (40).

**Tabla 6. Aislados microbiológicos más frecuentes en una muestra de 407766 hemocultivos extraídos.**

Microorganismo	N (%)
<i>E. coli</i>	17515 (39)
<i>S. aureus</i>	7805 (17)
<i>K. pneumoniae</i>	4164 (9)
<i>S. pneumoniae</i>	3762 (8)
<i>E. faecium</i>	3102 (7)
<i>E. faecalis</i>	3009 (7)
<i>P. aeruginosa</i>	1742 (4)
<i>C. albicans</i>	1438 (3)
<i>E. cloacae</i>	1349 (3)
<i>K. oxytoca</i>	1310 (3)

Fuente: Modificada de Gubbels S, y colaboradores (40).

Recientemente, nuestro grupo ha publicado cómo han cambiado los aislados microbiológicos en hemocultivos en la última década, siendo en el momento actual las bacterias gram negativas las más frecuentemente aisladas, tanto en

infecciones comunitarias, como nosocomiales o relacionadas con el cuidado sanitario (41) (Figura 2).

**Figura 2. Evolución de los aislados microbiológicos en bacteriemias entre 2006 y 2016**



Fuente: Modificada de Martínez Pérez-Crespo y colaboradores (41)

## 2.6 SEPSIS EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO

Alrededor de un 20% de los hemocultivos extraídos en pacientes con sospecha de infección presentan un resultado positivo (42)(43)(44). Diferentes causas se han asociado con la probabilidad de obtener un resultado negativo del cultivo sanguíneo:

1. El factor que más influye en el aislamiento microbiológico en los hemocultivos es el volumen de sangre extraída, ya que el número de microorganismos en la sangre de los pacientes en los que se sospecha infección sistémica es bajo (menos de 1 microorganismo/ml) (45).
2. Antibióterrapia previa a la extracción de sangre. En los pacientes a los que se extrae un hemocultivo en presencia de tratamiento antibiótico, la probabilidad de que éste sea negativo es elevada (“hemocultivos decapitados”) (46)(47). En un estudio realizado por Cheng y colaboradores, el hemocultivo fue positivo en el 31% de los pacientes en los que se extrajo sin presión antibiótica, frente al 19% en aquellos en los que el hemocultivo fue extraído posteriormente al inicio del tratamiento antimicrobiano (48).
3. Foco infeccioso. Determinados síndromes infecciosos, como la neumonía o las infecciones de piel y partes blandas (sin signos de gravedad) cursan sin bacteriemia con mayor frecuencia que otros focos (49).
4. Gravedad clínica del cuadro. En los pacientes con sepsis grave o shock séptico, la positividad de los hemocultivos ocurre en hasta un 70 % de los casos (50). Phua J y colaboradores observaron en pacientes con sepsis grave ingresados en UCI que aquellos con hemocultivos negativos

presentaban menores valores en los índices APACHE o SOFA que los enfermos con hemocultivos positivos (51); otros autores, sin embargo, detectan que las características de ambos grupos son similares (50) o incluso en el estudio de Gupta y colaboradores los pacientes con cultivos negativos (hemocultivo y otros cultivos de muestras biológicas) presentan mayor disfunción orgánica (52).

5. Otros factores implicados en la ausencia de aislado microbiológico en un hemocultivo de un paciente con supuesta bacteriemia son el crecimiento lento o la necesidad de medios especiales para el crecimiento del microorganismo, las bacteriemias por hongos o por micobacterias. No se recomienda repetir los hemocultivos en pacientes con un resultado reciente negativo (53).

Son escasos los datos publicados en pacientes con sospecha de infección y hemocultivos negativos. A partir de los estudios realizados, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con hemocultivos negativos presentan menor edad y menor morbilidad, evaluada según el índice de Charlson, que aquellos con hemocultivos positivos (54) (51). Sin embargo, esta menor morbilidad no ha sido observada en todos los estudios (50)(52).
2. Es más frecuente en ellos que el origen de la infección sea pulmonar, como se comentó con anterioridad (54)(55).
3. Las concentraciones séricas de los marcadores de sepsis, como la proteína C reactiva, son menores en pacientes con hemocultivo negativo (44) (55).

4. El tratamiento antibiótico es inapropiado con mayor frecuencia en pacientes con cultivo negativo (50), aunque hay escasa bibliografía al respecto.

En cuanto al valor pronóstico, referimos al lector al apartado correspondiente posterior.

## **2.7 MANEJO TERAPÉUTICO EN LOS PACIENTES CON SEPSIS**

El manejo terapéutico de la sepsis y el shock séptico queda recogido en las recomendaciones internacionales de 2016 de la “Surviving Sepsis Campaign” (56). En dichas recomendaciones se establecen una serie de medidas a llevar a cabo de inmediato (en la primera hora), tan pronto como se sospeche la sepsis. Estas medidas se revisan periódicamente (57):

1. Medir la concentración de lactato. Mediciones adicionales periódicas si el valor inicial es superior a 2 mmol/L.
2. Obtener hemocultivos previamente a la administración de antibióticos.
3. Administrar antibióticos de amplio espectro, basados en la sospecha clínica y las guías locales de tratamiento.
4. Comenzar con rápida administración de cristaloides, 30 ml/Kg, si hipotensión arterial o lactato > 4 mmol/L.
5. Utilizar drogas vasopresivas si hipotensión arterial durante o después de la resucitación inicial con fluidos, para mantener una presión arterial media igual o superior a 65 mm Hg.

En referencia a la terapia antimicrobiana, las recomendaciones que se establecen en el consenso son las siguientes:

1. El uso sistemático de profilaxis antimicrobiana no está recomendado en pacientes con estados inflamatorios (aunque sean graves) de origen no infecciosos, como pancreatitis o grandes quemados.
2. Utilización de antibióticos por vía intravenosa tan pronto como sea posible, en la primera hora tras el diagnóstico de sepsis o shock séptico.
3. Se debe optimizar la dosis en base a parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos en pacientes con sepsis o shock séptico.
4. Uso de antibioterapia de amplio espectro con uno o más antimicrobianos para pacientes con sepsis o shock séptico, con cobertura adecuada para los patógenos probables, incluyendo bacterias, y eventualmente hongos y virus.
5. En pacientes con shock séptico se sugiere utilizar terapia antimicrobiana combinada (antibióticos de diferentes clases) en base a los patógenos probables. Se sugiere no utilizar terapia combinada en pacientes sin shock séptico. Tampoco se recomienda terapia combinada de manera rutinaria en pacientes con sepsis y neutropenia.
6. Se debe evaluar diariamente la posibilidad de desescalada antibiótica en pacientes con sepsis o shock séptico. Se debe reducir el espectro antimicrobiano una vez aislado un microorganismo del que se disponga sensibilidad, o bien cuando el paciente haya presentado mejoría clínica sustancial. Si se ha usado terapia antimicrobiana combinada para pacientes con shock séptico, es recomendable desescalar en los primeros días, mediante la discontinuación de la terapia combinada, en caso de mejoría o

resolución del cuadro. Esto es aplicable tanto a pacientes con tratamiento empírico como a aquellos con tratamiento dirigido, en los que ya se disponga de un aislado microbiológico.

7. Una duración de la terapia antibiótica de 7-10 días es suficiente para la mayoría de síndromes infecciosos en los que los pacientes presenten sepsis o shock séptico. Terapias más prolongadas son necesarias en pacientes con poca respuesta clínica, infecciones en las que no se puede llevar a cabo un correcto control del foco (abscesos no drenables por ejemplo), bacteriemias por *S. aureus*, algunos hongos y virus, y en pacientes con alteración inmunológica (neutropenia por ejemplo). Terapias más cortas pueden ser adecuadas en pacientes con rápida resolución clínica tras control de foco (fundamentalmente abdominal y urinario) y pacientes con pielonefritis no complicadas.
8. La procalcitonina puede ayudar a retirar la terapia antimicrobiana en pacientes en los que inicialmente se sospechaba una infección, pero posteriormente se realizan diagnósticos alternativos o la sospecha de infección desaparece. La medición de los niveles de procalcitonina puede ayudar al clínico a acortar la terapia antimicrobiana en pacientes sépticos.

De manera paralela, se establecen dos recomendaciones terapéuticas de cara a controlar el foco infeccioso:

1. En los pacientes con sepsis, se debe realizar un diagnóstico anatómico del foco infeccioso y llevar a cabo una adecuada intervención sobre el mismo, en caso que sea necesario, tan pronto como sea posible.

2. La retirada de dispositivos intravenosos debe realizarse lo antes posible si se sospecha que puedan ser el foco del síndrome infeccioso, una vez se haya podido canalizar un nuevo acceso.

## **2.8 FACTORES PRONÓSTICOS IMPLICADOS EN LA MORTALIDAD POR SEPSIS**

En los pacientes con sepsis, la mortalidad varía de acuerdo a las definiciones usadas, pero se calcula que a nivel global la mortalidad intrahospitalaria se encuentra alrededor del 17% en los pacientes con sepsis y en torno al 26% en los pacientes con shock séptico (13). Esto supone cerca de 11 millones de muertes en pacientes con sepsis en todo el mundo al año (58). Es importante resaltar la gran escasez de datos al respecto en países subdesarrollados y en vías de desarrollo (59).

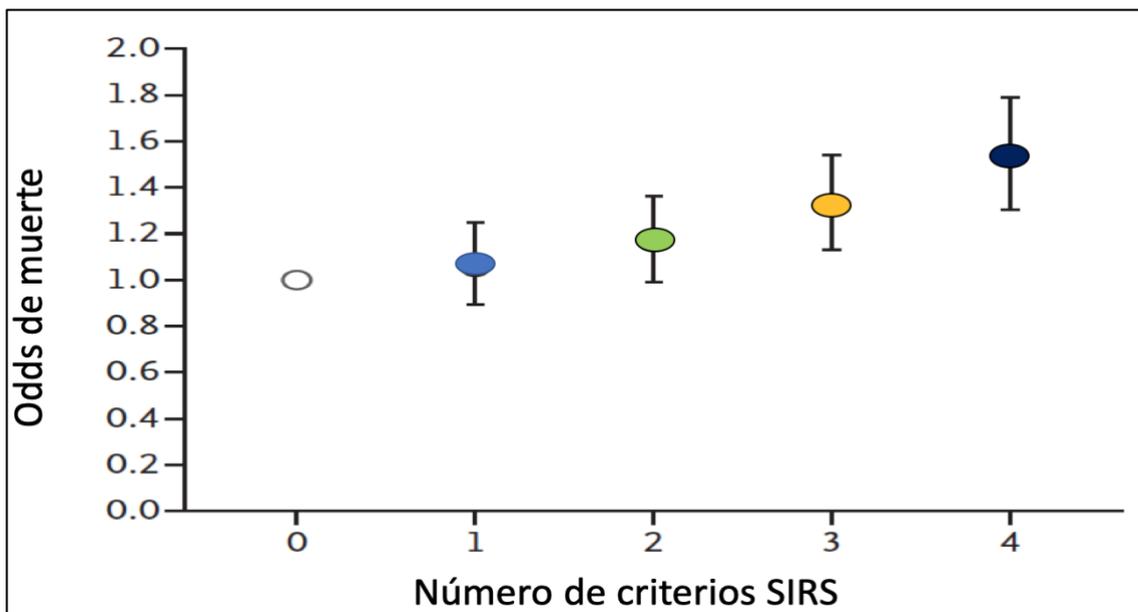
Tanto la morbilidad asociada a la sepsis, como la mortalidad relacionada con la misma, están influenciadas por una serie de factores pronósticos que trataremos a continuación. El conocimiento de estos factores permitirá al clínico conocer las características comórbidas del paciente y actuar sobre aquellos factores que puedan ser modificables.

- **Número de criterios de sepsis**

La mortalidad aumenta en función del número de criterios de sepsis. Un estudio realizado por Kaukonen y colaboradores, a partir de más de 100.000

pacientes con infección y fallo orgánico, demuestra que la mortalidad aumenta de manera lineal con cada criterio que se añade en la escala de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (figura 3) (60).

**Figura 3. Mortalidad en función de número de criterios de SRIS.**



Fuente: Modificada de Kaukonen y colaboradores (60).

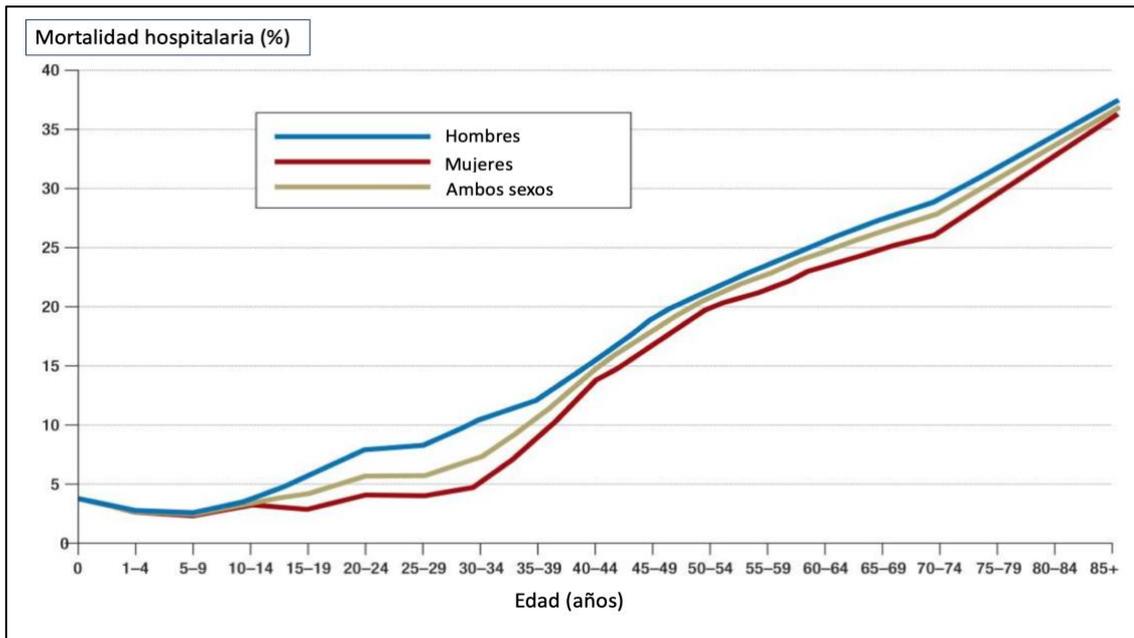
- **Factores de riesgo del huésped**

Un grupo heterogéneo de variables predisponentes del huésped pueden relacionarse con la mortalidad. A continuación, se ofrece una breve descripción de las más importantes:

1. Edad del paciente: en muchas de las series publicadas, la edad del paciente se relaciona de forma directa y lineal con la mortalidad del paciente con enfermedades infecciosas y, dentro de estas, de los pacientes con sepsis (61). Como se muestra en la siguiente gráfica, a partir de los 40 años, la

mortalidad de los pacientes con sepsis, tanto de hombres como de mujeres, aumenta de forma lineal (Figura 4).

**Figura 4. Mortalidad en pacientes con sepsis según género y edad.**



Fuente: modificada de Fleischmann y colaboradores (62).

2. Comorbilidades previas. En los pacientes sépticos la supervivencia empeora conforme aumenta la carga de enfermedades previas del paciente, independientemente de la gravedad clínica del cuadro (63)(64)(65). La mortalidad a largo plazo en los pacientes con sepsis está más relacionada con el **índice de comorbilidad de Charlson** del paciente que con la enfermedad infecciosa que hubiera padecido (66). El índice de comorbilidad de Charlson fue publicado en 1987. Se realizó a partir de una cohorte de 559 pacientes, evaluando la mortalidad en un período de un año. Posteriormente fue validado en una cohorte de 685 pacientes, con seguimiento durante 10

años (67). El índice de Charlson incluye 16 comorbilidades, con pesos variables en el modelo (Tabla 7).

**Tabla 7. Índice de comorbilidad de Charlson**

<b>Comorbilidad</b>	<b>Puntuación</b>
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada o grave	2
Diabetes con lesión de órgano diana	2
Enfermedad oncológica de órgano sólido	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Tumor sólido metastásico	6
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	6

Fuente: Modificada de Charlson y colaboradores (66).

En función de la puntuación se la califica la comorbilidad del paciente en baja (0 puntos), media (1-2 puntos), alta (3-4 puntos) o muy alta (igual o mayor de 5 puntos). En la escala original, en función de la puntuación en el índice de Charlson, la mortalidad que presentaron los pacientes fue la siguiente: 0, 12%; 1-2, 26%; 3-4, 48%;  $\geq 5$ , 85%. El **índice de Charlson abreviado**, una simplificación del anterior que incluye 8 ítems, puede ser una alternativa válida para medir la carga de comorbilidad de pacientes, aunque son necesarios más estudios, en especial en pacientes con enfermedad infecciosa o sepsis, para determinar su utilidad pronóstica a corto, medio y largo plazo (68). Las variables incluidas en el índice abreviado son las que se detallan en la tabla 8.

**Tabla 8. Índice de Charlson abreviado**

<b>Comorbilidad</b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia cardíaca/Cardiopatía isquémica	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Diabetes	1
Enfermedad renal crónica terminal o en diálisis	2
Cáncer	2

Fuente: Modificada de Breakman y colaboradores (68).

En función al índice, se considera ausencia de comorbilidad con 0-1 puntos; comorbilidad baja con 2 puntos, y comorbilidad alta con 3 o más puntos.

Continuando con las situaciones que pueden influir en el pronóstico, dentro de las comorbilidades del paciente, es importante hacer mención especial a la inmunodepresión, que se expone a continuación.

3. La inmunodepresión. El estado inmunológico del paciente puede influir en el pronóstico de los pacientes con sepsis. La neutropenia, la presencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la existencia de tumores sólidos o hematológicos se asocian de manera independiente con la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico (69). Los pacientes con sepsis e inmunosupresión pueden presentar hasta un incremento en el 23 % de mortalidad hospitalaria que otros pacientes con sepsis pero sin inmunosupresión. Además, la mortalidad en hospitales con pacientes inmunodeprimidos es mayor cuantos menos enfermos inmunodeprimidos hayan sido hospitalizados, en probable relación a la menor familiarización con este tipo de pacientes complejos (70).

Está bien documentado que la infección por el VIH se asocia de manera independiente con la mortalidad en los pacientes con sepsis, tanto a corto como largo plazo (71). Este hecho es particularmente relevante en enfermos sin tratamiento antirretroviral o en aquellos en los que a pesar de haber

conseguido suprimir la carga viral plasmática, se mantiene un recuento disminuido de linfocitos T CD4+/mm<sup>3</sup> (72).

Atendiendo a un análisis de 20.189 pacientes con sepsis, validado en una cohorte de más de 40.000 pacientes, se ha propuesto que los factores predisponentes puedan definir fenotipos clínicos. El estudio, aplicando técnicas de inteligencia artificial, evaluó el significado pronóstico de variables demográficas (edad, sexo, comorbilidades), signos vitales (frecuencias cardíaca y respiratoria, puntuación en la escala de coma de Glasgow, tensión arterial sistólica, temperatura, saturación de oxígeno), marcadores inflamatorios (recuento de neutrófilos y de cayados, velocidad de sedimentación globular, concentración de proteína C reactiva), marcadores de disfunción orgánica (niveles séricos de transaminasas, bilirrubina total, nitrógeno ureico, creatinina, troponina, relación internacional normalizada, presión parcial de oxígeno y recuento de plaquetas) y niveles sanguíneos de glucosa, sodio, cloro, hemoglobina, bicarbonato, lactato y albúmina. En función de los hallazgos, estableció cuatro fenotipos (73):

- a. Fenotipo alfa: Pacientes con menos valores anormales de laboratorio y menor disfunción orgánica. Son individuos que precisarán una menor dosis de vasopresores y tendrán menor mortalidad (5%).
- b. Fenotipo beta: Pacientes de mayor edad, con enfermedades crónicas y mayor disfunción renal. La mortalidad de este grupo fue del 13%.
- c. Fenotipo gamma: Pacientes con mayor número de marcadores inflamatorios y mayor disfunción pulmonar, con una mortalidad del 24%.

d. Fenotipo delta: pacientes con shock séptico y mayor disfunción hepática.

Es el grupo de mayor mortalidad (40%).

- **Foco de la infección.**

En la mayoría de estudios publicados, el foco urinario se presenta como el de menor mortalidad en los pacientes con sepsis. En el artículo publicado por Retamar y colaboradores, el foco urinario se asoció con menor mortalidad a 14 y 30 días en pacientes con bacteriemia de adquisición comunitaria (74). La neumonía y el foco abdominal son los más frecuentemente asociados con mayor mortalidad (75)(61)(76)(77). La sepsis sin foco y la bacteriemia primaria se asocian asimismo a una mortalidad elevada (78).

Estos datos pueden estar en relación con una mayor facilidad en el control del foco en pacientes con sepsis urinarias y a una mayor concentración antibiótica que alcance el tejido diana.

- **Lugar de adquisición de la infección**

La adquisición de la infección, bien intrahospitalaria (nosocomial) o relacionada con el cuidado sanitario, se ha relacionado en algunos estudios de forma directa con la mortalidad en los pacientes con sepsis (29). Podría asumirse que esta variable está en relación con la existencia de infección por microorganismos multirresistentes y la ausencia de un tratamiento empírico

adecuado; pero en pacientes ingresados en UCI, aun a pesar de una antibioterapia apropiada, la mortalidad de la infección nosocomial es mayor que la de la comunitaria (79).

En el estudio mencionado previamente de Retamar y colaboradores no se observaron diferencias pronósticas en la mortalidad en pacientes con bacteriemias de adquisición comunitaria frente a las adquiridas relacionadas con el cuidado sanitario (74).

Estos datos apoyan la hipótesis de que el mal pronóstico en este tipo de pacientes está más relacionado con la gravedad inicial que presentan, aun realizando una actitud terapéutica antibiótica y de soporte adecuada.

- **Microorganismo.**

La presencia de determinados microorganismos se relaciona de forma directa con la gravedad. Esto es debido sólo en parte a la presencia de microorganismos resistentes a la terapia empírica empleada. Shorr y colaboradores, en un estudio norteamericano de 6.697 pacientes con bacteriemia, detectaron que las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina fueron las que se asociaron a mayor mortalidad, seguido por infecciones fúngicas no candidiásicas y candidiásicas, y por las producidas por *S. aureus* sensible a meticilina, *Pseudomonas* spp e infecciones polimicrobianas (29).

Un aspecto que genera una amplia controversia es el de si la positividad de los hemocultivos “*per se*” se relaciona o no con el pronóstico de los pacientes. Existen series que detectan un mejor pronóstico de los aquellos cuyo hemocultivo fue negativo (54)(80)(47)(81)(82). Las causas de este mejor pronóstico se han atribuido a la presumible menor carga bacteriana en individuos con hemocultivo negativo, capacidad de diseminación del microorganismo, la presencia de un diagnóstico alternativo a la infección (SIRS por otras etiologías diferentes a las infecciosas), o utilización de antibioterapia previa a la extracción de hemocultivo.

Otros autores, por el contrario, observan un peor pronóstico en pacientes con hemocultivos negativos, así como mayor morbilidad y disfunción orgánica, posiblemente debido a la dificultad para dirigir de un modo eficaz la antibioterapia (52). Y finalmente, existen otras series que no muestran diferencias en la mortalidad entre los pacientes con sepsis y cultivos positivos y negativos, sean de sangre o de otros focos infecciosos (51)(43)(50). Es posible que la mortalidad sea mayor en los primeros días, muy dependientes de la infección en sí, y similar cuando se considera a tiempo más prologado (30 días), dependiente de la situación basal del enfermo y de las alteraciones más o menos persistentes que determinó la infección (54).

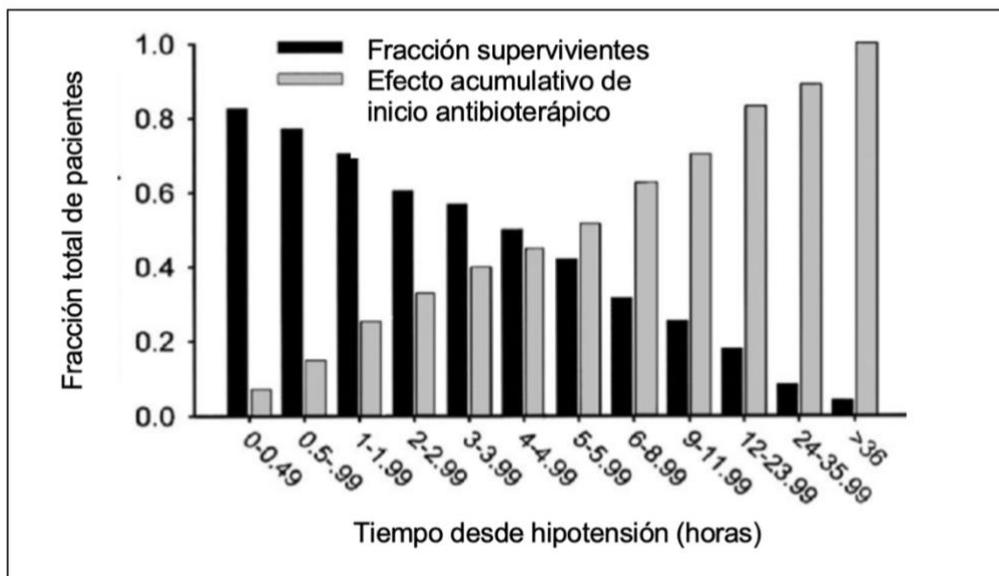
En cualquier caso, la mayoría de información acerca del valor pronóstico y resultado de los hemocultivos se centra en pacientes ingresados en unidades de

cuidados intensivos, con muy pocos datos publicados en el resto de servicios hospitalarios (47).

- **Tratamiento**

1. La mortalidad aumenta en función del tiempo de retraso de instauración de tratamiento antibiótico. En los pacientes que se presentan con sepsis e hipotensión arterial, cada hora de retraso en el comienzo de la antibioterapia supone un descenso del 7.6% en la supervivencia, como muestra el clásico artículo de Kumar (figura 5) (83).

**Figura 5. Mortalidad en pacientes con sepsis grave/shock séptico en función del tiempo hasta inicio de antibioterapia**



Fuente: Modificada de Kumar y colaboradores (83).

2. Adecuación de terapia antimicrobiana. Como se ha comentado previamente, ha quedado demostrado que el inicio de tratamiento antibiótico activo frente

al microorganismo responsable de la infección, en pacientes con sospecha de infección y situación clínica grave, mejora el pronóstico de los mismos.

Más concretamente, Retamar y colaboradores publicaron en un estudio multicéntrico realizado en 15 hospitales de Andalucía que, en pacientes con bacteriemia, el tratamiento empírico inadecuado (no activo frente al microorganismo identificado posteriormente) tenía impacto negativo en la mortalidad, con al menos el doble de probabilidad de morir en día 14 tras la extracción de hemocultivo (mortalidad 14 días tras análisis multivariante OR 2.12; IC95% 1.34-3.34 y mortalidad a 30 días OR 1.56; IC95% 1.01-2.40) (84).

Sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro genera un aumento de las resistencias antimicrobianas, aparición de efectos secundarios y aumento de costes sanitarios. Una evaluación adecuada de la terapia antibiótica podría minimizar estos efectos sin afectar a la evolución o pronóstico de los pacientes.

Un requisito imprescindible para afirmar la adecuación o no de la terapia antibiótica es el conocimiento de la susceptibilidad local de los microorganismos. Los microbiólogos comunican periódicamente, al menos de forma anual, los aislamientos microbiológicos detectados y sus sensibilidades antibióticas con el fin de elaborar las guías de terapia antimicrobiana (84)(85).

No hay consenso acerca de cómo definir un tratamiento antimicrobiano como adecuado, y la mayoría de estudios publicados se basan en opiniones de expertos. Algunos de ellos definen adecuación del tratamiento si el microorganismo aislado es sensible al fármaco administrado, eliminando el componente subjetivo. Sin embargo, utilizando esta definición se limita la valoración antibiótica a la presencia de cultivos positivos, sin valorar aquellas infecciones en las que no se obtiene un aislado microbiológico (86).

Mencionando otro ejemplo en el que se pretende mantener la objetividad en la evaluación, incluyendo infecciones carentes de aislado microbiológico, Schultz y colaboradores publicaron una serie retrospectiva estadounidense que evaluaba las redundancias de cobertura en el tratamiento antibiótico, fundamentalmente por duplicidad en antibióticos anaerobios (22.701 casos de los 32.507 casos en los que había redundancia antibiótica). Ejemplo de lo expuesto es la combinación de amoxicilina-clavulánico con clindamicina o metronidazol. Se estimó en este mismo estudio un potencial ahorro superior a los 12 millones de dólares (87) .

Sin embargo, la mayoría de estudios se centran en la evaluación subjetiva de las prescripciones antibióticas, teniendo en cuenta diferentes aspectos de la prescripción (necesidad, espectro, dosis, vía, duración). Con el fin de estandarizar criterios de adecuación de tratamiento antibiótico, Spivak y colaboradores plantean las definiciones indicadas en la tabla siguiente (tabla 8) (86).

**Tabla 8. Definiciones de tratamiento antimicrobiano innecesario, inapropiado y subóptimo**

Término	Definición	Ejemplos
<b>Innecesario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de antimicrobianos para síndromes no infecciosos o infecciones no bacterianas</li> <li>• Prolongación de la terapia antibiótica más días de los establecidos sin justificación clínica</li> <li>• Redundancia antibiótica</li> <li>• Utilización de antibioterapia sin cobertura frente a un aislado microbiológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de bacteriuria asintomática fuera de las indicaciones.</li> <li>• Antibioterapia para infecciones víricas.</li> <li>• Doble cobertura anaerobicida.</li> <li>• Uso de vancomicina empleada empíricamente, disponiendo de un hemocultivo con <i>Pseudomonas</i> spp.</li> </ul>
<b>Inapropiado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de antimicrobianos en infecciones en los que el aislado en el cultivo es resistente</li> <li>• Uso de antimicrobianos no recomendados en guía clínica local.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de ceftriaxona en bacteriemia por <i>E. coli</i> productor de BLEE.</li> <li>• Utilización de piperacilina-tazobactam para tratamiento de neumonía comunitaria no complicada.</li> </ul>
<b>Sub-óptimo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de antimicrobianos en infecciones establecidas, con existencia de margen de mejora en:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fármaco de elección</li> <li>○ Vía de administración</li> <li>○ Dosis administrada.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de cefepime para infección urinaria por <i>E. coli</i> sensible a ampicilina.</li> <li>• Uso de quinolonas intravenosas cuando la vía oral puede ser utilizada.</li> <li>• No ajuste de dosis antibiótica en pacientes con insuficiencia renal.</li> </ul>

Fuente: Modificada de Spivak y colaboradores (86).

Atendiendo a estas definiciones, se establece a continuación la influencia pronóstica que tienen las mismas.

La prescripción antibiótica innecesaria es una práctica muy común, fundamentalmente en el ámbito de la atención primaria. Especialmente frecuente es la prescripción antimicrobiana para infecciones respiratorias, siendo innecesario en hasta el 90% de algunas series (88). En cuanto a la influencia pronóstica, dentro de los síndromes infecciosos, sólo hemos encontrado estudios que evalúan la misma en bacteriuria asintomática, entidad en la que ha quedado ampliamente demostrado que la ausencia de tratamiento antibiótico no empeora el pronóstico de los pacientes, y que los antimicrobianos solo deben ser utilizados en situaciones concretas (embarazo, procedimientos urológicos con sangrado de mucosa o trasplante renal reciente) (89)(90).

En los pacientes con sospecha de infección, el tratamiento inadecuado/inapropiado influye de manera negativa sobre el pronóstico. En la cohorte de Ibrahim y colaboradores de pacientes con bacteriemia, el tratamiento empírico inadecuado aumentó en siete veces la mortalidad de los pacientes (91). Este hecho ha sido confirmado en la revisión sistemática de Sherwin, donde la mortalidad aumenta con tratamiento inapropiado con una odds ratio que varía entre 2 y 3, en pacientes con sepsis o shock séptico (92). Esta influencia es mayor en los grupos de alto riesgo (93) (pacientes con sepsis grave o shock séptico). Previamente se han comentado los resultados

de Retamar y colaboradores, realizados en centros españoles, en los que el tratamiento empírico inadecuado influía de manera negativa en el pronóstico (94).

El tratamiento subóptimo y su influencia pronóstica será discutido en el apartado siguiente, en el que nos centraremos en los programas de optimización de la terapia antimicrobiana.

---

### **3. IMPACTO DE INTERVENCIONES DE PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIMICROBIANA (PROA) EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

---

En el documento de consenso del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), se definen los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antibióticos en pacientes hospitalizados, con la intención de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces (95).

Las actuaciones de los PROA se pueden establecer de tres maneras bien diferenciadas:

- **Educativas**, a través de programas formativos, coordinados por los sanitarios a cargo de los PROA, en los que se haga partícipe al médico prescriptor. Para ello, es imprescindible el apoyo institucional que facilite los recursos necesarios (96)(97).

Dentro de este campo, es esencial resaltar la importancia que tiene esta intervención educativa en los especialistas en formación o residentes, siendo ésta una parte imprescindible en su formación.

En estas intervenciones se pretende formar al médico prescriptor en aspectos generales como la epidemiología microbiana o las profilaxis quirúrgicas, pero también en temas más concretos como la desescalada antibiótica, la dosificación adecuada de los fármacos o la optimización en la duración del tratamiento antimicrobiano en función del síndrome infeccioso sospechado, entre otros.

- **Restrictivas**, disminuyendo la autonomía del médico prescriptor. Con estas estrategias se restringe el uso de determinados antibióticos. Entre las medidas restrictivas encontramos:
  - a. La inclusión o no de fármacos en la guía de farmacia del hospital. La no inclusión de determinados antimicrobianos limita por completo el uso de los mismos.
  - b. La aprobación por parte de los sanitarios PROA previa a la prescripción de algunos antimicrobianos.
  - c. La aprobación diferida, permitiendo prescribir la primera o primeras dosis, pero pudiendo restringir su administración posteriormente.
  - d. Órdenes de interrupción de antibioterapia, como la estrategia de retirada de vancomicina, publicada por Connor y colaboradores, que resultó segura en los pacientes en los que se realizó (98). Sin embargo, esta estrategia se ha

evaluado en pocos estudios, y supone un riesgo elevado, por lo que no se suele recomendar salvo en situaciones muy concretas; Rotación cíclica de antimicrobianos, con el fin de reducir la resistencia a determinados antibióticos mediante el cese de uso de un fármaco o clase concreta de los mismos, para reintroducirlo posteriormente en el tiempo (99). Estas intervenciones pueden producir un rápido descenso en el uso de determinados antimicrobianos y disminuir los costes asociados (100). Sin embargo, la limitación de la autonomía del médico prescriptor y la necesidad de prestar recursos de manera continua para la evaluación restrictiva de las prescripciones, disminuye su aplicación en la práctica clínica diaria. En caso de utilizar alguna de las medidas previamente mencionadas, deberán ser combinadas con medidas educativas y medidas no restrictivas.

- **No restrictivas.** Las auditorías (*audits*) o programas basados en recomendaciones personalizadas no impositivas han demostrado ser las intervenciones más eficaces para modificar y mejorar el hábito del prescriptor. En este tipo de auditorías, se evalúa previamente la prescripción antimicrobiana y se establece una recomendación al médico encargado de indicar el antibiótico en cuestión, sin elaborar ningún tipo de medida restrictiva. Los objetivos principales de estas auditorías han sido los siguientes:
  - a. Emplear precozmente antibióticos de espectro suficiente según síndrome clínico y gravedad del paciente, con el fin de evitar defectos de cobertura, fundamentalmente en infecciones graves. Como se ha comentado en

apartados anteriores, en pacientes que se presentan con sepsis grave, el retraso en iniciar antibioterapia empírica aumenta la mortalidad por cada hora de retraso (83). Además, la educación del personal sanitario en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico, fomentando la aplicación de “bundles” (paquetes de medidas), mejora el pronóstico de los pacientes (101).

- b. Optimizar el espectro de la antibioterapia cuando se disponga de un microorganismo causante de la infección, con un antibiograma (o en espera de él). La desescalada antibiótica consiste en la modificación del tratamiento empírico a uno dirigido de menor espectro antibiótico en función de parámetros clínicos y/o resultados de sensibilidad antibiótica. Esto puede llevarse a cabo pasando de una terapia combinada a una monoterapia, o bien sustituyendo el fármaco inicial por otro distinto. Esta estrategia es desarrollada como práctica habitual por algunos prescriptores, pero la realidad es que la frecuencia con la que se aplica es muy inferior a la que debiera. Esto se puede deber, además de al olvido, a que esta práctica sólo se sustenta en recomendaciones realizadas por expertos y a algunos estudios observacionales que sugieren su seguridad (102)(103).
- c. Ajustar la duración del tratamiento antibiótico, la mayor parte de las veces intentando reducir prescripciones innecesariamente prolongadas. La duración excesiva del tratamiento antibiótico se relaciona con la probabilidad de selección de microorganismos multirresistentes y con la incidencia de infección por *Clostridioides difficile*, además de los costes directos e indirectos. Se aboga por mantener el tratamiento durante el menor número

de días posibles que aseguren la eficacia clínica del mismo. Esta duración ha sido determinada y validada para algunos síndromes infecciosos (104).

- d. Evitar el empleo de antibióticos de manera empírica indiscriminada cuando la clínica no sugiere una infección bacteriana.
- e. Evitar el empleo de la vía parenteral en antibióticos con buena biodisponibilidad digestiva cuando la situación clínica lo permite, y promocionar la terapia secuencial (paso de la vía intravenosa a la oral). La terapia secuencial a vía oral es segura y puede realizarse siempre que las características del paciente y del foco lo permitan. En ese sentido, Akhloufi y colaboradores realizaron una revisión sistemática seguida de un consenso mediante metodología Delphi para definir los criterios a tener en cuenta para la valoración del paso a vía oral del tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados (105). El uso de vía oral, siempre que sea posible, favorece la autonomía del paciente y el alta precoz evitando días excesivos de catéter y la consecuente disminución en la incidencia de infección de los mismos.

### **3.1 PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO POSITIVO.**

Como se ha mencionado en el apartado anterior, los objetivos de los PROA han sido bien definidos en guías y consensos. Los puntos previamente citados tienen, en su mayoría, una base científica basada en estudios en los que se dispone de un aislado microbiológico.

Como generalidades, se ha demostrado que los programas de bacteriemias no solicitadas, con intervenciones de especialistas en Enfermedades Infecciosas se relacionan con mejor uso de la antibioterapia y, que la adherencia a las recomendaciones de los mismos, tiene influencia pronóstica (106). Específicamente, en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, Vogel y colaboradores han publicado un metaanálisis evaluando 5337 pacientes. En él, la valoración por especialistas en Enfermedades Infecciosas se asoció con menor mortalidad a día 30 y día 90, así como con menor riesgo de recurrencia (107).

En nuestro centro, López Cortés y colaboradores publicaron un estudio cuasiexperimental llevado a cabo en 12 hospitales españoles de tercer nivel, en el que demostraron que el uso del siguiente “bundle” en la bacteriemia por *S. aureus*, mejora el manejo de los pacientes y la mortalidad de los mismos (108).

- Hemocultivos de control entre 48 y 96 horas tras el inicio de tratamiento antibiótico.

- Control precoz del foco.
- Ecocardiografía en pacientes indicados.
- Uso precoz de cloxacilina en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sensible.
- Ajuste de la dosis de vancomicina de acuerdo a niveles.
- Duración de tratamiento acorde con la complejidad de la infección.

Estos resultados han sido validados posteriormente en otros estudios (109). Por otro lado, la no adherencia a las recomendaciones de las sociedades Europea y Americana de Enfermedades Infecciosas (ESCMID, IDSA) en el manejo de la candidemia se ha relacionado con un peor pronóstico (110).

Los datos de un estudio observacional sugieren que, en pacientes con bacteriemias por Enterobacterales, la desescalada antibiótica precoz (en menos de 48 horas) de un antimicrobiano antipseudomónico, utilizado de modo empírico con anterioridad al conocimiento del resultado del hemocultivo, disminuye la incidencia de infecciones por *Clostridioides difficile* sin disminuir la eficacia (111)(112). Además, en pacientes con bacteriemias producidas por Enterobacterales productoras de betalactamasas de espectro extendido, el uso de terapias alternativas a las carbapenemas (sobre todo quinolonas y aminoglucósidos) no empeora el pronóstico de los pacientes (113).

Valorando por separado síndromes concretos se ha comprobado que la desescalada antibiótica es segura y disminuye el impacto ecológico y la estancia hospitalaria en pacientes con neumonía bacteriémica (114) e infecciones

intraabdominales polimicrobianas, aunque en estas últimas la desescalada se realiza con menor frecuencia (115).

Por otro lado, la desescalada en pacientes con candidemia y tratamiento con antifúngicos de amplio espectro también resulta segura y está recomendada en las guías clínicas (116)(117).

En relación a lo anteriormente expuesto, en nuestro centro se están desarrollando los siguientes estudios:

- a. Ensayo clínico de no inferioridad de desescalada en bacteriemias por Enterobacteriales (Proyecto SIMPLIFY, Eudract 2015-004219-19.), cuyo protocolo ha sido ya publicado (118).
- b. Proyecto FOSFO-MIC, un estudio de cohortes prospectivas que tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de fosfomicina intravenosa para el tratamiento de infecciones urinarias causadas por *E. coli* en condiciones de vida real, comparado con una cohorte de pacientes tratados con quinolonas o betalactámicos. (Referencia: PI 18/01849; investigadora principal: Belén Gutiérrez Gutiérrez).

En cuanto a la optimización de la duración de la terapia antimicrobiana, ésta no viene determinada por la positividad o negatividad del hemocultivo, salvo en casos concretos como las bacteriemias por *S. aureus* o *Candida* spp (34)(117). Las pautas más cortas de tratamiento antimicrobiano han demostrado ser seguras en síndromes clínicos como la neumonía con aislamiento microbiológico

(119), sepsis de origen urinario con aislado microbiológico (120)(121), o sepsis biliares bacteriémicas, una vez que el foco está controlado (122).

El paso secuencial precoz de terapia intravenosa a vía oral es seguro y eficaz en la mayoría de pacientes con bacteriemia por gram negativos, bacterias anaerobias obligadas o *Candida* spp. El tratamiento oral puede ser considerado en pacientes seleccionados con bacteriemias complicadas por gram positivos, tras al menos 10 días de tratamiento intravenoso (123).

### **3.2 EL HEMOCULTIVO NEGATIVO CÓMO SITUACIÓN CLÍNICA SUSCEPTIBLE DE INTERVENCIÓN POR LOS PROA**

Como hemos visto, se considera que los hemocultivos son positivos en un porcentaje bajo de los pacientes en los que se toman, en un rango de 15-20% (42)(43)(47). Sin embargo, podría ocurrir que la toma de hemocultivos se acompañe con frecuencia de una prescripción antibiótica, dado que habrá una sospecha de infección en muchos casos. No obstante, la población de pacientes con hemocultivos negativos ha sido tradicionalmente olvidada en los programas de optimización de uso de antimicrobianos.

La información que se dispone del uso apropiado o no de la terapia antimicrobiana en pacientes con hemocultivo negativo es escasa, a pesar de que estos enfermos cuyo hemocultivo no tiene un aislado microbiológico suponen la mayoría de pacientes con sospecha de infección (124). En este tipo de

pacientes, no se puede realizar un tratamiento dirigido. En el estudio retrospectivo de Kethireddy y colaboradores, los pacientes con shock séptico (incluyendo hemocultivos positivos y negativos) presentaban mejor pronóstico en caso de tratamiento antibiótico adecuado/apropiado. En caso de hemocultivo negativo, la calidad de la prescripción se basó en la guía Sanford (50).

No encontramos en la literatura otros estudios retrospectivos ni ninguno prospectivo que evalúen el impacto de la calidad en la prescripción antibiótica en pacientes con hemocultivo negativo, ni los factores relacionados con el uso apropiado de la antibioterapia en este subgrupo.

No hemos encontrado en los registros revisados ensayos clínicos de desescalada en ausencia de resultados microbiológicos, aunque sí se han publicado experiencias observacionales en relación a un grupo concreto de fármacos (103) o síndromes clínicos como la neumonía (125). En el caso concreto de la neumonía, la desescalada tras 72 horas del tratamiento inicial (ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico combinados con un macrólido o una fluorquinolona) a penicilina, amoxicilina o amoxicilina-clavulánico se asoció a una menor estancia hospitalaria, sin que existieran incrementos de la mortalidad; estos hallazgos ocurrieron incluso en enfermos con mayor gravedad (Pneumonia Severity Index clases IV y V). La seguridad en la desescalada en infecciones con hemocultivo negativo no ha sido bien documentada hasta la fecha, en general, e incluso cuestionada en algunas entidades como las infecciones respiratorias (126).

Como se ha comentado en el apartado anterior, la duración del tratamiento antibiótico no viene determinada por la positividad del hemocultivo, salvo en bacteriemias producidas por *S. aureus* o *Candida* spp (34)(116).

Recientemente el colegio de médicos americano ha publicado una guía de práctica clínica sobre pautas cortas de terapia antibiótica síndromes infecciosos comunes. No se incluyen las infecciones intraabdominales porque en estas la terapia antibiótica viene condicionada por el control del foco (tabla 9) (127).

**Tabla 9. Duración de la terapia antibiótica en principales síndromes infecciosos**

Síndrome infeccioso	Recomendación	Fuente
<b>Bronquitis aguda</b>	Limitar la duración de la terapia antimicrobiana a 5 días en el EPOC exacerbado y bronquitis no complicadas, cuando haya signos de infección bacteriana (esputo purulento con aumento de disnea o incremento de volumen del esputo).	<u>Guías Gold 2021</u> (128) <u>Metaanálisis</u> comparando $\leq 5$ días con $>5$ días (129)
<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	Tratamiento de la neumonía durante un mínimo de 5 días. La extensión de la duración debe ser guiada por la estabilidad clínica.	<u>Guías IDSA/ATS</u> (130)
<b>Infección del tracto urinario: cistitis bacteriana no complicada</b>	En mujeres con cistitis bacterianas no complicadas la duración del tratamiento antibiótico varía en función del fármaco empleado: nitrofurantoína (5 días), trimetoprim-sulfametoxazol (3 días), fosfomicina (dosis única).	<u>Guías IDSA/ESCMID</u> (90)
<b>Infección del tracto urinario: pielonefritis no complicada</b>	En hombres y mujeres con pielonefritis no complicada, se pueden realizar pautas cortas con fluorquinolonas (5-7 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (14 días).	<u>Guías IDSA/ESCMID</u> (90) <u>Revisión sistemática reciente</u> (121) <u>3 ensayos clínicos</u> (131)(132)(133)
<b>Celulitis no purulenta</b>	Tratamiento durante 5-6 días con antibióticos con actividad antiestreptocócica.	<u>Guías IDSA</u> (134) <u>Guías NICE</u> (135) <u>1 ensayo clínico reciente</u> (136)

Fuente: modificada de Lee RA y colaboradores (126).

En la revisión sistemática de Akhloufi y colaboradores, el paso secuencial del antimicrobiano de vía intravenosa a vía oral no va guiado por los aislados

microbiológicos, sino por la existencia de una serie de requisitos, que se exponen a continuación (105):

- a. Estabilidad hemodinámica.
- b. Síntomas y signos de infección resueltos o en resolución.
- c. Tracto gastrointestinal funcionante.
- d. Vía oral posible (cooperación, no vómitos).
- e. Ausencia de contraindicación (por ejemplo, en la bacteriemia por *S. aureus*).
- f. Terapias antimicrobianas disponibles por vía oral para el síndrome a tratar.

Revisando las distintas guías clínicas elaboradas para el manejo de los principales síndromes infecciosos, se pueden extraer las siguientes conclusiones, aplicadas a pacientes en los que no se obtiene una muestra con cultivo positivo:

- a. Los pacientes con infecciones de orina pueden ser tratados con pautas cortas de tratamiento antibiótico. La duración de dicho tratamiento o la decisión de paso a vía oral no viene determinada por la presencia o no de un aislado microbiológico, sino por la estabilidad clínica o mejoría del paciente. Así, la mayoría de infecciones de orina no complicadas pueden ser tratadas con una única dosis de fosfomicina trometamol 3 g por vía oral (90). En infecciones de orina complicadas, pautas de 7 días o menos, utilizando betalactámicos o quinolonas, han resultado igual de eficaces que pautas más largas, con pronóstico similar en ambos grupos (121).
- b. En caso de infecciones respiratorias bajas, no se recomienda la extracción rutinaria de muestras microbiológicas (hemocultivo, cultivo de esputo,

antigenuria de neumococo y *Legionella*), reservando éstos para casos graves o en aquéllos en las que la situación epidemiológica sugiera cuadros concretos. Por tanto, el tratamiento antibiótico se realiza en un gran número de ocasiones de manera empírica, guiando la respuesta terapéutica según la evolución clínica del paciente, y pudiendo usar pautas antibióticas más cortas en función de la misma. En caso de obtener estabilidad clínica, pautas antibióticas de cinco a siete días, utilizando combinaciones de betalactámicos con macrólidos, o bien quinolonas respiratorias en monoterapia, tienen una evolución similar que pautas de mayor duración, incluso realizando paso a vía oral cuando la situación lo permita (130).

- c. En meningitis bacterianas, la ausencia de un resultado microbiológico no modifica la actitud terapéutica, que debe estar guiada por las características epidemiológicas locales (resistencia de neumococo a cefalosporinas), la edad y comorbilidad del paciente. No se recomienda el paso a vía oral en estas circunstancias, para garantizar adecuada concentración de fármacos en líquido ceforraquídeo (137). No hemos encontrado estudios que comparen pautas cortas de tratamiento en infecciones de sistema nervioso central sin aislados microbiológicos.
- d. En infecciones intraabdominales (bilíares y no bilíares) no se recomienda obtener de manera rutinaria hemocultivos ni cultivos de material infectado, salvo en situaciones de sepsis grave/shock séptico, inmunodeprimidos o infecciones en áreas sanitarias con una proporción de Enterobacterales resistentes a antibióticos muy elevada. La terapia antibiótica se realiza, en muchas ocasiones, de manera empírica. El tratamiento puede realizarse

durante cuatro a siete días con los fármacos habituales, una vez el foco esté controlado. El paso a vía oral cuando sea posible puede realizarse con moxifloxacino, ciprofloxacino/levofloxacino, cefalosporina oral con metronidazol, o amoxicilina-clavulánico (138).

- e. Aunque en muchas de las infecciones de piel y partes blandas se recomienda obtención de muestras biológicas, el tratamiento antimicrobiano se realiza de forma empírica, salvo situaciones concretas. En celulitis no complicadas, las pautas de cinco días de antibioterapia se han mostrado tan efectivas como las de diez días, pudiendo realizar el tratamiento por vía oral desde el principio del cuadro si no hay signos clínicos de gravedad (134).

La incertidumbre en la toma de decisiones y la falsa seguridad manteniendo la antibioterapia pueden prolongar innecesariamente el tratamiento antibiótico, con los impactos ecológicos, efectos secundarios, interacciones, costes y aparición de resistencias que ello conlleva.

El uso de biomarcadores, como la procalcitonina, permite guiar el inicio o discontinuación del tratamiento antibiótico, sin afectar el pronóstico de los pacientes. En la mayoría de síndromes clínicos infecciosos, fundamentalmente infecciones respiratorias, urinarias y abdominales, valores de procalcitonina sérica por debajo de 0.25 ug/L permiten, de manera segura, no comenzar antibioterapia empírica dada la baja probabilidad de infección bacteriana. En caso de valores de procalcitonina inicialmente elevados, una vez que descienden por debajo del 90% de su valor inicial, la discontinuación de la antibioterapia

iniciada se puede realizar a partir del tercer día (si los valores iniciales eran menores de 1ug/L) o del quinto día (si los valores eran iguales o mayores de 1 ug/L)(139)(140)(141).

Aunque es preferible el uso de esquemas basados en procalcitonina, ésta no está disponible en todos los centros y presenta un coste elevado. El uso de la proteína C reactiva puede permitir la no iniciación de tratamiento antibiótico cuando los niveles de la misma sean normales, debido a su elevada sensibilidad, así como la discontinuación de la terapia antimicrobiana cuando los niveles se normalicen. Sin embargo, un resultado elevado inicial no discrimina adecuadamente entre SRIS de etiología infecciosa y aquel producido por otras etiologías. Valores por debajo de 20 mg/L o descensos de la cifra pico del 75% permiten interrumpir con seguridad la terapia antimicrobiana, sin afectar al pronóstico (142)(143).

Como hemos visto, existe controversia sobre el pronóstico de los pacientes con hemocultivo negativo, y se conoce poco sobre la frecuencia de uso no apropiado de antimicrobianos en pacientes con hemocultivo negativo y de su impacto en el pronóstico. De todo lo expuesto anteriormente se deduce que los pacientes con hemocultivos negativos podrían ser un grupo diana para intervenir y optimizar la terapia antimicrobiana.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. **HIPÓTESIS**

En el presente trabajo sobre pacientes a los que se les obtienen hemocultivos ante la sospecha de enfermedad infecciosa, formulamos las siguientes hipótesis:

1. Los pacientes con hemocultivo negativo presentan mejor pronóstico que los pacientes con hemocultivo positivo.
2. El tratamiento antibiótico inapropiado en pacientes con hemocultivo negativo puede tener influencia pronóstica.
3. El tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo es frecuentemente inapropiado. Y lo puede ser por diferentes motivos:
  - El espectro antibiótico es globalmente inapropiado, ya sea por defecto o por exceso.
  - La duración antibiótica es inapropiada, prolongada en exceso habitualmente.
  - La vía oral está infrautilizada.

## 2. **OBJETIVOS**

1. Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo, y en concreto, si la positividad de los hemocultivos tiene influencia pronóstica.
2. Analizar las variables predictoras de mortalidad en día 30 en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo, cuando el resultado de los mismos es negativo, y específicamente, la influencia del tratamiento antimicrobiano inapropiado.

3. Analizar los factores relacionados con el uso apropiado del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. **DISEÑO**

El proyecto NO-BACT es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico en pacientes adultos con sospecha de infección y extracción de hemocultivos.

## 2. **REGISTRO**

El protocolo del estudio ha sido publicado con anterioridad (144) y registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (identificador: NCT03535324).

Se han seguido las recomendaciones STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para la comunicación de los resultados (145) (Material suplementario S1).

## 3. **ÁMBITO DE ESTUDIO Y CENTROS PARTICIPANTES**

El estudio se realizó en tres hospitales universitarios españoles de tercer nivel, elegidos por tener experiencia en Programas de Optimización Antimicrobiana (PROA) y posibilidades de colaborar con este proyecto, y son los siguientes:

- **Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.** Hospital terciario con 850 camas. Los hemocultivos se procesan en laboratorio central en el hospital, que recibe entre 20 y 30 parejas de hemocultivos diarios. Dispone de equipo PROA y equipo de bacteriemias, que evalúan los pacientes con hemocultivos positivos a diario y realizan un seguimiento de los mismos. Es el centro coordinador del estudio.

- Dirección web: <https://www.hospitalmacarena.es/>
- **Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.** Hospital terciario con 710 camas. Los hemocultivos se procesan en laboratorio central en el hospital, recibiendo diariamente entre 20 y 30 parejas de hemocultivos. Dispone de equipo PROA y equipo de bacteriemias.
  - Dirección web: <https://hospitalpuertadelmar.com>
- **Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.** Hospital terciario con 807 camas. Dispone de equipo PROA y equipo de bacteriemias. Los hemocultivos se procesan en laboratorio central en el hospital. Se reciben alrededor de 40 parejas de hemocultivos diarios.
  - Dirección web: [www.hcuz.es](http://www.hcuz.es)

#### 4. PERÍODO DE DESARROLLO DEL ESTUDIO

Los distintos períodos en los que se ha desarrollado el proyecto se resumen a continuación. En apartados posteriores se desarrollarán con mayor profundidad:

- **Febrero 2018 - Septiembre 2018:** tras obtenerse financiación para el desarrollo del proyecto por el Instituto de Salud Carlos III, se inició el estudio. En esta fase se realizaron las siguientes actividades de forma simultánea en cada Hospital.
  - Formación de los equipos investigadores en los tres hospitales participantes. Dichos equipos estuvieron compuestos por clínicos, farmacéuticos y microbiólogos. Una vez formados, se revisó el

protocolo del proyecto y se comprobó la formación en normas de Buena Práctica Clínica de los distintos participantes. Los participantes de cada equipo, ordenados por centro de procedencia, se adjuntan en Material Suplementario S2.

- Preparación del Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe).  
Realización de un cuaderno de recogida de datos electrónico (<https://www.lindd.es>) con las distintas variables del estudio. Se proporcionaron las claves a los distintos investigadores del proyecto y se determinó un período de prueba para la familiarización con la plataforma. Asimismo, los investigadores de los centros participantes recibieron un entrenamiento telemático en manejo del CRDe y evaluación de prescripción antibiótica antes de comenzar la fase de reclutamiento, utilizando casos simulados. El CRDe se adjuntan en el Material suplementario S3.
- Aprobación del proyecto. Se obtuvo la aprobación correspondiente por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de los Comités de Ética locales (Material Suplementario S4).
- **Octubre 2018 – Septiembre 2019:** Se llevó a cabo el reclutamiento y monitorización de pacientes para la cohorte prospectiva NO-BACT.
  - Reclutamiento de pacientes: La detección de los pacientes se realizó mediante la notificación al resto del equipo investigador, por parte del Servicio de Microbiología, de los hemocultivos obtenidos. Se realizó la

recolección prospectiva de los datos y evaluación de la calidad de la prescripción antibiótica (ver diseño).

- Monitorización: Se realizó monitorización tras la inclusión de los primeros 5 pacientes en cada centro, tras alcanzar un 25%, un 50% y un 100% del total de pacientes reclutados.
- **Octubre 2019 – Enero 2020**: En esta fase se procedió al cierre del estudio.
  - Resolución de *queries* y problemas en la recogida de datos.
  - Cierre de base de datos y depuración de la misma.
- **Febrero 2020 – Septiembre 2020**.
  - Análisis de resultados y redacción de los mismos
- **Octubre 2020 – Junio 2022**
  - Preparación de comunicación de resultados en congresos regionales, nacionales e internacionales.
  - Elaboración de publicaciones en revistas internacionales.
  - Elaboración de la presente tesis doctoral.

## **5. PARTICIPANTES**

---

### **5.1 CRITERIOS INCLUSIÓN**

Adultos ( $\geq 18$  años) de los que se obtienen hemocultivos (dos muestras extraídas de vía periférica) ante sospecha de infección. En caso de sospecha de infección por catéter, o bien se obtuvo hemocultivo convencional y cultivo de punta de catéter, o hemocultivo convencional y hemocultivo de catéter.

### **5.2 CRITERIOS EXCLUSIÓN**

Únicamente se excluyeron aquellos pacientes que habían sido dados de alta en las primeras 48 horas tras la extracción de hemocultivo.

### **5.3 SISTEMA DE DETECCIÓN DE DATOS**

La detección de pacientes se realizó a través de las entradas consecutivas de hemocultivos registradas por el laboratorio de Microbiología, hasta alcanzar el tamaño muestral deseado. El Servicio de Microbiología entregaba a un miembro del equipo investigador de cada centro participante (en el caso del Hospital Universitario Virgen Macarena al doctorando) los números de las historias clínicas de los hemocultivos obtenidos.

### **5.4 FUENTES DE DATOS**

La información clínica y relacionada con el tratamiento se obtuvo mediante revisión prospectiva de las historias clínicas y programas de prescripción

electrónica de los hospitales. Los programas de prescripción e historia clínica digital de los hospitales participantes se incluyen en la siguiente tabla (Tabla 10):

**Tabla 10. Programas electrónicos de historia clínica digital y de prescripción electrónica de los centros participantes**

<b>Fuente</b>	<b>Hospital Universitario Virgen Macarena</b>	<b>Hospital Universitario Puerta del Mar</b>	<b>Hospital Universitario Lozano Blesa</b>
<b>Historia clínica digital</b>	Diraya	Diraya	Historia Digital
<b>Prescripción electrónica</b>	Athos™ Pharma	Athos™ Pharma	Farmatools

Fuente: elaboración propia.

La información se registró en el cuaderno de recogida de datos electrónico (<https://www.lindd.es>).

## 5.5 VISITAS

Los pacientes fueron evaluados de forma prospectiva en diferentes momentos del seguimiento:

- **Día 0:** Día de obtención del hemocultivo. Se recogieron variables demográficas del paciente y relacionadas con la infección (ver apartado “Variables”, más adelante).
- **Día 2:** Se registraba la situación clínica del paciente, los resultados analíticos y microbiológicos (en caso de disponibilidad). En base a la información recogida, se hacía una evaluación de la prescripción antibiótica en ese instante. Esta última incluía la valoración global del tratamiento antibiótico

como apropiado o no en base a la cobertura, la dosis y la vía (ver apartado “Variables”, más adelante).

- Día 5-7: Se consideraba como válida una evaluación en los días 5, 6 o 7 a partir de la extracción del hemocultivo. Al igual que en día 2, se registraba la situación clínica del paciente, los resultados analíticos y microbiológicos en base a los cuales se evaluaba si el tratamiento era apropiado o no (incluyendo la evaluación de la calidad de la prescripción en función de la duración, la cobertura, la dosis y la posibilidad de terapia secuencial a vía oral, ver apartado “Variables”, más adelante) .
- Día 30: Se registraba la mortalidad global y los días de estancia hospitalaria tras la extracción del hemocultivo.

La evaluación de la calidad de la prescripción antibiótica en días 2 y 5-7 se realizó por pares (dos facultativos en cada hospital, con experiencia en PROA), utilizando como referencia la guía de prescripción de cada hospital:

- Hospital Universitario Virgen Macarena:  
<https://www.hospitalmacarena.es/activos/antibioterapia>
- Hospital Universitario Puerta del Mar: <http://guia2019.implemento.es/>
- Hospital Universitario Lozano Blesa:  
<https://guiaantibioticosproahcuz.com/?hcuz>

En caso de discordancia en la evaluación de la prescripción como apropiada o no, se solicitó la valoración de un evaluador externo (perteneciente a un hospital distinto al paciente evaluado).

Se evaluaron tanto los pacientes con hemocultivo negativo con negatividad en otras pruebas microbiológicas (tratamiento empírico) como aquellos con hemocultivo u otras muestras positivas (tratamiento dirigido).

## 6. DEFINICIONES Y VARIABLES

---

Las variables fueron recogidas el CRDe (Material suplementario S3) por los investigadores asignados en cada centro.

### 6.1 VARIABLES RESULTADO

- **Objetivo 1: Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo.**
  - **Variable resultado:** mortalidad por cualquier causa a los 30 días de extracción de hemocultivo.
- **Objetivo 2: Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con hemocultivo negativo.**
  - **Variable resultado:** mortalidad por cualquier causa a los 30 días de extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.
- **Objetivo 3: Análisis de calidad del tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo.**
  - **Variable resultado:** Tratamiento apropiado en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo. Se consideró tratamiento apropiado aquel en el que todos los parámetros de la prescripción (cobertura, vía, dosis y duración) eran considerados como

apropiados conforme a la guía local de referencia. Se recogió asimismo el porcentaje de tratamientos inapropiados por los diferentes motivos mencionados previamente.

## 6.2 VARIABLES EXPLICATIVAS

### 6.2.1 Demográficas

Se incluyeron el hospital y el servicio al que pertenecía el paciente, la edad (medida en años) y el género.

### 6.2.2 Adquisición

La infección sospechada o confirmada se clasificó en:

- **Nosocomial:** Infección cuyos síntomas y signos comenzaron tras 48 horas de ingreso hospitalario o en menos de 7 días tras el alta hospitalaria (146).
- **Relacionada con los cuidados sanitarios.** En función de los criterios de Friedman (147). Se adoptaron estas definiciones independientemente de presentar o no bacteriemia.
  - Infecciones en pacientes con tratamiento intravenoso domiciliario u hospitalario (por ejemplo, quimioterapia), o procedimientos invasivos en los 30 días previos.
  - Pacientes que precisaban terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal).
  - Pacientes en residencias de ancianos o centros de larga estancia.

- **Comunitaria.** Aquellas infecciones que no cumplían ninguno de los criterios anteriores.

### 6.2.3 Enfermedades de base o comorbilidad

Para valorar las enfermedades de base y su gravedad utilizamos el índice de Charlson abreviado, cuya utilidad pronóstica es similar al índice original (68) ,que incluye:

- Enfermedad vascular cerebral: 1 punto.
- Diabetes mellitus: 1 punto.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 1 punto.
- Insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica: 1 punto.
- Demencia: 1 punto.
- Enfermedad arterial periférica: 1 punto.
- Insuficiencia renal crónica con terapia renal sustitutiva: 2 puntos.
- Cáncer: 2 puntos.

La comorbilidad de cada paciente se recogió si cada enfermedad basal estaba presente en su historia clínica. Se consideró ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, comorbilidad baja con 2 puntos y alta comorbilidad cuando es igual o mayor a 3 puntos.

Además, dentro de la comorbilidad basal se evaluaron las siguientes circunstancias de manera específica:

- **Inmunodepresión:** presencia de neoplasia sólida o hematológica activa, tratamiento inmunosupresor activo, uso de corticoesteroides en dosis superiores a 20 mg de prednisona (o equivalente) por día durante al menos dos semanas consecutivas, infección por VIH con menos de 500 linfocitos T CD4/ul o presencia de enfermedad autoinmune en tratamiento inmunosupresor.
- **Factores extrínsecos relacionados con colonización por patógenos multirresistentes:** presencia de al menos uno de los siguientes: uso de antimicrobianos durante al menos cinco días en los 90 días previos, adquisición relacionada con los cuidados sanitarios o nosocomial, uso de dispositivos externos.

#### 6.2.4 Presentación clínica

Se evaluó la gravedad clínica medida mediante los criterios definitorios del “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (sepsis, sepsis grave, shock séptico) (8) y mediante la escala “quick SOFA” en días 0, 2 y 5-7. Se registró el posible foco de la infección sospechada tal como había sido valorada por el médico que atendió al paciente cuando se extrajeron los hemocultivos (ajeno al estudio). Se calculó la variable “mejoría clínica”, en función de las modificaciones en la escala SRIS.

#### 6.2.5 Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, que incluían proteína C reactiva (medida en mg/L), procalcitonina (medida en ng/ml) y creatinina (medida en mg/dl), fueron

evaluadas (en caso de estar disponibles por haber sido solicitadas por el médico responsable) en días 0, 2 y 5-7.

#### **6.2.6 Pruebas microbiológicas**

Los cultivos fueron procesados e interpretados considerando las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (148). Para el estudio de identificación y sensibilidad se siguieron en todos los centros las recomendaciones del Clinical Laboratory Standard Institute vigentes en el período del estudio (CLSI 2019) (149).

Se consideraron hemocultivos negativos aquellos sin resultado positivo cumplidos cinco días tras la extracción. Los hemocultivos en los cuales el resultado se consideró contaminación también fueron clasificados como negativos.

Se analizó asimismo la extracción y resultados de otras pruebas microbiológicas obtenidas por el médico responsable simultáneamente a la extracción del hemocultivo, en función de la sospecha clínica. Ejemplos de este último apartado incluyen obtención de cultivo de esputo y antigenuria de neumococo y *Legionella* en caso de sospecha de neumonía; u obtención de coprocultivo y toxina de *Clostridioides difficile* ante sospecha diarrea infecciosa. Una vez obtenido un aislamiento microbiológico, se registró la sensibilidad a antimicrobianos en función del antibiograma disponible.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS (SPSS 24.0, IBM Corp, Armonk, New York).

### **7.1 TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral fue calculado en función del número de hemocultivos extraídos en los centros participantes (la media de los tres hospitales era aproximadamente 8000 por centro y año) con un 15 % de ellos positivos.

Se seleccionaron los primeros 60 hemocultivos extraídos cada mes, durante 6 meses consecutivos. De esta manera se esperaba obtener una cohorte de 1080 pacientes, de los cuales en torno a 160 corresponderían a pacientes con hemocultivos positivos, cifra que estimamos suficiente para el análisis de la influencia de tener hemocultivos positivos controlando por posibles variables confusoras.

### **7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN FUNCIÓN DE OBJETIVOS**

**7.2.1 Objetivo 1: Analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo.**

- **Variable principal:** mortalidad a 30 días tras extracción de hemocultivos.

### **7.2.1.1 Análisis descriptivo**

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la cohorte general, que incluía tanto los pacientes con hemocultivo positivo como aquellos con hemocultivo negativo.

Las variables cuantitativas fueron expresadas como media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico (si no cumplían criterios de distribución normal). Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Las variables cualitativas de más de dos categorías se recodificaron a dicotómicas tras analizar la asociación con la variable resultado con las diferentes combinaciones. Igualmente, las variables continuas se dicotomizaron tras analizar distintos puntos de corte y valorar su asociación con las variables resultado. Se realizaron curvas de supervivencia.

Se presentaron los datos faltantes de las variables de las que no se disponía de datos.

Se realizó un análisis exhaustivo del tratamiento antibiótico en la cohorte global, atendiendo a la evaluación en la calidad de la prescripción. En función de esta evaluación se calculó, en día 2 y en día 5-7:

- a. Proporción de pacientes con tratamiento apropiado/inapropiado y, específicamente,
- b. Con tratamiento innecesario (susceptibles de suspensión).

- c. Cobertura inapropiada por insuficiente, o excesiva (susceptible de desescalada).
- d. Con duración inadecuada (susceptibles de optimización de duración).
- e. Con vía parenteral inadecuada (susceptible de terapia secuencial a vía oral) según criterios de Akhloufi y colaboradores (105).

#### **7.2.1.2 Análisis bivariante**

El análisis bivariante se realizó utilizando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y la t-student y U Mann-Withney para las variables continuas, según procediera. Se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza para las distintas variables.

Además, se elaboraron curvas de Kaplan-Meier y se comprobó si se cumplía la hipótesis de riesgos proporcionales de la variable principal (positividad de hemocultivo).

#### **7.2.1.3 Análisis multivariante**

Las variables con  $p < 0.1$  y aquellas que eran consideradas de especial interés (por ejemplo, el resultado del hemocultivo) fueron incluidas en el análisis multivariante.

Se evaluó si se cumplía la hipótesis de riesgos proporcionales para realizar o no una regresión de modelos proporcionales de Cox. En caso de cumplirse, se procedía con dicho análisis. En caso de no cumplirse, se realizaría el análisis

multivariante mediante regresión logística binaria, evaluando el riesgo y el intervalo de confianza para cada variable significativa ( $p \leq 0.05$ ). Se evaluaron las posibles interacciones entre las variables significativas.

Si se realizó regresión logística binaria, se realizó el test de Hosmer y Lemeshow (bondad de ajuste) y curva COR para comprobar la capacidad del modelo para predecir mortalidad a 30 días. Los datos faltantes fueron excluidos del análisis.

### **7.2.2 Objetivo 2: Analizar los factores relacionados con la mortalidad a 30 días en pacientes con hemocultivo negativo**

- **Variable principal:** mortalidad por cualquier causa a los 30 días de extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.

#### **7.2.2.1 Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte de pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo.

Las variables cuantitativas fueron expresadas como media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico (si no cumplían criterios de distribución normal). Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Las variables cualitativas de más de dos categorías se recodificaron a dicotómicas tras analizar la asociación con la variable resultado con las diferentes combinaciones. Igualmente, las variables continuas se

dicotomizaron tras analizar distintos puntos de corte y valorar su asociación con las variables resultado. Se realizaron curvas de supervivencia. Se presentaron los datos faltantes de las variables de las que no se disponía de datos.

Se realizó un análisis exhaustivo del tratamiento antibiótico en la cohorte de hemocultivo negativo, atendiendo fundamentalmente a la calidad en la prescripción. En función de esta evaluación se calculó, en día 2 y en día 5-7:

- a. Proporción de pacientes con tratamiento apropiado/inapropiado, y específicamente,
- b. con tratamiento innecesario (susceptibles de suspensión);
- c. cobertura inadecuada por insuficiente, o excesiva (susceptible de desescalada);
- d. con duración inadecuada (susceptibles de optimización de duración); y
- e. con vía parenteral inadecuada (susceptible de terapia secuencial a vía oral, según criterios de Akhloufi y colaboradores (105).

#### **7.2.2.2 Análisis bivariante**

El análisis bivariante se realizó utilizando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y la t-student y U Mann-Withney para las variables continuas, según procediera. Se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza para las distintas variables. Además, se elaboraron curvas de Kaplan-Meier y se comprobó si se cumplía la hipótesis de riesgos proporcionales de las variables principales.

### 7.2.2.3 Análisis multivariante

Las variables con  $p < 0.1$  y aquellas que eran consideradas de especial interés fueron incluidas en el análisis multivariante.

Se evaluó si se cumplía la hipótesis de riesgos proporcionales para realizar o no una regresión de modelos proporcionales de Cox. En caso de cumplirse, se procedía con dicho análisis. En caso de no cumplirse, se realizaría el análisis multivariante mediante regresión logística binaria, evaluando el riesgo y el intervalo de confianza para cada variable significativa ( $p \leq 0.05$ ). Se evaluaron las posibles interacciones entre las variables significativas. Si se realizó regresión logística binaria, se realizó el test de Hosmer y Lemeshow (bondad de ajuste) y curva COR para comprobar la capacidad del modelo para predecir mortalidad a 30 días. Los datos faltantes fueron excluidos del análisis.

### 7.2.3 Objetivo 3: Análisis de calidad del tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo

- **Variable principal:** tratamiento apropiado en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo.

Inicialmente se realizó una comparación de pacientes con hemocultivo negativo en función de haber recibido o no antibioterapia empírica. Los análisis se realizaron en los dos días de evaluación (día 2 y día 5-7).

### **7.2.3.1 Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte de pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo, que ha quedado explicado en el apartado anterior: objetivo 2.

### **7.2.3.2 Análisis bivariante**

El análisis bivariante se realizó utilizando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y la t-student y U Mann-Withney para las variables continuas, según procediera. Se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza para las distintas variables.

### **7.2.3.3 Análisis multivariante**

Las variables con  $p < 0.1$  y aquellas que eran consideradas de especial interés fueron incluidas en el análisis multivariante.

El análisis se realizó mediante regresión logística binaria, evaluando el riesgo y el intervalo de confianza para cada variable significativa ( $p \leq 0.05$ ). Se evaluaron las posibles interacciones entre las variables significativas.

Los datos faltantes fueron excluidos del análisis.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN**

### **8.1 ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se remitió a la clasificación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El estudio se llevó a cabo según la normativa legal vigente, la declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica en Investigación (ICH-GCP (CPMP/ICH/135/95), Legislación Española vigente orden SAS/3470/2009 que regula los estudios postautorización (EPA) de tipo observacional y RD 1090/2015 de ensayos clínicos.

El tratamiento de la información se realizó de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los Comités de Ética locales aprobaron el proyecto y, dado el carácter observacional del mismo, está exento de la obtención de consentimientos informados por parte de los pacientes.

Para el tratamiento de las muestras biológicas obtenidas en el presente estudio se han seguido las indicaciones establecidas por la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

## **8.2 FINANCIACIÓN Y ESTRUCTURAS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN**

Este proyecto cuenta con financiación a través de Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) por parte del Instituto Carlos III (Referencia PI17/01809; Investigadora Principal: Pilar Retamar Gentil).

Además, cuenta con el apoyo logístico y de monitorización de la Unidad de coordinación de Ensayos Clínicos de los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen Macarena, la Fundación para la investigación en Salud en Sevilla (FISEVI); el proyecto se incluyó como proyecto oficial la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI).

# RESULTADOS

## **1. RESULTADOS OBJETIVO 1: ANALIZAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO**

### **1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO**

#### **1.1.1 Características demográficas, epidemiológicas y comorbilidades de los pacientes con extracción de hemocultivo**

Se incluyeron 1011 pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo, procedentes de los Hospitales Universitarios Puerta del Mar (n=375, 37%), Lozano Blesa (n=350, 35%) y Virgen Macarena (n=286, 28%).

Las características basales de la muestra de pacientes con extracción de hemocultivo se presentan en la tabla 11.

**Tabla 11. Características basales de los pacientes con extracción de hemocultivos**

Variable	N (%) o Me (RIC)
<b>Características demográficas</b>	
Edad en años. Mediana (RIC)	67 (56-78)
Sexo varón	584 (58)
<b>Características clínicas basales</b>	
<b>Charlson abreviado.</b> Mediana (RIC)	2 (0-3)
<b>Comorbilidades</b>	
Diabetes mellitus	285 (28)
Insuficiencia cardiaca/ cardiopatía isquémica	255 (22)
Demencia	110 (11)
Enfermedad pulmonar crónica	149 (15)
Enfermedad vascular cerebral	100 (10)
Enfermedad arterial periférica	62 (6)
Neoplasia activa	265 (26)
• Neoplasia hematológica	72 (7)
• Neoplasia sólida activa	193 (19)
Enfermedad renal crónica en diálisis	131 (13)
VIH con CD4<200/uL	12 (1)
Enfermedad autoinmune	3 (0.3)
<b>Factores extrínsecos relacionados con infección por patógenos multirresistentes</b>	
Antibioterapia en los 90 días previos (al menos 5 días)	463 (46)
Antibioterapia en las 48 horas previas	351 (35)
Traslado de otro hospital	49 (5)
<b>Dispositivos</b>	534 (53)
○ Catéter central de inserción periférica	31 (3)
○ Catéter venoso periférico (24 horas previas)	311 (31)
○ Material osteosíntesis	8 (1)
○ Prótesis articular	37 (4)
○ Prótesis vascular	48 (5)
○ Catéter doble J	10 (1)
○ Nefrostomía	14 (1)
○ Prótesis biliar	17 (2)
○ Sonda nasogástrica	45 (5)
○ Catéter venoso central	124 (12)
○ Marcapasos/d esfibrilador implantable	33 (3)
○ Sonda PEG	8 (1)
○ Prótesis valvular	21 (2)
○ Sonda urinaria	163 (16)
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	
Tratamiento inmunosupresor activo no corticoideo	175 (17)
Tratamiento corticoideo crónico	36 (4)

Me (mediana); RIC (rango intercuartílico), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

### 1.1.2 Adquisición, presentación clínica y resultado de pruebas de laboratorio en pacientes con extracción de hemocultivo

La adquisición y los focos de infección sospechados más frecuentes se muestran a continuación (Tabla 12).

**Tabla 12. Adquisición y focos de sospecha de infección en los pacientes con extracción de hemocultivo**

Variable	N (%)
<b>Adquisición de la infección sospechada</b>	
Comunitaria	383 (38)
Nosocomial	353 (35)
Relacionada con cuidado sanitario	275 (27)
<b>Focos infecciosos más frecuentes de la infección sospechada</b>	
Neumonía	286 (28)
Urinario	190 (19)
Abdominal no biliar	86 (9)
Abdominal biliar	78 (8)
Catéter	62 (6)
Piel y partes blandas	49 (5)
Múltiple	78 (8)
Desconocido	118 (12)

En relación a la gravedad de la presentación clínica, un 57% (573 pacientes) carecían de criterios de sepsis, y el 15% (154 pacientes) presentaron sepsis grave o shock séptico. El quickSOFA fue igual o mayor de 2 en un 10% de los pacientes (103 pacientes) en el momento de extracción de hemocultivo. La concentración sérica de creatinina y los valores de proteína C reactiva y procalcitonina el día de obtención del hemocultivo se indican en la tabla 13.

**Tabla 13. Presentación clínica y pruebas de laboratorio iniciales en pacientes con extracción de hemocultivo**

Variable	N (%)
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	
No sepsis	573 (57)
Sepsis	283 (28)
Sepsis grave	114 (11)
Shock séptico	40 (4)
qSOFA $\geq 2$	103 (10)
Creatinina, mediana (RIC) en mg/dL (sobre n=882, 87%)	0.9 (0.7-1.5)
PCR, mediana (RIC) en mg/L (sobre n=773, 77%)	70.2 (17.5-189.2)
PCT, mediana (RIC) en ng/mL (sobre n=23, 23%)	0.5 (0.2-3.0)

RIC (rango intercuartílico); PCR (proteína C reactiva); PCT (procalcitonina).

A continuación, se muestran el porcentaje de mejoría clínica (en función de modificaciones evolutivas en la escala SRIS entre días 0-2-5/7) entre los días 0,2 y 5-7, así como los cambios evolutivos en parámetros analíticos (Tabla 14). Se muestra asimismo el número de pacientes perdidos por haber sido dados de alta, haber sido exitus, o por no disponer de los valores analíticos correspondientes.

**Tabla 14. Cambios en parámetros clínicos y analíticos en pacientes con extracción de hemocultivo entre los días 0-2 y 2-5**

<b><u>CAMBIOS EN PARÁMETROS CLÍNICOS</u></b>	<b>N (%)</b>
Mejoría clínica	
Entre día 0-2 (Sobre n=1003, 99%)	833 (83)
Entre día 2-5 (Sobre n=931, 92%)	685 (68)
<b><u>CAMBIOS EN PARÁMETROS ANALÍTICOS</u></b>	<b>Mediana (RIC)</b>
Cambios en creatinina. %	
Entre día 0-2 (sobre n=507, 50%)	-8.8 (-22.9 – 3.9)
Entre día 2-5 (sobre n=297, 29%)	-10.0 (-22.1 – 4.3)
Cambios en proteína C reactiva. %	
Entre día 0-2 (sobre n=372, 37%)	-5.4 (-41.4 – 60.8)
Entre día 2-5 (sobre n=226, 22%)	-54.5 (-76.1 – -22.3)
Cambios en procalcitonina. %	
Entre día 0-2 (sobre n=43, 4%)	-32.8 (-46.9 – 26.7)
Entre día 2-5 (sobre n=25, 3%)	-63.0 (-89.5 – -9.1)

RIC (rango intercuartílico)

### **1.1.3 Aislamientos microbiológicos en pacientes con extracción de hemocultivo.**

Se obtuvo un aislamiento microbiológico en hemocultivo en 208 pacientes (21%), y en 270 pacientes (27%) se obtuvo aislamiento microbiológico en cultivos en otras muestras biológicas, obtenidas simultáneamente a la extracción del hemocultivo. En total, en 409 pacientes (40%) se obtuvo alguna muestra positiva. Las muestras y los microorganismos aislados en hemocultivo y otras muestras biológicas se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15. Aislamientos microbiológicos en pacientes con extracción de hemocultivo**

Variable	N (%)
<b>AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS</b>	
<b>Hemocultivo positivo</b>	208 (21)
<b>Monomicrobianos</b>	190 (19)
<u>Microorganismos gram positivos</u>	70 (7)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	25 (12)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (9)
Resistente a meticilina	11 (5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (2)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (2)
<i>Listeria monocytogenes</i> .	3 (1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (1)
<i>Streptococcus viridans</i>	2 (1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (1)
<u>Microorganismos gram negativos</u>	114 (11)
<i>Escherichia coli</i>	63 (30)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (9)
<i>Proteus mirabilis</i>	7 (3)
<i>Enterobacter spp</i>	6 (3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (2)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (1)
<i>Citrobacter spp</i>	1 (1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (1)
<i>Salmonella spp</i>	1 (1)
Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido	14 (1)
<u>Anaerobios</u>	4 (2)
<i>Bacteroides spp</i>	4 (2)
<u>Hongos</u>	2 (1)
<i>Candida albicans</i>	1 (1)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1)
<b>Polimicrobiano</b>	18 (2)

**Tabla 15 (continuación). Aislamientos microbiológicos en pacientes con extracción de hemocultivo**

Variable	N (%)
<b>AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS</b>	
<b>Pacientes con otras muestras biológicas positivas</b>	270 (27)
Orina	142 (53)
Lavado broncoalveolar/esputo	22 (8)
Exudado faríngeo	21 (8)
Exudado de herida	11 (8)
Otras muestras positivas en pacientes con hemocultivo positivo	69 (33)
Microorganismo coincidente con hemocultivo	39 (14)
Otras muestras positivas en pacientes con hemocultivo negativo	201 (25)
<b>Microorganismos más frecuentes en otras muestras</b>	
<i>Escherichia coli</i>	36 (13)
Gripe/virus respiratorio sincitial	14 (5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	39 (4)
Polimicrobiano	26 (10)

#### 1.1.4 Medidas terapéuticas iniciales y en días 2 y 5-7 en pacientes con extracción de hemocultivo

Se administró antibioterapia empírica tras extracción de hemocultivos en 845 pacientes (84%), con monoterapia o tratamiento combinado. Los antibióticos administrados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 16).

**Tabla 16. Medidas terapéuticas iniciales en pacientes con extracción de hemocultivo**

Variable	N (%)
<b><u>Día 0 Medidas terapéuticas</u></b>	
<b>Antibioterapia tras extracción hemocultivo</b>	845 (84)
<b>Monoterapia</b>	<b>622 (62)</b>
Ceftriaxona	168 (16)
Piperacilina/tazobactam	138 (14)
Amoxicilina/clavulánico	108 (11)
Meropenem	65 (6)
Levofloxacino	41 (4)
Otros	98 (10)
<b>Combinado</b>	<b>223 (22)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Ceftriaxona + levofloxacino	24 (2)
Ceftriaxona + azitromicina	13 (1)
Meropenem + linezolid	13 (1)
Ceftriaxona + metronidazol	10 (1)
Ceftazidima + vancomicina	10 (1)

Los tratamientos antibióticos empleados en los distintos momentos evolutivos analizados (día 2 y día 5) se exponen en la tabla 17.

**Tabla 17. Tratamiento antibiótico empleado en los días 2 y día 5-7 en pacientes con extracción de hemocultivo**

<b>Día 2</b>	<b>N (%)</b>
<b>Tratamiento antibiótico</b>	<b>806 (80)</b>
<b>Monoterapia</b>	<b>595 (59)</b>
Ceftriaxona	155 (15)
Piperacilina/tazobactam	137 (14)
Amoxicilina/clavulánico	88 (9)
Meropenem	71 (7)
Levofloxacino	35 (4)
Otros	109 (11)
<b>Combinado</b>	<b>211 (21)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Ceftriaxona + levofloxacino	20 (2)
Meropenem + linezolid	15 (2)
Ceftriaxona+ azitromicina	12 (1)
Ceftriaxona + metronidazol	11 (1)
Ceftriaxona + clindamicina	10 (1)
<b>Día 5-7</b>	<b>N (%)</b>
<b>Tratamiento antibiótico</b>	<b>622 (62)</b>
<b>Monoterapia</b>	<b>471 (47)</b>
Piperacilina/tazobactam	107 (11)
Ceftriaxona	89 (9)
Amoxicilina/clavulánico	76 (8)
Meropenem	52 (5)
Levofloxacino	31 (3)
Otros	116 (11)
<b>Combinado</b>	<b>151 (15)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Meropenem + linezolid	13 (1)
Ceftriaxona + levofloxacino	10 (1)
Ceftriaxona + metronidazol	8 (1)
Meropenem + vancomicina	8 (1)
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	6 (1)

#### 1.1.4.1 Evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico empleado pacientes con extracción de hemocultivo

La evaluación de la antibioterapia se realizó en los días 2 y 5-7. Un mismo paciente podía presentar varios motivos de prescripción inapropiada, de acuerdo a las guías locales. En los días 2 y 5-7, un 37 y un 43% de los tratamientos fueron considerados inapropiados, respectivamente. Los motivos por los que se consideró inapropiada la prescripción se expresan en la tabla 18.

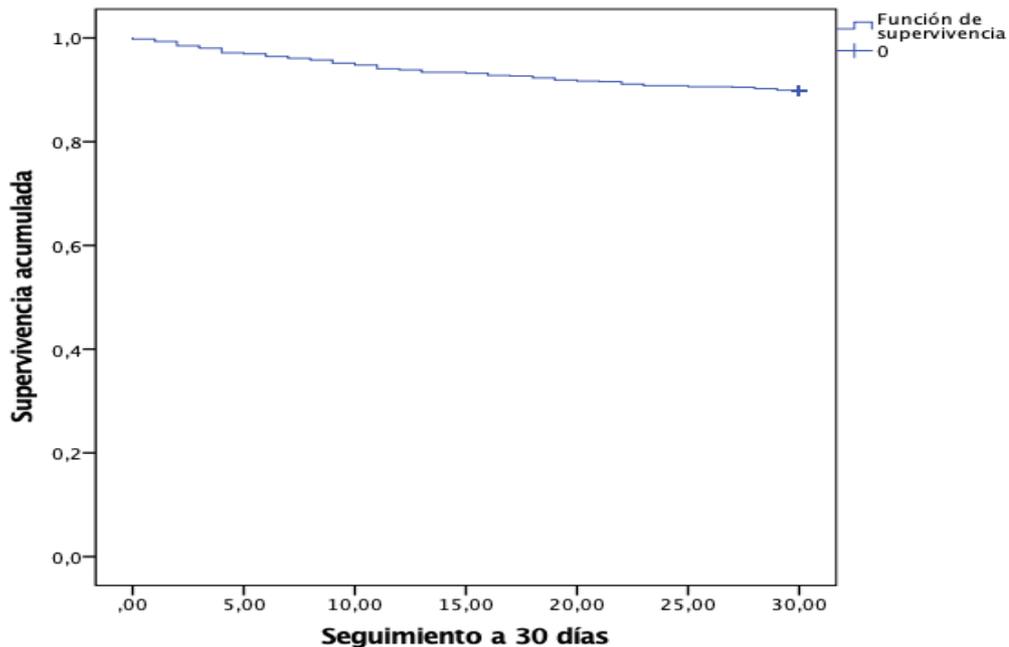
**Tabla 18. Motivos de terapia antibiótica inapropiada en los distintos momentos evolutivos (no excluyentes)**

Variable	N (%)
<b><u>Día 2: ANTIBIOTERAPIA INAPROPIADA</u></b>	356 (37)
No necesario	142 (15)
Exceso de cobertura	145 (18)
Defecto de cobertura	143 (15)
Vía inadecuada	27 (3)
Dosis inadecuada	54 (7)
<b><u>DÍA 5: ANTIBIOTERAPIA INAPROPIADA</u></b>	323 (43)
No necesario	154 (21)
Exceso de cobertura	135 (22)
Defecto de cobertura	71 (10)
Vía inadecuada	114 (19)
Dosis inadecuada	24 (4)
Duración inadecuada	20 (3)

### 1.1.5 Estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con extracción de hemocultivo

La estancia hospitalaria desde la extracción del hemocultivo fue de 9 días de mediana (RIC 5-17 días). La mortalidad a 30 días tras la extracción del hemocultivo fue de un 10% (n=103), distribuyéndose del siguiente modo: mortalidad en la primera semana, 4% (n= 40); en la segunda semana, 3% (n=27) y en tercera y cuarta semana, 4% (n=4). La curva de supervivencia se presenta en la figura 6.

Figura 6. Curva de supervivencia en pacientes con extracción de hemocultivo



En los pacientes con sepsis, la mortalidad a 30 días tras la extracción del hemocultivo fue del 12% (n=34), mientras que en los pacientes con sepsis grave o shock séptico la mortalidad fue del 21% (n=32).

## **1.2 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVO**

### **1.2.1 Análisis comparativo de pacientes con hemocultivo positivo y pacientes con hemocultivo negativo en pacientes con extracción de hemocultivo**

Inicialmente se realizó un análisis comparativo de las características de los pacientes con hemocultivo positivo y con hemocultivo negativo (tabla 19).

**Tabla 19. Análisis comparativo de las características de los pacientes con hemocultivo positivo y con hemocultivo negativo**

Variables	Hemocultivo N (%)		p
	Negativo 803 (79)	Positivo 208 (21)	
<b>Factores epidemiológicos</b>			
Sexo varón	454 (56)	130 (63)	0.12
Edad mediana	66	72	< 0.001
<b>Comorbilidad basal</b>			
<b>Charlson &gt; 1</b>	567 (71)	172 (83)	<0.001
Diabetes mellitus	213 (27)	72 (35)	0.02
ICC/C. isquémica	168 (21)	57 (27)	0.05
Demencia	90 (11)	20 (10)	0.62
Enfermedad cerebrovascular	80 (10)	20 (10)	1.00
Neoplasia activa	203 (25)	62 (30)	0.19
Enfermedad pulmonar crónica	118 (15)	31 (15)	0.91
Enfermedad arterial periférica	48 (6)	14 (7)	0.75
Enfermedad renal crónica	94(12)	37 (18)	0.03
Inmunodepresión	270 (34)	68 (33)	0.87
<b>Adquisición y gravedad de presentación clínica</b>			
Adquisición RCS/Nosocomial	483 (60)	145 (70)	0.01
Sepsis grave/shock día 0	104 (13)	50 (24)	< 0.001
<b>Foco de infección</b>			
Biliar	47 (6)	31 (15)	<0.001
Abdominal no biliar	71 (9)	15 (7)	0.58
Catéter	28 (4)	34 (16)	<0.001
Desconocido	102 (13)	16 (8)	0.05
Endocarditis	3 (0.4)	4 (2)	0.03
Neumonía	260 (32)	26 (13)	<0.001
Piel/óseo	44 (6)	15 (7)	0.32
Sistema nervioso central	8 (1)	1 (1)	0.70
Urinario	146 (18)	44 (21)	0.32
Vías respiratorias altas	16 (2)	1 (1)	0.22
<b>Pruebas microbiológicas</b>			
Toma de muestras distintas a hemocultivo	513 (69)	117 (51)	0.002
Resultado positivo otras muestras	201 (25)	69 (33)	0.02
<b>Pruebas de laboratorio</b>			
PCR mediana mg/L	65.90	92.65	0.01
Procalcitonina mediana ng/ml	0.42	1.86	0.01
Creatinina mediana mg/dl	0.92	1.20	0.45

**Tabla 19 (continuación). Análisis comparativo de las características de los pacientes con hemocultivo positivo y con hemocultivo negativo**

Variables	Hemocultivo N (%)		p
	Negativo 803 (79)	Positivo 208 (21)	
<b>Medidas terapéuticas</b>			
Antibioterapia administrada 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	293 (37)	58 (28)	0.02
Inicio de antibioterapia tras extracción de hemocultivo	666 (83)	179 (86)	0.30
Tratamiento apropiado día 2	448 (60)	149 (72)	0.001
Defecto cobertura día 2	130 (17)	13 (6)	<0.001
Dosis inadecuada día 2	41 (7)	13 (7)	1.00
Tratamiento apropiado día 5-7	307 (54)	119 (67)	0.001
Defecto cobertura día 5-7	67 (12)	4 (2)	<0.001
Dosis inadecuada día 5-7	20 (5)	4 (2)	0.25

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; RCS: relacionado con el cuidado sanitario; PCR: proteína C reactiva

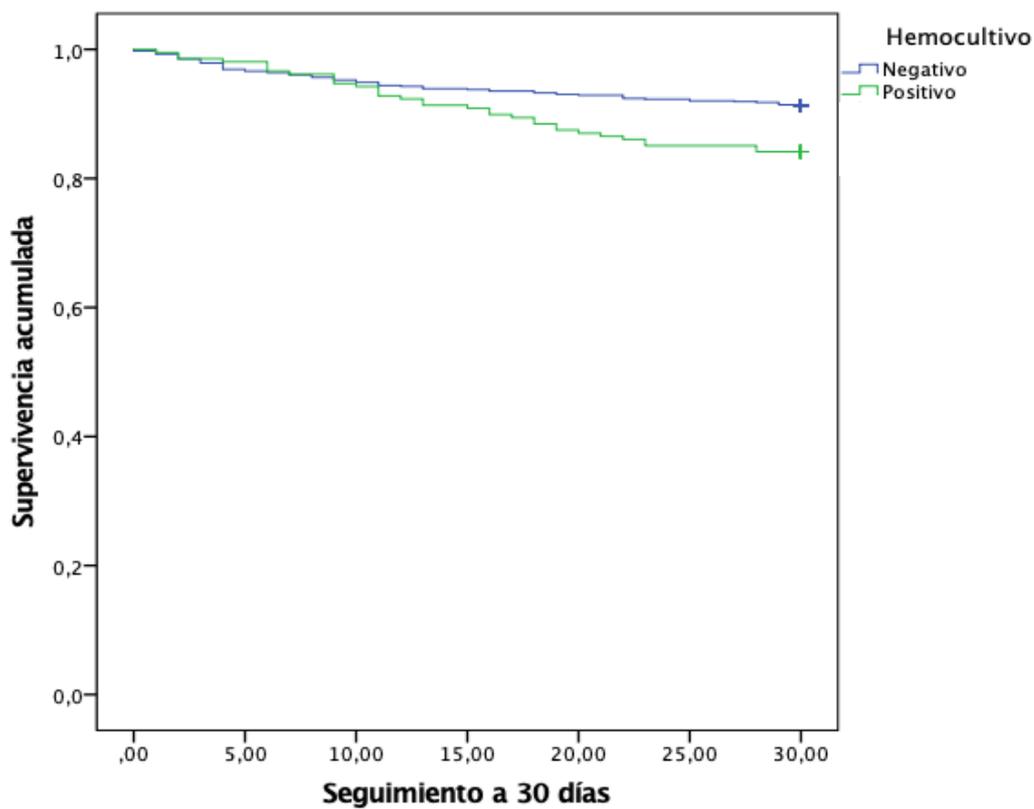
### 1.2.2 Análisis bivariante de factores asociados a la mortalidad en pacientes con extracción de hemocultivos

Los pacientes con hemocultivo positivo presentaron una tasa cruda de mortalidad a 30 días tras la extracción de 16% (33 muertes) frente a un 9% en los pacientes con hemocultivo negativo (70 muertes).

A continuación, se muestran las curvas de Kaplan-Meier para comparar la mortalidad en los pacientes con hemocultivo negativo con la de los pacientes con hemocultivo positivo; el valor de p del test de log rank fue de 0.003 (figura 7). Se aprecia como la mortalidad es similar hasta el día 10 aproximadamente, separándose desde ese momento las curvas. Asimismo, se aprecia visualmente que no se cumple la hipótesis de riesgos proporcionales para poder realizar

análisis mediante regresión de Cox, ya que las curvas se cruzan. Por lo tanto, el análisis bivariante se realizó mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según procediera, y el multivariante con regresión logística. En el análisis bivariante no se incluyen variables de laboratorio, por elevado número de datos perdidos.

**Figura 7. Curvas Kaplan-Meier de mortalidad a 30 días en pacientes con extracción de hemocultivo en función del resultado del hemocultivo**



En la siguiente tabla se muestra el análisis bivariante realizado (tabla 20).

**Tabla 20. Análisis bivariante de las variables relacionadas con la mortalidad a 30 días tras extracción del hemocultivo**

Variables	Mortalidad 30 días n (%)		OR (IC95%)	p
	No	Si		
<b>Factores epidemiológicos</b>				
Sexo varón	515 (57)	69 (67)	1.54 (1.00-2.37)	0.06
Edad mediana	66	72	1.03 (1.02-1.04)	< 0.001
<b>Comorbilidad basal</b>				
<u>Charlson abreviado</u> ≥ 1	643 (71)	96 (93)	5.65 (2.59 -12.34)	<0.001
Diabetes mellitus	244 (27)	41 (40)	1.80 (1.18-2.74)	0.01
ICC/C. isquémica	191 (21)	34 (33)	1.85 (1.19-2.87)	0.01
Demencia	90 (10)	20 (19)	2.19 (1.28-3.74)	0.01
Enfermedad cerebrovascular	82 (9)	18 (18)	2.13 (1.22-3.72)	0.013
Neoplasia activa	222 (24)	43 (42)	2.22 (1.46-3.37)	< 0.001
Enfermedad pulmonar crónica	128 (14)	21 (20)	1.56 (0.93-2.61)	0.11
Enfermedad arterial periférica	56 (6)	6 (6)	0.94 (0.40-2.24)	1.00
Enfermedad renal crónica	122 (13)	9 (9)	0.62 (0.30-1.26)	0.22
Inmunodepresión	294 (32)	44 (42)	1.56 (1.03-2.36)	0.04
<b>Adquisición y gravedad de presentación clínica</b>				
Adquisición RCS/Nosocomial	549 (61)	79 (77)	2.15 (1.34-3.46)	0.001
Sepsis grave/shock día 0	122 (13)	32 (31)	2.90 (1.84-4.59)	< 0.001
<b>Foco de infección</b>				
Biliar	71 (8)	7 (7)	0.86 (0.38-1.92)	0.85
Abdominal no biliar	75 (8)	11 (11)	1.33 (0.68-2.59)	0.45
Catéter	60 (7)	2 (2)	0.28 (0.07-1.16)	0.08
Desconocido	106 (12)	12 (12)	1.00 (0.53-1.88)	1.00
Endocarditis	7 (1)	0 (0)	0.90 (0.88-0.92)	1.00
Neumonía	252 (28)	34 (33)	1.28 (0.83-1.98)	1.00
Piel/óseo	53 (6)	6 (6)	1.00 (0.42-2.38)	1.00
Sistema nervioso central	8 (1)	1 (1)	1.10 (0.14-8.91)	1.00
Urinario	179 (20)	11 (11)	0.49 (0.26-0.93)	0.02
Vías respiratorias altas	16 (2)	1 (1)	0.55 (0.07-4.16)	1.00

**Tabla 20 (continuación). Análisis bivariante de las variables relacionadas con la mortalidad a 30 días tras extracción del hemocultivo**

Variables	Mortalidad 30 días n (%)		OR (IC95%)	p
	No	Si		
<b>Pruebas microbiológicas</b>				
Toma de muestras distintas a hemocultivo	577 (67)	53 (60)	0.74 (0.48-1.17)	0.24
Resultado positivo otras muestras	199 (29)	26 (34)	1.28 (0.78-2.12)	0.35
Hemocultivo positivo	175 (19)	33 (32)	1.97 (1.27-3.08)	0.004
<b>Medidas terapéuticas</b>				
Antibioterapia administrada 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	301 (33)	50 (49)	1.90 (1.26-2.87)	0.003
Inicio de antibioterapia tras extracción de hemocultivo	755 (83)	90 (87)	1.40 (0.77-2.57)	0.33
Tratamiento apropiado día 2	544 (63)	53 (56)	0.75 (0.49-1.15)	0.22
Defecto cobertura día 2	119 (14)	24 (26)	2.13 (1.29-3.52)	0.006
Dosis inadecuada día 2	45 (6)	9 (11)	1.85 (0.87-4.00)	0.11
Tratamiento apropiado día 5-7	391 (57)	35 (54)	0.87 (0.53-1.46)	0.603
Defecto cobertura día 5-7	61 (9)	10 (15)	1.86 (0.90-3.83)	0.12
Dosis inadecuada día 5-7	21 (4)	3 (6)	1.66 (0.48-5.78)	0.43
Duración adecuada día 5-7	544 (97)	44 (90)	0.24 (0.08-0.70)	0.02

RCS: relación con cuidado sanitario

En base a los resultados obtenidos en los focos de infección, se seleccionaron y unieron aquellos tres con menor tasa de mortalidad; urinario, catéter y biliar. En el análisis bivariante 310 pacientes (34%) con foco urinario/catéter/biliar sobrevivieron a los 30 días de la extracción de hemocultivo, frente a 20 pacientes (19%) que murieron; OR (IC 95%) 0.47 (0.28-0.77).

### 1.2.3 Análisis multivariante de factores asociados a la mortalidad a 30 días tras la extracción de hemocultivos

A continuación, se muestra el análisis multivariante realizado por regresión logística binaria (n=947, 94%), incluyendo aquellas variables con  $p < 0.1$  en el análisis bivariante (Tabla 21). No se incluye la variable duración inadecuada día 5-7 por elevado número de datos perdidos (405 pacientes).

**Tabla 21. Análisis multivariante de variables relacionadas con mortalidad en pacientes con extracción del hemocultivo (mortalidad a 30 días tras la extracción)**

Análisis multivariante		
Variables	OR (IC 95%)	p
Edad	1.03 (1.02-1.05)	<0.001
Demencia	1.93 (1.00-3.72)	0.05
Neoplasia activa	2.75 (1.69-4.45)	<0.001
Foco urinario/catéter/biliar	0.38 (0.22-0.66)	0.001
Antibioterapia administrada en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	2.14 (1.35-3.40)	0.001
Sepsis grave/shock séptico día 0	2.12 (1.26-3.56)	0.01
Defecto cobertura día 2	2.31 (1.34-3.99)	0.003
Hemocultivo positivo	2.48 (1.47-4.20)	<0.001

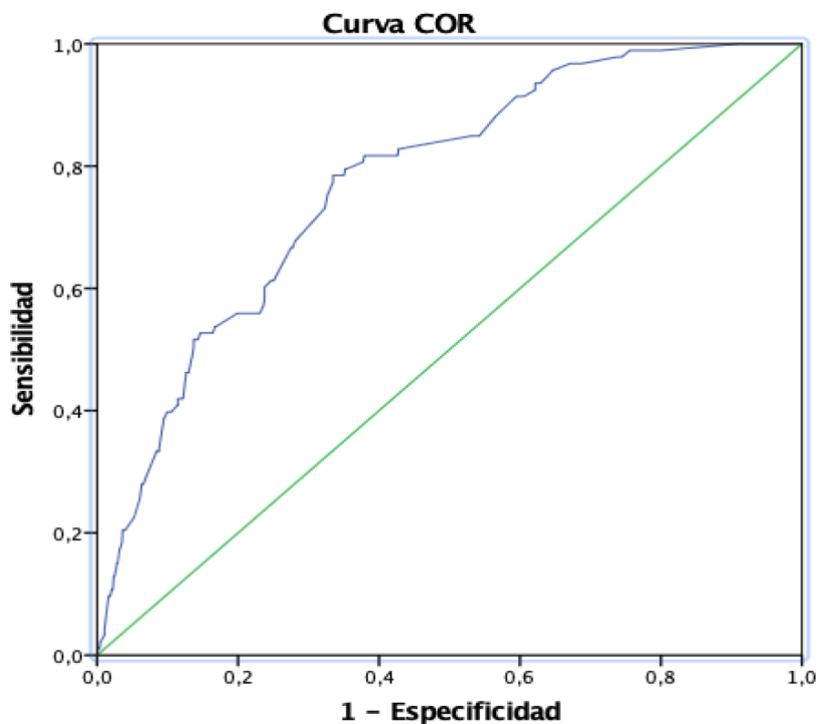
Se repitió el modelo sin la inclusión del tratamiento antibiótico en las 48 horas previas, sin modificarse el resto de variables. El hemocultivo positivo también se relacionó de forma independiente con la mortalidad en este nuevo modelo con una OR de 2.27 (IC 95%: 1.35 -3.82). Se repitió asimismo sin la inclusión del defecto de cobertura en día 2, sin modificarse el resto de variables. También se repitió el análisis cambiando el foco de bajo riesgo urinario/catéter/biliar por el de

alto riesgo neumonía, no relacionándose este último con mayor mortalidad tras el ajuste por resto de variables.

No se detectó interacción entre edad y demencia o neoplasia activa, ni entre hemocultivo positivo y sepsis grave/shock en día 0. Tampoco se detectó interacción entre hemocultivo positivo y antibioterapia empleada en las 48 horas previas a la extracción del mismo.

El modelo presentó un ajuste estimado por test de Hosmer Lemeshow con  $X^2$  5.97,  $p=0.65$ . La curva COR (figura 8) presentó un área bajo la curva de 0.78 (0.73-0.82).

**Figura 8. Curva COR análisis mortalidad a 30 días en pacientes con extracción de hemocultivo**



---

## **2. RESULTADOS OBJETIVO 2: ANALIZAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

---

### **2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y HEMOCULTIVOS NEGATIVOS**

#### **2.1.1 Características demográficas, epidemiológicas y comorbilidades de pacientes con hemocultivo negativo**

Del mismo modo que para la cohorte de pacientes con extracción de hemocultivo, se realizó un análisis de aquellos pacientes con extracción de hemocultivo, en los que el resultado del mismo fue negativo. 803 pacientes (79%) presentaron hemocultivo negativo. De ellos, 283 (35%) procedían del Hospital Universitario Puerta del Mar, 283 (35%) del Hospital Universitario Lozano Blesa y 237 (30%) del Hospital Universitario Virgen Macarena. Las características basales se presentan en la siguiente tabla (tabla 22).

**Tabla 22. Características basales de los pacientes con hemocultivo negativo.**

Variable	N (%) ó Me (RIC)
<b>Características demográficas</b>	
Mediana de edad en años (RIC)	66 (54-77)
Sexo varón	454 (57)
<b>Características clínicas basales</b>	
<b>Charlson abreviado. Me (RIC)</b>	2 (0-2)
<b>Comorbilidades clínicas</b>	
Diabetes mellitus	213 (27)
Insuficiencia cardiaca/ cardiopatía isquémica	168 (21)
Demencia	90 (11)
Enfermedad pulmonar crónica	118 (15)
Enfermedad vascular cerebral	80 (10)
Enfermedad arterial periférica	48 (6)
Neoplasia activa	264 (33)
• Sólida	203 (25)
• Hematológica	61 (8)
Enfermedad renal crónica en diálisis	94 (12)
VIH con CD4<200/uL	9 (1)
Enfermedades autoinmunes	3 (0.4)
<b>Factores extrínsecos relacionados con infecciones por patógenos multirresistentes.</b>	514 (64)
Antibioterapia en los 90 días previos (más 5 días)	368 (46)
Antibioterapia administrada en 48 h previas	293 (37)
Traslado desde otro hospital	40 (5)
<b>Dispositivos</b>	407 (51)
Catéter central de inserción periférica	24 (3)
Catéter venoso periférico (24 horas previas)	241 (30)
Material osteosíntesis	7 (1)
Prótesis articular	24 (3)
Prótesis vascular	33 (4)
Catéter doble J	7 (1)
Nefrostomía	11 (1)
Prótesis biliar	9 (1)
Sonda nasogástrica	32 (4)
Catéter venoso central	88 (11)
Marcapasos/DAI	26 (3)
Sonda-PEG	7 (1)
Prótesis valvular	13 (2)
Sonda urinaria	130 (16)
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	
Tratamiento inmunosupresor activo no corticoideo	145 (18)
Tratamiento corticoideo crónico	30 (4)

Me (mediana); RIC (rango intercuartílico), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

### 2.1.2 Adquisición, presentación clínica y pruebas de laboratorio de pacientes con hemocultivo negativo.

En los pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo, la adquisición de la infección fue mayoritariamente comunitaria (40%, 320 pacientes), seguida de adquisición nosocomial (34%, 275 pacientes) o relacionada con el cuidado sanitario (26%, 208 pacientes). Los focos más frecuentes fueron neumonía y urinario, con un 32% (260 pacientes) y un 18% (146 pacientes) respectivamente (tabla 23).

**Tabla 23. Adquisición y focos de infección en pacientes con hemocultivo negativo**

Variable	N (%)
<b>Adquisición</b>	
Comunitaria	320 (40)
Nosocomial	275 (34)
Relacionada con cuidado sanitario	208 (26)
<b>Focos infecciosos más frecuentes</b>	
Neumonía	260 (32)
Urinario	146 (18)
Abdominal no biliar	71 (9)
Abdominal biliar	47 (6)
Catéter	28 (4)
Piel y partes blandas	39 (5)
Múltiple	58 (7)
Desconocido	102 (13)

En el momento de extracción de hemocultivo, el 60% (482 pacientes) de los pacientes no cumplían criterios de sepsis, según la escala SRIS. El 9% de los enfermos (73 pacientes) presentaba un quickSOFA mayor o igual a 2. Estos datos, junto con los valores de creatinina, proteína C reactiva y procalcitonina en

el momento de extracción de hemocultivo, se exponen en la siguiente tabla (Tabla 24).

**Tabla 24. Presentación clínica y pruebas de laboratorio iniciales en pacientes con hemocultivo negativo**

Presentación clínica	N (%) / Me (RIC)
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	
No sepsis	482 (60)
Sepsis	216 (27)
Sepsis grave	77 (10)
Shock séptico	27 (3)
qSOFA $\geq 2$	73 (9)
Creatinina (Me + RIC) mg/dl (sobre n=701, 87%)	0.9 (0.7-1.4)
PCR (Me + RIC) mg/L (sobre n=619, 77%)	65.9 (15.1-177.1)
PCT (Me + RIC) ng/ml (sobre n=181, 23%)	0.42 (0.2-2.0)

Me (mediana); RIC (rango intercuartílico); PCR (proteína C reactiva); PCT (procalcitonina).

En la siguiente tabla (tabla 25) se muestran los cambios clínicos (según modificaciones en escala SRIS entre días 0-2-5/7) y los cambios en parámetros analíticos que se produjeron entre los distintos momentos de evaluación. Se muestran los pacientes perdidos (altas, exitus o no disposición de valores analíticos).

**Tabla 25. Cambios en parámetros clínicos y analíticos en pacientes con hemocultivo negativo**

<b><u>CAMBIOS EN PARÁMETROS CLÍNICOS</u></b>	<b>N (%)</b>
Mejoría clínica	
Entre día 0-2 (sobre n=797, 99%)	659 (82)
Entre día 2-5 (sobre n=733,)	529 (66)
<b><u>CAMBIOS EN PARÁMETROS ANALÍTICOS</u></b>	<b>Me (RIC)</b>
Cambios creatinina. % (Me + RIC)	
Entre día 0-2 (sobre n=395, 49%)	-9.2 (-22.6 – 3.1)
Entre día 2-5 (sobre n=220, 27%)	-8.6 (-20.0 – 7.0)
Cambios en proteína C reactiva. % (Me + RIC)	
Entre día 0-2 (sobre n=281, 35%)	-8.1 (-42.8 – 59.2)
Entre día 2-5 (sobre n=165, 21%)	- 53.2 (-74.5 – -19.1)
Cambios procalcitonina % (Me + RIC)	
Entre día 0-2 (sobre n=27, 3%)	-31.3 (-42.3– 26.7)
Entre día 2-5 (sobre n=18, 2%)	-57.9 (-75.0 – 23.9)

Me (mediana); RIC (rango intercuartílico).

### **2.1.3 Aislamientos microbiológicos en pacientes con hemocultivo negativo**

Se obtuvieron cultivos distintos a hemocultivos en 513 pacientes (64%). Los más frecuentes fueron cultivo de orina (286; 56%), esputo/lavado broncoalveolar (49; 10%) y heces (18; 4%). De entre todos los cultivos distintos a los hemocultivos, en 201 pacientes (39%) resultaron positivos, con resultados muy heterogéneos. Los microorganismos más frecuentes aislados fueron, como aislamientos monomicrobianos, *E. coli* (n=45; 22%), *E. faecalis* (n=12; 6%), *S. pneumoniae* (N=12; 6%) y *K. pneumoniae* (n=9; 5%). En 24 pacientes (n=12%), se obtuvo aislamiento polimicrobiano. 23 pacientes (11%) presentaron aislamiento de gripe o virus respiratorio sincitial.

#### 2.1.4 Medidas terapéuticas iniciales y en días 2 y 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo.

Un 37% de los pacientes (293 pacientes) había recibido antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción del hemocultivo, y un 83% (666 pacientes) recibió terapia antibiótica empírica tras la extracción de los mismos. La antibioterapia empleada inicialmente se expone a continuación (Tabla 26).

**Tabla 26. Medidas terapéuticas iniciales en pacientes con hemocultivo negativo**

<b><u>Día 0 Medidas terapéuticas</u></b>	<b>N (%)</b>
Antibioterapia administrada tras extracción de hemocultivo	666 (83)
<b>Monoterapia</b>	<b>489 (61)</b>
Ceftriaxona	134 (17)
Piperacilina/tazobactam	98 (12)
Amoxicilina/clavulánico	92 (12)
Meropenem	50 (6)
Levofloxacino	39 (5)
Otros	76 (9)
<b>Combinado</b>	<b>177 (22)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Ceftriaxona + levofloxacino	20 (3)
Ceftriaxona + azitromicina	12 (2)
Ceftriaxona + metronidazol	10 (1)
Meropenem + linezolid	10 (1)
Ceftazidima + vancomicina	7 (1)

El tratamiento antibiótico empleado en los días 2 y 5-7, se expone en la siguiente tabla (Tabla 27).

**Tabla 27. Antibioterapia en día 2 y 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo**

<b>Antibioterapia empleada</b>	<b>N (%)</b>
<b>Antibioterapia día 2</b>	<b>654 (80)</b>
<b>Monoterapia</b>	<b>471 (57)</b>
Ceftriaxona	127 (16)
Piperacilina/tazobactam	102 (13)
Amoxicilina/ácido clavulanico	77(10)
Meropenem	52 (7)
Levofloxacino	32 (4)
Otros	81 (8)
<b>Combinado</b>	<b>183 (23)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Ceftriaxona + levofloxacino	18 (2)
Meropenem + linezolid	13 (2)
Ceftriaxona + azitromicina	12 (2)
Ceftriaxona + metronidazol	11 (1)
Ceftriaxona + clindamicina	9 (1)
<b>Antibioterapia día 5-7</b>	<b>544 (68)</b>
<b>Monoterapia</b>	<b>407 (51)</b>
Piperacilina/tazobactam	84 (11)
Amoxicilina/ácido clavulanico	72 (9)
Ceftriaxona	72(9)
Meropenem	47 (6)
Levofloxacino	30 (4)
Otros	102 (13)
<b>Combinado</b>	<b>137 (17)</b>
<b>Combinaciones más frecuentes</b>	
Meropenem + linezolid	12 (2)
Ceftriaxona + levofloxacino	9 (1)
Ceftriaxona + metronidazol	8 (1)
Meropenem + vancomicina	8 (1)
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	6 (1)

### 2.1.4.1 Evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo.

Los datos presentados serán referidos a tratamientos antibióticos inapropiados. Se evaluó la calidad antibiótica en día 2 y en día 5-7 con un porcentaje de 40% y un 46% de tratamientos inapropiados, respectivamente. Un mismo paciente podía tener varios motivos para ser considerado inapropiado. Los motivos por los que se consideraron los tratamientos no apropiados quedan recogidos en la tabla 28.

**Tabla 28. Motivos de terapia antibiótica inapropiada en los momentos de evaluación (no excluyentes), en pacientes con hemocultivo negativo**

<b>FRECUENCIA Y CAUSAS DE TRATAMIENTO INAPROPIADO</b>	<b>N (%)</b>
<b><u>Día 2: ANTIBIOTERAPIA INAPROPIADA</u></b>	299 (40)
No necesario	136 (18)
Exceso de cobertura	111 (18)
Defecto de cobertura	130 (18)
Vía inadecuada	25 (4)
Dosis inadecuada	41 (7)
<b><u>DÍA 5-7: ANTIBIOTERAPIA INAPROPIADA</u></b>	266 -(46)
No necesario	147 (26)
Exceso de cobertura	104 (24)
Defecto de cobertura	67 (12)
Vía inadecuada	88 (20)
Dosis inadecuada	20 (5)
Duración inadecuada	15 (3)

### **2.1.5 Estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con hemocultivo negativo.**

La estancia hospitalaria de los pacientes con hemocultivo negativo tras la extracción del mismo fue de 8 días de mediana (rango intercuartílico 5-15 días).

La mortalidad a los 30 días fue del 9% (n=70), distribuida en 4% (n=32) en primera semana, 2% (n=17) en segunda semana y 3% (n=21) en tercera y cuarta semana. La curva de supervivencia quedó reflejada en la figura 7 (apartado 1.2.2).

Diferenciando por gravedad inicial, los pacientes con sepsis presentaron una mortalidad a 30 días del 15% (n=32) frente a 21% (n=22) en los pacientes con sepsis grave o shock séptico.

## **2.2 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

### **2.2.1 Análisis bivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo**

A continuación, se muestra el análisis bivariante de mortalidad a 30 días de los factores demográficos, predisponentes, presentación clínica y terapéuticos de pacientes con hemocultivo negativo (tabla 29).

**Tabla 29. Análisis bivariante de factores relacionados con mortalidad a 30 días, en pacientes con hemocultivo negativo**

Variables	Mortalidad día 30 N (%)		HR (IC 95%)	p
	No	Si		
<b>Características demográficas</b>				
Sexo varón	405 (55)	49 (70)	1.83 (1.10-3.05)	0.02
Edad mediana	65	74	1.04 (1.02-1.06)	<0.001
<b>Características clínicas</b>				
Charlson abreviado $\geq 1$	502 (69)	65 (93)	5.98 (2.37-15.05)	<0.001
Diabetes mellitus	182 (25)	31 (44)	2.29 (1.43-3.67)	0.001
ICC/Cardiop. isquémica	146 (20)	22 (31)	1.81 (1.09-2.99)	0.02
Demencia	75 (10)	15 (21)	2.28 (1.29-4.04)	0.01
Enf. cerebrovascular	66 (9)	14 (20)	2.33 (1.30-4.19)	0.01
Neoplasia activa	173 (24)	30 (43)	2.29 (1.43-3.67)	0.001
Enf. pulmonar crónica	105 (14)	13 (19)	1.36 (0.74-2.48)	0.32
Enf. arterial periférica	43 (6)	5 (7)	1.21 (0.49-3.01)	0.68
Enf. renal crónica	87 (12)	7 (10)	0.82 (0.38-1.79)	0.62
Inmunodepresión	239 (33)	31 (44)	1.58 (0.99-2.53)	0.06
<b>Adquisición y presentación clínica</b>				
Sepsis grave/shock	85 (12)	19 (27)	2.74 (1.62-4.64)	< 0.001
Adquisición RCS/Nosocomial	428 (58)	55 (79)	2.50 (1.41-4.43)	0.002
<b>Foco de infección</b>				
Biliar	46 (3)	1 (1)	0.22 (0.03-1.59)	0.11
Abdominal no biliar	67 (9)	4 (6)	0.60 (0.21-1.70)	0.51
Catéter	27 (4)	1 (1)	0.38 (0.10-2.83)	0.50
Desconocido	95 (13)	7 (10)	0.75 (0.33-1.68)	0.58
Endocarditis	3 (0)	0 (0)	0.91 (0.89-0.93)	1.00
Neumonía	229 (31)	31 (44)	1.75 (1.06-2.88)	0.03
Piel/óseo	40 (6)	4 (6)	1.10 (0.36-3.03)	0.80
Sistema nervioso central	7 (1)	1 (1)	1.50 (0.18-12.40)	0.52
Urinario	139 (19)	7 (10)	0.48 (0.21-1.06)	0.07
Vías respiratorias altas	15 (2)	1 (1)	0.69 (0.10-5.33)	1.00

**Tabla 29 (continuación). Análisis bivariante de factores relacionados con mortalidad a 30 días, en pacientes con hemocultivo negativo**

Variables	Mortalidad día 30 N (%)		HR (IC 95%)	p
	No	Si		
<b>Pruebas microbiológicas</b>				
Toma de muestras distintas a hemocultivo	480 (70)	33 (59)	0.63 (0.37-1.08)	0.09
Resultado positivo	151 (27)	14 (29)	1.08 (0.58-2.00)	0.81
<b>Medidas terapéuticas</b>				
AB administrada 48 horas previas a la extracción de HC	256 (35)	37 (53)	2.01 (1.26-3.21)	0.004
Inicio de AB tras extracción de HC	605 (83)	61 (87)	1.42 (0.70-2.84)	0.33
Tratamiento apropiado día 2	416 (61)	32 (52)	0.70 (0.43-1.15)	0.16
Defecto cobertura día 2	108 (16)	22 (36)	2.76 (1.64-4.64)	<0.001
Dosis adecuada día 2	525 (93)	49 (93)	0.86 (0.31-2.39)	0.86
Tratamiento apropiado día 5-7	286 (54)	21 (53)	0.96 (0.52-1.78)	0.89
Defecto cobertura día 5-7	57 (11)	10 (25)	2.66 (1.30-5.44)	0.007
Dosis adecuada día 5-7	394 (96)	24 (89)	0.36 (0.11-1.19)	0.09
Duración adecuada día 5-7	400 (97)	24 (89)	0.26 (0.10-0.85)	0.03

ICC (insuficiencia cardiaca congestiva); Cardiop (cardiopatía); Enf (enfermedad), PMR (patógenos multirresistentes); RCS (relacionado con cuidado sanitario); AB (antibioterapia); HC (hemocultivo)

Similar al análisis realizado en la cohorte de pacientes con extracción de hemocultivo, se dicotomizó la variable foco en urinario/catéter/biliar frente al resto, y neumonía frente al resto.

### **2.2.2 Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo**

Para realizar el análisis multivariante, se incluyeron todas las variables que en el modelo bivariante presentaron una  $p < 0.1$  o aquellas que se consideraron

de especial interés. No se incluyeron las variables de día 5-7 por elevado número de pacientes perdidos. Se realizó el análisis sobre n=743 (93%).

Se muestra el análisis multivariante realizado por regresión de COX (tabla 30). No se detectaron interacciones significativas entre dichas variables.

**Tabla 30. Análisis multivariante de factores relacionados con mortalidad a 30 días en pacientes con hemocultivo negativo**

Variables	HR (IC95%)	p
Edad	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001
Neoplasia activa	2.73 (1.64-4.56)	< 0.001
Foco urinario/catéter/biliar	0.40 (0.20-0.81)	0.01
Sepsis grave/shock día 0	1.70 (0.93-3.06)	0.08
Antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	2.06 (1.23-3.43)	0.01
Defecto cobertura día 2	2.35 (1.39-4.00)	0.002

Se repitió el análisis sin el defecto de cobertura en día 2. La variable sepsis grave/shock en día 0 aparece como significativa, a diferencia del análisis previo (Tabla 31).

**Tabla 31. Análisis multivariante de factores relacionados con mortalidad a 30 días en pacientes con hemocultivo negativo, retirando la variable defecto de cobertura en día 2**

<b>VARIABLES</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Edad	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001
Neoplasia activa	2.43 (1.50-3.96)	< 0.001
Foco urinario/catéter/biliar	0.35 (0.18-0.71)	0.004
Sepsis grave/shock día 0	2.35 (1.38-4.00)	0.002
Antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	2.16 (1.34-3.49)	0.002

El análisis se repitió utilizando el foco de alto riesgo neumonía, sustituyendo a urinario/catéter/biliar. El foco neumonía no se asoció de forma independiente con la mortalidad a 30 días. No se modificaron el resto de variables.

### **2.2.3 Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con hemocultivos negativo, excluyendo antibioterapia innecesaria en día 2**

Con el fin de excluir aquellos pacientes que pudieran no tener una enfermedad infecciosa, se repitió el análisis multivariante excluyendo los pacientes con antibioterapia innecesaria en día 2 (n=136, 18%). Los resultados se muestran en la tabla 32.

**Tabla 32. Análisis multivariante de factores relacionados con mortalidad a 30 días en pacientes con hemocultivo negativo, excluyendo los pacientes con antibioterapia innecesaria en día 2**

<b>Variables</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Edad	1.05 (1.03-1.08)	< 0.001
Neoplasia activa	3.26 (1.74-6.10)	< 0.001
Foco urinario/catéter/bilar	0.35 (0.16-0.78)	0.01
Antibioterapia en 48 horas previas a extracción de hemocultivo	2.20 (1.19-4.09)	0.01
Defecto cobertura en día 2 tras extracción de hemocultivo	2.91 (1.55-5.44)	0.001

---

### **3. RESULTADOS OBJETIVO 3. ANÁLISIS DE CALIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y HEMOCULTIVO NEGATIVO**

---

#### **3.1 COMPARACIÓN DE PACIENTES CON ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA FRENTE A PACIENTES SIN ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA, EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO.**

En total, 137 (17%) pacientes que presentaron hemocultivo negativo no recibieron tratamiento antibiótico empírico. Las características de estos pacientes se compararon con las de aquellos que sí lo recibieron. Se dicotomizaron las variables continuas y cualitativas no dicotómicas, tomando como referencia aquellos puntos de corte o valores más discriminativos respecto a la variable resultado. Se incluyeron las siguientes variables: características demográficas (edad, sexo), índice de Charlson abreviado (tomando como punto de referencia 1 punto), presencia de inmunodepresión, factores de riesgo de multirresistencia (como variable dicotómica sin analizar ítems concretos), foco de la infección (urinario, catéter o biliar frente al resto), SRIS (sepsis grave shock séptico frente al resto), y valores de proteína C reactiva y procalcitonina (como variables numéricas). Los resultados se muestran en la tabla 33.

**Tabla 33. Comparación de pacientes con hemocultivo negativo en función de haber recibido o no antibioterapia empírica**

Variable	Antibioterapia empírica tras extracción de hemocultivo, n (%)		OR (IC 95%)	p
	No	Si		
Sexo varón	71 (52)	383 (58)	1.24 (0.86-1.79)	0.26
Edad mediana	62	67	1.01 (1.00-1.02)	0.02
Adquisición nosocomial/RCS	88 (64)	395 (59)	0.81 (0.55-1.19)	0.29
Inmunodepresión	45 (33)	225 (34)	1.04 (0.71-1.54)	0.92
Dispositivos externos	87 (64)	320 (48)	0.53 (0.36-0.78)	0.001
Antibioterapia en 90 días previos	59 (43)	309 (46)	1.14 (0.79-1.66)	0.51
Antibioterapia en 48 horas previas	43 (31)	250 (38)	1.31 (0.87-1.95)	0.21
Charlson abreviado $\geq 1$	85 (62)	482 (72)	1.60 (1.09-2.35)	0.02
Sepsis grave/shock séptico	13 (10)	91 (14)	1.51 (0.82-2.79)	0.21
<b>Foco infeccioso</b>				
Biliar	7 (5)	40 (6)	1.28 (0.52-2.71)	0.84
Abdominal no biliar	13 (10)	58 (9)	0.91 (0.48-1.71)	0.74
Catéter	4 (3)	24 (4)	1.24 (0.42-3.64)	1.00
Desconocido	36 (26)	66 (10)	0.31 (0.20-0.49)	<0.001
Endocarditis	0 (0)	3 (1)	0.83 (0.80-0.86)	1.00
Neumonía	19 (14)	241 (36)	3.52 (2.12-5.86)	<0.001
Vías respiratorias altas	2 (2)	14 (2)	1.45 (0.33-6.45)	1.00
Foco piel/óseo	8 (6)	36 (5)	0.92 (0.42-2.03)	0.84
Sistema nervioso central	2 (2)	6 (1)	0.62 (0.12-3.07)	0.63
Urinario	22 (16)	124 (19)	1.20 (0.73-1.96)	0.54
PCR (Me + RIC) mg/L (sobre n=619, 77%)	37.90 (7.43-113.50)	74.00 (16.60-186.95)	1.02 (1.01-1.04)	0.01

RCS (relacionado con cuidado sanitario); PCR (proteína C reactiva); Me (Mediana); RIC (rango intercuartílico)

Los pacientes de mayor edad, con mayor comorbilidad basal, de foco neumonía o desconocido y con niveles más elevados de proteína C reactiva eran

más propensos a recibir antibioterapia empírica tras la extracción de hemocultivo. No encontramos diferencias en el valor de procalcitonina en probable relación al elevado número de valores perdidos (sobre n=181 valores totales, 23%).

### **3.2 ANÁLISIS DE CALIDAD ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

Se exploraron los factores relacionados con recibir un tratamiento antibiótico apropiado. En la tabla 28 se han mostrado los diferentes motivos de tratamiento antibiótico inapropiado en los momentos de evaluación. Para la realización del análisis estadístico bivariante y multivariante se dicotomizaron las variables continuas y cualitativas no dicotómicas, tomando como referencia aquellos puntos de corte o valores más discriminativos respecto a la variable resultado.

No se incluyen valores analíticos (creatinina, proteína C reactiva y procalcitonina) por no disponer de dichos valores en una gran proporción de pacientes (ver apartados anteriores).

Se realizó el análisis por separado en los distintos momentos de evaluación (día 2 y día 5-7).

### 3.2.1 Calidad de tratamiento antibiótico en día 2 en pacientes con hemocultivo negativo.

#### 3.2.1.1 Análisis de calidad según el foco de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 2 tras extracción de hemocultivo

En la siguiente tabla (tabla 34) se muestra un análisis de calidad en función del foco de infección. El foco que más frecuentemente se presentaba con mayor frecuencia de tratamiento antibiótico inapropiado fue el pulmonar (110 pacientes, 37%), seguido del urinario (56 pacientes, 19%).

**Tabla 34. Análisis descriptivo de calidad de prescripción según el foco sospechado de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 2 tras extracción de hemocultivo**

Foco de infección	Tratamiento apropiado N (%)		OR (IC95%)	p
	No	Si		
Neumonía	110 (37)	132 (30)	0.72 (0.53-0.98)	0.04
VRA	4 (1)	9 (2)	1.51 (0.46-4.96)	0.58
Urinario	56 (19)	78 (17)	0.91 (0.63-1.34)	0.70
Desconocido	31 (10)	65 (15)	1.47 (0.93-2.31)	0.12
Abdominal no biliar	23 (8)	45 (10)	1.34 (0.79-2.27)	0.30
Abdominal biliar	12 (4)	35 (8)	2.02 (1.03-3.97)	0.05
Piel/óseo	17 (6)	20 (5)	0.78 (0.40-1.51)	0.49
Catéter	8 (3)	20 (5)	1.70 (0.74-3.91)	0.24

VRA: vías respiratorias altas

#### 3.2.1.2 Análisis bivalente de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo.

En la tabla 35 se muestra el análisis bivalente de los factores asociados con tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo.

**Tabla 35. Análisis bivariante de los factores asociados con tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo, en pacientes con hemocultivo negativo**

Variable	Tratamiento apropiado N (%)		OR (IC 95%)	p
	No 299 (40)	Si 448 (60)		
Sexo varón	163 (54)	263 (59)	1.19 (0.88-1.60)	0.26
Edad mediana	67	66	1.00 (0.99-1.01)	0.49
Adquisición nosocomial/RCS	194 (65)	265 (59)	0.78 (0.58-1.06)	0.125
Inmunodepresión	102 (34)	156 (35)	1.03 (0.76-1.40)	0.88
Charlson abreviado $\geq 1$	226 (75)	308 (69)	0.71 (0.51-0.98)	0.047
Factores extrínsecos relacionados con infección por PMR	212 (71)	283 (63)	0.70 (0.51-0.96)	0.033
Antibiótico 48h antes de extracción hemocultivo	125 (42)	151 (34)	0.71 (0.52-0.96)	0.025
Toma de otras muestras	201 (70)	302 (70)	0.98 (0.71-1.36)	0.93
Foco neumonía	110 (37)	132 (30)	0.72 (0.53-0.98)	0.04

RCS (relación con cuidado sanitario); PMR (patógenos multirresistentes)

### 3.2.1.3 Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 2 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo

Tras el análisis multivariante realizado por regresión logística binaria (n=747, 93%), no hubo variables asociadas con tratamiento antibiótico apropiado. La utilización de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo (OR 0.69; IC95% 0.51-0.94) y el foco neumonía (OR 0.71; IC95%

0.51-0.96) se asociaron de forma independiente con la prescripción antibiótica inapropiada en día 2 (tabla 36), dado que el efecto de estas variables fue “protector” para el tratamiento apropiado.

**Tabla 36. Análisis multivariante de factores relacionados con terapia antibiótica apropiada en pacientes con hemocultivo negativo, en día 2 tras extracción de hemocultivo**

Variable	Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p
Antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo	0.69 (0.51-0.94)	0.02
Foco neumonía	0.70 (0.51-0.96)	0.03

### **3.2.2 Calidad de tratamiento antibiótico en día 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo.**

#### **3.2.2.1 Análisis de calidad según el foco de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 5-7 tras extracción de hemocultivo.**

En la siguiente tabla (tabla 37) se muestra un análisis de calidad de la prescripción antimicrobiana en función del foco de infección en día 5-7. Similar a lo presentado en día 2, el foco que más frecuentemente presentaba con tratamiento antibiótico inapropiado fue la neumonía (38%), seguido del urinario (23%).

**Tabla 37. Análisis descriptivo de calidad de prescripción según el foco de infección, en pacientes con hemocultivo negativo, en día 5-7 tras extracción de hemocultivo**

Foco de infección	Tratamiento apropiado N(%)		OR (IC 95%)	p
	No 266 (46)	Si 307 (54)		
Neumonía	101 (38)	82 (27)	0.60 (0.42-0.85)	0.004
VRA	2 (1)	3 (1)	1.30 (0.22-7.86)	1.00
Urinario	61 (23)	43 (14)	0.55 (0.36-0.84)	0.01
Desconocido	24 (9)	50 (16)	1.96 (1.17-3.29)	0.01
Abdominal no biliar	23 (9)	36 (12)	1.40 (0.81-2.44)	0.27
Abdominal biliar	14 (5)	21 (7)	1.32 (0.66-2.65)	0.49
Piel y óseo	11 (4)	14 (5)	1.32 (0.62-2.79)	0.57
Catéter	7 (3)	17 (6)	2.17 (0.89-5.31)	0.10

VRA: vías respiratorias altas

### 3.2.2.2 Análisis bivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo

En la tabla 38 se muestra el análisis bivariante de los factores asociados con tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo.

**Tabla 38. Análisis bivariante de los factores asociados con tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo**

Variable	Tratamiento antibiótico apropiado		OR (IC 95%)	p
	No	Si		
Sexo varón	149 (56)	188 (61)	1.25 (0.90-1.75)	0.20
Edad mediana	69	65	0.99 (0.98-1.00)	0.06
Adquisición nosocomial/RCS	160 (60)	208 (68)	1.39 (0.99-1.96)	0.07
Inmunodepresión	84 (32)	119 (39)	1.37 (0.97-1.93)	0.08
Charlson $\geq 1$	197 (74)	219 (71)	0.87 (0.60-1.26)	0.51
Factores extrínsecos relacionados con infecciones por PMR	170 (64)	222 (72)	1.48 (1.04-2.10)	0.04
Antibiótico activo 48h antes de extracción hemocultivo	98 (37)	124 (40)	1.16 (0.83-1.63)	0.39
Resultado positivo de otras muestras microbiológicas	61 (27)	60 (26)	0.95 (0.63-1.44)	0.83
Foco neumonía	101 (38)	82 (27)	0.60 (0.42-0.85)	0.004
Foco urinario	61 (23)	43 (14)	0.55 (0.36-0.84)	0.01

RCS (relacionada con cuidado sanitario); PMR (patógenos multirresistentes).

### 3.2.2.3 Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 tras extracción de hemocultivo en pacientes con hemocultivo negativo

Tras el análisis multivariante por regresión logística binaria (n=573, 71%), no encontramos variables relacionadas con la terapia antibiótica apropiada, excepto la presencia de foco neumonía (OR 0.46; IC 95% 0.32-0.68) o urinario (OR 0.40; IC 95% 0.26-0.64) (tabla 39), ambas asociadas a mayor riesgo de terapia inapropiada por tener efecto “protector” para tratamiento apropiado.

**Tabla 39. Análisis multivariante de variables relacionadas con tratamiento antibiótico apropiado en día 5-7 en pacientes con hemocultivo negativo.**

Variable	Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p
Foco neumonía	0.46 (0.32-0.68)	<0.001
Foco urinario	0.40 (0.26-0.64)	<0.001

Por último, en base a los resultados obtenidos en el análisis de calidad, se expone una tabla con un análisis descriptivo de la calidad de la prescripción de los dos focos relacionados con tratamiento antibiótico inapropiado en pacientes con hemocultivo negativo (tabla 40).

**Tabla 40. Análisis descriptivo de la calidad de prescripción antibiótica en pacientes con hemocultivo negativo y focos: neumonía y urinario.**

Tratamiento inapropiado	Foco N (%)	
	Neumonía	Urinario
<b>Día 2</b>		
Tratamiento inapropiado	110 (46)	56 (42)
Innecesario	15 (6)	8 (6)
Cobertura inadecuada	93 (41)	53 (42)
Exceso de cobertura	53 (23)	20 (16)
Defecto de cobertura	40 (18)	33 (25)
Vía inadecuada	12 (5)	6 (5)
Dosis inadecuada	16 (7)	10 (8)
<b>Día 5</b>		
Tratamiento inapropiado	101 (55)	61 (59)
Innecesario	27 (15)	10 (10)
Cobertura inadecuada	59 (38)	41 (43)
Exceso de cobertura	42 (27)	26 (27)
Defecto de cobertura	20 (11)	15 (15)
Vía inadecuada	46 (29)	25 (27)
Dosis inadecuada	4 (3)	5 (5)
Duración inadecuada	3 (2)	5 (5)

# DISCUSIÓN

---

## 1. **RESUMEN DE LOS RESULTADOS A DISCUTIR**

En nuestro estudio, los pacientes con sospecha de infección a los que se extrajo un hemocultivo tenían una edad mediana de 67 años, presentaron comorbilidades y exposición a dispositivos médicos con frecuencia, siendo la mortalidad en el día 30 del 10%; ésta se asoció con la edad, algunas comorbilidades (demencia, neoplasia activa) y un foco distinto del urinario, biliar o catéter. La utilización de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo también se asoció a peor pronóstico, así como la gravedad de presentación clínica y el defecto de cobertura antibiótica (de acuerdo a guías locales) en el día 2. Asimismo, los pacientes con resultado positivo del hemocultivo, que fueron el 21%, presentaron mayor mortalidad que aquellos con hemocultivo negativo, tras controlar en el análisis el efecto de posibles variables de confusión.

En el subgrupo de pacientes con hemocultivo negativo, cuya mortalidad fue del 9%, los factores relacionados con la mortalidad fueron similares a los mencionados previamente para la cohorte completa de pacientes a los que se había tomado un hemocultivo.

Entre los pacientes con hemocultivo negativo, un 83% recibieron antibióticos en el día 0, un 80% en el día 2 y un 68% en el día 5-7, siendo el tratamiento inapropiado en el 40% y 46% en esos días, respectivamente, demostrando la potencial utilidad de este grupo de pacientes como diana de intervenciones

PROA. La utilización de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción del hemocultivo y la neumonía se asociaron con mayor frecuencia a terapia antibiótica inapropiada en día 2, mientras que los focos neumonía y urinario se relacionaron de forma independiente con el tratamiento antibiótico inapropiado en día 5-7.

## **2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO**

### **2.1 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVOS, INDEPENDIENTE DEL RESULTADO**

Como se ha mencionado previamente, la mortalidad en los pacientes con sepsis varía de acuerdo a la definición utilizada. Así, en un meta-análisis se ha estimado una mortalidad aproximada del 17% en pacientes con sepsis (IC 95% 11-26) y en torno al 26% (IC 95% 20-33) en pacientes con sepsis grave o shock séptico, considerando las definiciones de sepsis-SRIS/sepsis grave/shock séptico de Fleischmann (13). En nuestro análisis, los datos de mortalidad fueron similares: los pacientes con sepsis presentaron una mortalidad a 30 días de 12%, mientras que los pacientes con sepsis grave o shock séptico presentaron una mortalidad de 21%.

Las características y comorbilidades basales del paciente son consideradas variables pronósticas en pacientes con sepsis/enfermedad infecciosa en

diferentes estudios. Dentro de éstas, la mayor edad se ha relacionado con mayor mortalidad en varias series publicadas (61)(150). En nuestro análisis, una mayor edad se ha asociado a mayor mortalidad a 30 días tanto en el análisis bivariante como multivariante. Asimismo, los pacientes con mayor carga de comorbilidad basal, de acuerdo al índice de Charlson abreviado, presentaron también mayor mortalidad. Dentro de las enfermedades incluidas en dicho índice, las que se relacionaron con mayor mortalidad a 30 días en nuestro análisis bivariante fueron la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, la demencia, la enfermedad cerebrovascular y la neoplasia activa (sólida o hematológica). Estos resultados son concordantes con numerosos estudios publicados previamente, incluido el estudio original de Charlson y colaboradores (67). En nuestro caso, hemos decidido utilizar el índice de Charlson abreviado por su mayor facilidad en la recolección de datos y con el fin de evaluar el impacto predictivo de dicho índice, ya que son muy escasos los datos publicados con el mismo en enfermedades infecciosas. Aunque en el estudio original del índice de Charlson abreviado (68) el punto de corte para discriminar comorbilidad baja fue de 2 puntos, en nuestra serie el punto de corte a partir del cual aumentaba significativamente la mortalidad correspondía con el valor 1. Serían necesarios más estudios para determinar cuál es el punto de corte idóneo. De manera específica, en nuestro estudio, la demencia y la neoplasia activa se relacionaron con mayor mortalidad a 30 días, tras el ajuste por el resto de variables.

En cuanto al lugar de adquisición de la infección, en nuestro análisis bivariante, la adquisición nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios de la infección se asociaron a mayor mortalidad. Se decidió unir ambas variables al comprobar que el perfil de paciente y los factores pronósticos implicados en ambas categorías eran similares. La frecuencia de mortalidad asociada a cada categoría se asemejaba a lo observado en varios estudios previos publicados (29). Sin embargo, tras el análisis multivariante ajustando por el resto de variables, el lugar de adquisición no se relacionó con una mayor mortalidad a 30 días. Retamar y colaboradores tampoco encontraron diferencias pronósticas en la mortalidad en pacientes con infecciones bacteriémicas entre la adquisición comunitaria y la relacionada con el cuidado sanitario (74). Estos datos pueden apoyar la hipótesis de que la mortalidad en estos pacientes está más relacionada con la situación basal, la gravedad inicial o el uso apropiado de antibioterapia empírica, que con el lugar de adquisición “*per se*”.

La neumonía es el foco relacionado con mayor mortalidad en diferentes estudios (61)(75) (76)(77), frente al foco urinario, que es el que habitualmente se relaciona con mejor pronóstico (74). En nuestro análisis, los focos relacionados con mejor pronóstico fueron el urinario (diferencia significativa en análisis bivariante), la infección del catéter venoso y el biliar, que decidimos unir en una misma variable como “focos de bajo riesgo” para facilitar la interpretación de los resultados. En nuestro estudio, también fue la neumonía el foco asociado a mayor mortalidad en los análisis crudos, similar a estudios previos. El foco de bajo riesgo (urinario/catéter/biliar) se relacionó con menor mortalidad a 30 días

tras el ajuste por resto de variables. De nuevo, estos resultados concuerdan con estudios previos mencionados anteriormente (74). La explicación más probable es que se trata de focos en los que la infección puede ser fácilmente controlable en la mayoría de los casos: drenaje natural de la infección por la vía urinaria, retirada del catéter que provoca la infección, o desobstrucción de la vía biliar espontánea o mediante colangiopancreatografía retrógrada o cirugía en el último caso. El foco neumonía, a pesar de ser el que presentaba mayor porcentaje de mortalidad, no se asoció de forma independiente con la mortalidad en los análisis multivariantes.

Merece especial atención la variable “antibioterapia administrada en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo”. El 49% de los pacientes que murieron a los 30 días de extraer el hemocultivo habían utilizado antibiótico 48 horas antes de la extracción de hemocultivo. Esta variable se relacionó, tanto en el análisis bivariante como multivariante, con mayor mortalidad. En pacientes con bacteriemia se ha demostrado que el tratamiento empírico no activo frente al microorganismo aislado posteriormente se ha relacionado con mayor mortalidad (94). Sin embargo, nuestra variable en el análisis multivariante es independiente de calidad en el uso del tratamiento antibiótico empleado (ver después) y de la gravedad clínica inicial. Creemos que nuestros resultados podrían explicarse mediante dos hipótesis: 1) los pacientes con utilización de antibioterapia previa que precisan extracción de hemocultivo posterior presentan mayor riesgo de infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos empleados, y/o 2) los pacientes con utilización de antibioterapia en las 48 horas previas presentan

infecciones bacteriémicas (sí relacionadas con peor pronóstico) en las que el hemocultivo es negativo por haber estado en tratamiento previo con antimicrobianos (bacteriemias “decapitadas”), lo que impide la adecuación precoz del tratamiento que sí puede hacerse en los pacientes bacteriémicos.

Uno de los objetivos principales de este primer análisis era demostrar si los pacientes con infecciones bacteriémicas presentaban peor pronóstico que aquellos sin bacteriemia. En este estudio, los hemocultivos fueron positivos en 208 pacientes (21%), similar a lo obtenido en otras series (42)(43)(47).

Hemos realizado un análisis comparativo entre los pacientes con hemocultivo positivo y pacientes con hemocultivo negativo. En nuestra serie, los pacientes con hemocultivo positivo presentaron mayor edad, mayor comorbilidad basal (mayor valor del índice de Charlson abreviado, mayor porcentaje de pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, y mayor porcentaje de enfermedad renal crónica), adquisición más frecuente nosocomial o relacionada con el cuidado sanitario y mayor gravedad inicial. En cuanto al foco de infección, el biliar y el relacionado con catéter fue más frecuente en el grupo de pacientes con bacteriemia (se trata de focos frecuentemente bacteriémicos), mientras que la neumonía fue más frecuente en los pacientes con hemocultivo negativo. Además, los pacientes con hemocultivo positivo en los que se había medido estos biomarcadores, presentaron valores más elevados de proteína C reactiva y procalcitonina. En cuanto al tratamiento, los pacientes con bacteriemia presentaron con mayor frecuencia tratamiento

antibiótico adecuado en día 2 y en día 5-7, mientras que los pacientes con hemocultivo negativo habían recibido antibioterapia con mayor frecuencia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo y presentaban mayor defecto cobertura en día 2 y en día 5-7 en base a las guías. Es importante resaltar que en nuestro análisis comparativo no incluimos como positivos los resultados obtenidos en muestras distintas al hemocultivo, con el fin de seleccionar aquellos pacientes con gravedad y sospecha clínica infecciosa suficiente como para motivar la extracción de un hemocultivo. Mette Sogaard y colaboradores realizaron un análisis de 35,673 pacientes a los que se extrajo hemocultivo, con el fin de determinar la influencia pronóstica del hemocultivo positivo en pacientes con sepsis (54). En dicho análisis, similar a los resultados presentados de la cohorte NO-BACT, los pacientes con hemocultivo positivo presentaron mayor edad y comorbilidad basal según índice de Charlson (incluyendo mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica, diabetes, neoplasia activa, enfermedad renal crónica). Los pacientes con hemocultivo negativo presentaron con mayor frecuencia como foco de infección la neumonía, mientras que los pacientes con hemocultivo positivo en el estudio de Sogaard presentaron con mayor frecuencia foco urinario, a diferencia de la cohorte NO-BACT, donde los focos más frecuentes fueron el biliar y el catéter. Hay que mencionar que dichos focos no aparecen codificados en el estudio de Sogaard. El resto de variables tenidas en cuentas en nuestro estudio con influencia pronóstica (gravedad de presentación, calidad de prescripción antibiótica) no fueron valoradas en el estudio de Sogaard.

En nuestra cohorte, los pacientes con hemocultivo positivo tenían entre 1.5 y 4 veces mayor probabilidad de muerte a los 30 días, tras el análisis multivariante ajustado por diferentes variables (edad, comorbilidad, foco, gravedad y defecto de cobertura antibiótica). El impacto sobre el pronóstico de los pacientes con hemocultivo positivo ha sido analizado en varios estudios. Varios de ellos muestran resultados similares a los nuestros (44)(54)(81)(82). En contraste con nuestro estudio observamos los resultados de Gupta y colaboradores, que realizaron un estudio retrospectivo utilizando una base de datos estadounidense de la que seleccionaron 6,843,279 pacientes con sepsis grave. En el análisis, al contrario que lo observado en nuestra cohorte, un resultado en el cultivo negativo (sangre y otras muestras biológicas) se asoció de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad, tras el ajuste por resto de variables (52). Los resultados no son comparables con nuestro estudio, ya que nosotros tuvimos en cuenta cualquier tipo de gravedad inicial (desde ausencia de sepsis, hasta pacientes con shock séptico) y no exclusivamente pacientes con sepsis grave. La selección de pacientes con elevada gravedad inicial determina que la mortalidad final pueda estar más influida por la presentación clínica que por el resultado del cultivo microbiológico. Además, en la cohorte NO-BACT valoramos únicamente la presencia de bacteriemia en el impacto pronóstico, no agrupando “cualquier cultivo” como una variable única. El resultado positivo de otras muestras biológicas no se relacionó con la mortalidad en nuestro análisis.

Hay otros estudios en los que se apreció que el resultado del hemocultivo no influyó en el pronóstico (43)(51)(50), la mayor parte de ellos están realizados sobre pacientes con elevada gravedad inicial (sepsis grave/shock séptico), por lo que los resultados son difícilmente comparables a los nuestros. Li y colaboradores han publicado recientemente un meta-análisis en el que han incluido 7 estudios con 22,655 pacientes, en los que no han encontrado diferencias entre pacientes con cultivo positivo (de cualquier tipo) y cultivo negativo (151). En el meta-análisis, se observó una mortalidad global del 29%, y en él se incluyen pacientes con sepsis y shock séptico (aparentemente usando la definición más reciente, aunque no lo aclara en el texto, y se incluyen estudios anteriores a esta definición) con cultivos de cualquier tipo. En nuestra serie la mortalidad global es del 10%. Creemos, de nuevo, que la diferencia con nuestro estudio radica en que nosotros incluimos pacientes con cualquier gravedad. Mantenemos la hipótesis de que en pacientes graves la mortalidad estará más influenciada por la gravedad inicial que por el aislamiento o no de un microorganismo.

El defecto de cobertura antibiótica en día 2 tras extracción de hemocultivo (evaluado por pares de acuerdo a las guías de antibioterapia locales de cada hospital) se asoció al doble de mortalidad en nuestra muestra. Es importante destacar que se trata de una variable subjetiva, ya que en los pacientes con hemocultivo negativo no puede evaluarse en función del microorganismo aislado en el hemocultivo o de otros cultivos biológicos (no disponibles a las 48 horas de su extracción). El tratamiento inadecuado, entendido como aquel no activo frente

al microorganismo aislado, se ha asociado a mayor mortalidad en diferentes estudios (94)(91) incluyendo una revisión sistemática (92), independientemente de la gravedad del paciente con bacteriemia, y en pacientes con sepsis o shock séptico (elevada gravedad).

Una hipótesis planteada al diseñar este estudio y que se refuerza por los resultados del presente proyecto, es que la implementación y mayor aceptación de los programas de bacteriemias, así como la evaluación por parte de especialistas en Programas de Optimización Antibiótica de pacientes con extracción de hemocultivo (independientemente del resultado) podría tener influencia pronóstica, especialmente en pacientes con comorbilidad basal o en situación de gravedad. Con el fin de demostrar esta hipótesis, se está desarrollando un ensayo clínico multicéntrico de intervención, coordinado por el Hospital Universitario Virgen Macarena, para evaluar el impacto pronóstico de un PROA no impositivo sobre pacientes con hemocultivos negativos. La selección de candidatos más idóneos para ser intervenidos en dicho ensayo clínico será consecuencia del análisis realizado en la presente tesis doctoral; se seleccionarán aquellos individuos con más margen de optimización en la calidad del tratamiento antimicrobiano prescrito.

---

## **2.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVOS, CUANDO EL RESULTADO DE LOS MISMOS ES NEGATIVO**

Se ha comentado en el apartado previo la importancia pronóstica que tienen distintas variables en los pacientes con sospecha de infección en los que se les extrae un hemocultivo. Se ha discutido asimismo los principales resultados del análisis comparativo entre los pacientes con hemocultivo positivo y aquellos con hemocultivo negativo.

A pesar del elevado porcentaje que suponen los pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo, no hemos encontrado en la literatura análisis de mortalidad en este subgrupo de pacientes, más allá de lo mencionado previamente comparando con pacientes con hemocultivo positivo y estudios en los que mezclan ambos tipos de pacientes clasificándolos en función de su gravedad. Sin embargo, nos parece un grupo de especial interés porque es fácilmente identificable.

En nuestro análisis, una mayor edad y comorbilidad basal (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica, demencia, enfermedad cerebrovascular, neoplasia activa) se relacionaron con mayor mortalidad en el análisis bivalente. Tras el análisis multivariante, la edad y la presencia de neoplasia activa se relacionaron de forma independiente con la mortalidad. La edad y comorbilidad de los pacientes se ha relacionado con el pronóstico en

numerosos estudios, tanto en enfermedades infecciosas como en otras enfermedades. De hecho, el pronóstico a largo plazo puede estar más influido por la comorbilidad basal y la edad que por la enfermedad que motiva el estudio (66). Aunque inicialmente se realizó el análisis tomando como referencia el índice de Charlson abreviado, posteriormente se realizó tomando por separado las distintas comorbilidades que lo componen, con el fin de tener una percepción más específica de la comorbilidad que tenga influencia pronóstica en este subgrupo de pacientes. El índice de Charlson abreviado incluye 8 variables y se publicó como simplificación del índice de Charlson convencional (16 variables). No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que utilice dicho índice en enfermedades infecciosas. En nuestra serie, un índice de Charlson abreviado  $\geq 1$  (tras utilizar distintos cortes este fue el punto más discriminante) se relacionó con entre 2 y 15 (OR 5.98) veces mayor mortalidad en el análisis bivalente. Creemos que, dada su mayor simplicidad y su buena capacidad para predecir pronóstico, podría ser tenido en cuenta para posteriores estudios en enfermedades infecciosas agudas. Sin embargo, consideramos que la no inclusión en el índice de la enfermedad hepática seleccionaría a pacientes con índices bajos cuando en realidad tienen una carga de comorbilidad importante.

En cuanto a la neoplasia sólida, Violaine Tolsma realizó un análisis observacional de pacientes con sepsis grave y shock séptico con el fin de evaluar la influencia pronóstica de distintos estados inmunológicos. Los tumores sólidos, independientemente del grado de neutropenia, se asociaron de forma

independiente a mayor mortalidad, similar a lo presentado en nuestro estudio (69).

La antibioterapia utilizada en las 48 horas previas también se asoció a mayor mortalidad, tanto en el análisis bivalente como multivariante. La hipótesis que planteamos es similar a la presentada previamente en el apartado anterior.

La gravedad de presentación clínica ha sido ampliamente relacionada con el pronóstico en pacientes con enfermedades infecciosas (74). En un estudio realizado por Kaukonen y colaboradores, a partir de más de 100,000 pacientes con infección y fallo orgánico, sin tener en cuenta el resultado de pruebas microbiológicas, se demostró que la mortalidad aumenta de manera lineal con cada criterio que se añade en la escala de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (60). En nuestro estudio los pacientes con sepsis grave y shock séptico presentaron mayor mortalidad en análisis bivalente, pero estas variables no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariante. Con el fin de eliminar de la muestra aquellos pacientes en los que no se sospechara una enfermedad infecciosa, se excluyeron aquellos que en día 2 tras extracción de hemocultivo (y según la evaluación por pares) no precisaban tratamiento antibiótico. Se repitió de nuevo el análisis multivariante, sin modificarse prácticamente el resto de variables. Sin embargo, la gravedad inicial (sepsis grave/shock séptico), que previamente no alcanzaba la significación estadística, fue predictor independiente de mortalidad en el nuevo modelo. Es motivo de debate la inclusión o no de la gravedad en los análisis pronósticos, ya que está

en la vía patogénica desde la infección al pronóstico. Sin embargo, dado que en nuestros análisis estamos buscando predictores puros, no necesariamente patogénicos, que identifiquen oportunidades de optimización del tratamiento antibiótico y así como pacientes susceptibles de mejorar su pronóstico a través de intervenciones, la gravedad inicial nos permite seleccionar un subgrupo que se podría beneficiar de forma más clara de una intervención.

Según una revisión realizada por Motzkus y colaboradores, a pesar de no hacer distinciones en pacientes con hemocultivo positivo y negativo, el foco neumonía se relacionó con un peor pronóstico en los pacientes con sepsis (de hecho se utiliza como referencia de mayor mortalidad en varios de los estudios mencionados) (76), mientras que el foco genitourinario se relacionó con un mejor pronóstico. En nuestra serie hemos decidido agrupar los tres focos de mejor pronóstico (urinario, catéter y biliar) en una única variable, con mayor significación estadística y que se relacionó con menor mortalidad en el análisis multivariante. Los motivos del mejor pronóstico en estos pacientes se asimilan a los comentados en el apartado anterior en referencia a pacientes con hemocultivo positivo, relacionados fundamentalmente con la mayor facilidad de control del foco. Similar a lo mencionado Motzkus, el foco neumonía fue el que se relacionó con peor pronóstico en nuestra serie, siendo asimismo el más relacionado con la presencia de hemocultivos negativos. En el análisis multivariante sin embargo no obtuvo significación estadística, probablemente por no alcanzar suficiente tamaño muestral.

Ha sido demostrado que los pacientes bacteriémicos con tratamiento antibiótico empírico inadecuado (entendido como no activo frente a la bacteria posteriormente aislada) tienen peor pronóstico. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura análisis pronósticos en los que evalúe la calidad de la prescripción antibiótica en pacientes con hemocultivo negativo, salvo un estudio retrospectivo realizado por Kethireddy y colaboradores, en el que unían la adecuación de pacientes con cultivos (de cualquier tipo) positivos y negativos (estos últimos evaluados según guía Sanford). Una terapia antibiótica adecuada/apropiada y precoz se relacionó con mejor pronóstico (50). Esta falta de datos puede deberse a la dificultad de evaluar si un tratamiento antibiótico debe considerarse como apropiado o no, al no existir aislamiento microbiológico. En nuestro caso, hemos utilizado las guías locales de antibioterapia como criterio de evaluación, dado que es la forma en que suele evaluarse la calidad de las prescripciones en los estudios sobre programas de optimización de uso de antimicrobianos.

El defecto de cobertura en día 2 se relaciona con el doble de mortalidad en pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo en nuestro estudio. Generalmente se tiene la idea preconcebida de que los programas de optimización antibiótica tienden principalmente a limitar y restringir el uso de antibióticos. Por otro lado, está aceptado que dichos programas, incluyendo los programas de bacteriemias, tienen una gran utilidad en pacientes con hemocultivos positivos. Sin embargo, los resultados presentados en este análisis demuestran que la utilidad de los mismos en adecuar el tratamiento en pacientes

en los que el hemocultivo resulte negativo puede tener influencia pronóstica, fundamentalmente en pacientes con mayor edad y comorbilidad con infecciones de focos distintos al urinario, catéter o biliar. Hasta la fecha no hemos encontrado publicaciones con resultados similares.

### **2.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

En la cohorte de Ibrahim, el tratamiento inadecuado (no activo frente al microorganismo aislado) en pacientes con bacteriemia se asoció a 6 veces mayor riesgo de muerte (91). Estos resultados fueron similares a los publicados por Retamar y colaboradores (94). Sherwin publicó en 2017 una revisión sistemática en la que concluía que el tratamiento adecuado (activo frente a los aislados microbiológicos) mejoraba la supervivencia en pacientes con sepsis grave o shock séptico (92).

Basándose en estos datos y en otros similares, se han desarrollado estudios que han demostrado que los PROA/Programas de bacteriemias en pacientes con hemocultivo positivo mejora el pronóstico de los mismos (106)(107)(108)(109)(110).

En el estudio mencionado previamente de Kethireddy, los pacientes con shock séptico (incluyendo hemocultivos positivos y negativos) presentaban mejor pronóstico en caso de tratamiento antibiótico adecuado. En este estudio,

en caso de hemocultivo negativo, la adecuación se basó en las recomendaciones de la popular guía Sanford (50). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura otros estudios retrospectivos o prospectivos que evalúen el impacto de la del tratamiento antibiótico inapropiado en pacientes con hemocultivo negativo, ni los factores relacionados con la adecuación antibiótica en este subgrupo. Por tanto, los resultados de nuestro estudio son poco comparables con otros estudios publicados previamente.

Hemos realizado el análisis estadístico de la calidad de la prescripción del antibiótico en el día 2 y en el día 5-7 tras la extracción de hemocultivo, para seleccionar momentos potenciales de intervención PROA. Se ha mostrado en el análisis descriptivo que el 40% de las prescripciones en día 2 y el 46% en día 5-7 se consideran inapropiadas. Encontramos un alto porcentaje de pacientes con antibioterapia innecesaria (18% en día 2 y 26% en día 5-7), con exceso de cobertura antibiótica (18% en día 2, 24% en día 5-7) y con vía inadecuada (20% en día 5-7). Es importante resaltar que en el 18% de los pacientes en día 2 y el 12% en día 5-7 la antibioterapia se consideró no apropiada por defecto de cobertura.

En día 2, la antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo, se asoció a menor número de antibióticos apropiados tras el análisis multivariante ajustado por el resto de variables. En este subgrupo de pacientes, es probable que la extracción de hemocultivo sea motivada por un empeoramiento clínico, a pesar de encontrarse bajo tratamiento antibiótico, por

lo que pudiera haber sido necesario una escalada antibiótica, con el fin de una mejor cobertura frente a microorganismos multirresistentes o de adquisición nosocomial o relacionada con el cuidado sanitario. Por otro lado, el foco neumonía también se relacionó con una mayor proporción de pacientes con antibioterapia inapropiada en día 2. En día 5-7 las dos variables relacionadas con mayor mortalidad tras el análisis multivariante fueron el foco neumonía y el foco urinario. Se ha elaborado específicamente una tabla en la que se explora la calidad de la prescripción de estos dos focos. El mayor porcentaje de tratamiento inapropiado en ambos focos se debe a la cobertura inapropiada (tanto por exceso como por defecto) y a la duración excesiva. Hay otras variables como la edad y comorbilidad basal o los factores relacionados con infecciones con microorganismos multirresistentes que se relacionaron con menor proporción de tratamientos antibióticos apropiados en el análisis bivariante, pero que no alcanzaron la significación estadística tras el ajuste por resto de variables, probablemente debido al tamaño muestral. No hemos encontrado variables relacionadas de manera independiente con la prescripción antibiótica apropiada en los dos momentos de evaluación (días 2 y 5-7).

Como se ha mencionado en el apartado anterior, el foco neumonía fue el más relacionado con hemocultivos negativos, y a su vez con mayor mortalidad en nuestra serie y en otras publicadas previamente. Además, el defecto de cobertura en día 2 también se ha relacionado con mayor mortalidad en pacientes con hemocultivo negativo. Por tanto, se podría concluir que los pacientes con neumonía y hemocultivo negativo podrían mejorar su pronóstico con

intervenciones de PROA, especialmente aquellos con mayor edad, comorbilidad basal y gravedad inicial elevada, siendo necesarios estudios posteriores para verificar esta hipótesis. Por otro lado, el elevado porcentaje de pacientes con terapia antibiótica inapropiada por otro motivo (no necesario, exceso de cobertura, vía, dosis o duración) abre también nuevas vías de investigación. No obstante, creemos que es importante priorizar estudios basándonos inicialmente en aquellas variables que hayan demostrado tener influencia pronóstica.

### **3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

---

#### **3.1 FORTALEZAS**

El proyecto NO-BACT presenta un diseño prospectivo, eliminando de este modo los sesgos dependientes de series retrospectivas. Permite además el seguimiento de los participantes en relación a factores preestablecidos de exposición.

Se trata de un estudio multicéntrico, a partir de datos procedentes de hospitales diferentes, lo que contribuye a proporcionar validez externa a los resultados obtenidos.

El presente trabajo incide de un modo preciso en la influencia pronóstica que tiene la presencia de hemocultivo positivo en pacientes con sospecha de infección. A diferencia de otras series, la cohorte NO-BACT presenta la fortaleza de la inclusión de pacientes con infecciones de cualquier nivel de gravedad,

mientras que en la mayoría de las previas se incluían sólo pacientes con sepsis grave o shock séptico. Es lógico asumir que en pacientes graves la mortalidad estará más influenciada por la gravedad inicial que por el aislamiento o no de un microorganismo.

A pesar del elevado porcentaje que suponen los pacientes con sospecha de infección y hemocultivo negativo, no existen en la literatura análisis específicos de mortalidad en este subgrupo de pacientes. Es preciso indicar la importancia que en este punto tiene el uso apropiado de antibioterapia, siguiendo las guías locales de tratamiento antibiótico, como elemento pronóstico. Refuerza así la utilidad de los Programas de Optimización de Antibióticos.

### **3.2 LIMITACIONES**

En los estudios observacionales ha de considerarse la potencial limitación de no haber incluido variables de confusión importantes. El factor de estudio puede no controlarse por este tipo de variables, sobreestimando o infraestimando su impacto sobre la variable resultante. Hemos intentado evitar este problema mediante la revisión previa de las posibles variables que participan en el pronóstico de los pacientes con enfermedades infecciosas o sepsis. Sin embargo, la escasez de datos en pacientes con hemocultivo negativo en cuanto a su pronóstico y tratamiento antibiótico apropiado en este subgrupo de pacientes hace difícil controlar todas las variables de confusión.

La evaluación de la adecuación antibiótica en pacientes con hemocultivo negativo es una variable subjetiva. Sin embargo, hemos intentado ser lo más estrictos y objetivos que ha sido posible en dicha evaluación, realizando cada evaluación por pares y ciñéndonos a las guías locales de antibioterapia de cada hospital. En caso de discordancia se ha solicitado evaluación por una tercera persona externa.

El tamaño muestral ha podido ser insuficiente, fundamentalmente en el segundo y tercer apartado (factores pronósticos en pacientes con hemocultivo negativo y adecuación de tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivo negativo, respectivamente), ya que disponíamos de muy pocos datos previos para una estimación adecuada del tamaño muestral necesario.

# CONCLUSIONES

1. Los pacientes con sospecha de infección y extracción de hemocultivo conforman un grupo heterogéneo, siendo frecuentes las comorbilidades y la exposición a dispositivos médicos.
2. Las variables asociadas de forma independiente con mayor mortalidad en pacientes a los que se ha extraído hemocultivos fueron una mayor edad, determinadas comorbilidades (demencia, neoplasia activa), la administración de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo, la gravedad de presentación (sepsis grave/shock séptico), el defecto de cobertura antibiótica en día 2, y los focos distintos del urinario, catéter y biliar. Asimismo, la positividad de los hemocultivos se asoció con mayor mortalidad.
3. En los pacientes con hemocultivo negativo, las variables asociadas a la mortalidad fueron similares (a excepción de la positividad del hemocultivo); es destacable que el defecto de cobertura en día 2 tras la extracción de hemocultivo en base a las guías locales de antibioterapia se relaciona con mayor mortalidad a 30 días.
4. Un alto porcentaje de pacientes con hemocultivo negativo recibieron tratamientos antibióticos inapropiados, destacando entre los motivos el espectro de los antibióticos administrados y la vía de administración. Este hecho y la mayor mortalidad en pacientes con cobertura inapropiada en el día 2 sugieren que se trata de un grupo diana adecuado para intervenciones PROA.

5. La utilización de antibioterapia en las 48 horas previas a la extracción de hemocultivo y los focos neumonía y urinario se relacionaron de forma independiente con la indicación de tratamientos inapropiados en pacientes con hemocultivo negativo.

# PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

## 1. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Girón Ortega J, Fernández Guerrero R.; Sánchez-Tembleque C, Montes de Oca M, Guerrero F, Morte E, de Cueto M, Luque P, Suardi L, Palacios Baena Z, Jiménez S, Rodríguez Baño J, Retamar Gentil P.  
Análisis de los factores predictores de mayor mortalidad en una cohorte de pacientes con extracción de hemocultivos. Proyecto NOBACT. Comunicación oral.  
XXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).  
Sevilla, 21 de noviembre al 23 de noviembre de 2019.
- Fernández Guerrero R, Girón Ortega JA, Morte E, Luque P, Sierra J, Sánchez Tembleque C, Montes de Oca M, Guerrero F, de Cueto M, Suardi LR, Palacios Baena ZR, Jiménez Jorge S, Rodríguez Baño J, Retamar Gentil P.  
Características clínicas de los pacientes con hemocultivo negativo como diana de actividades PROA: cohorte NOBACT. Comunicación oral.  
XXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).  
Sevilla, 21 de noviembre al 23 de noviembre de 2019.
- Raquel Fernández Guerrero, José Antonio Girón Ortega, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gómez, Claudio Sanchez Tembleque, Motse Montes de Oca, Francisca María Guerrero-Sánchez, Marina de Cueto Lopez, Lorenzo Roberto Suardi, Zaira Palacios Baena, Silvia Jimenez Jorge, Jesús Rodríguez Baño, Pilar Retamar Gentil.

Adequacy of antibiotic treatment in patients with negative blood cultures:  
identifying a novel target for antimicrobial stewardship (NOBACT study).

Abstract book.

30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Abstract book 2020.

- José Antonio Girón Ortega, Raquel Fernández Guerrero, Claudio Sánchez Tembleque, Montse Montes De Oca, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gómez, Marina De Cueto-López, Lorenzo Roberto Suardi, Francisca Maria Guerrero-Sanchez, Zaira Palacios Baena, Silvia Jiménez-Jorge, Jesús Rodríguez-Baño, Pilar Retamar Gentil.

Characterising the patients with negative blood cultures as a potential target  
for stewardship (NOBACT project): predictors for mortality in patients with  
obtained blood cultures. Póster.

30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Abstract book 2020.

- Jose Antonio Girón Ortega, Raquel Fernandez Guerrero, Claudio Sanchez Tembleque, Montserrat Montes De Oca, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gomez, Marina De Cueto Lopez, Lorenzo Roberto Suardi, Zaira Palacios Baena, Silvia Jiménez-Jorge, Rodríguez-Baño, Pilar Retamar Gentil.

Mortality predictors in patients from whom blood cultures are obtained: the  
NO-BACT project. Póster.

31<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Online. 9-12 Julio 2021.

- Jose Antonio Girón Ortega, Raquel Fernandez Guerrero, Claudio Sanchez Tembleque, Montserrat Montes De Oca, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gomez, Marina De Cueto Lopez, Lorenzo Roberto Suardi, Zaira Palacios Baena, Silvia Jiménez-Jorge, Rodríguez-Baño, Pilar Retamar Gentil.

Predictors of 30-day mortality in patients with negative blood cultures: results from the NO-BACT project. Comunicación oral.

31<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Online. 9-12 Julio 2021.

- Raquel Fernández Guerrero , Jose Antonio Girón Ortega, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gómez , Claudio Sánchez Tembleque, Montserrat Montes De Oca, Marina López De Cueto, Lorenzo Roberto Suardi, Zaira Raquel Palacios Baena, Silvia Jiménez Jorge, Jesús Rodríguez Baño, Pilar Retamar Gentil.

Analysis of predictors for positive blood cultures among patients with blood cultures obtained: a cohort study (NOBACT project). Póster.

31<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Online. 9-12 Julio 2021.

- Raquel Fernández Guerrero , Jose Antonio Girón Ortega, Elena Morte Romea, Pilar Luque Gómez , Claudio Sánchez Tembleque, Montserrat Montes De Oca, Marina López De Cueto, Lorenzo Roberto Suardi, Zaira

Raquel Palacios Baena, Silvia Jiménez Jorge, Jesús Rodríguez Baño, Pilar Retamar Gentil.

Description of patients with negative blood culture: identification of a potential target population for antimicrobial stewardship activities (NOBACT project).

Póster.

31<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Online. 9-12 Julio 2021.

- José Antonio Girón Ortega, Raquel Fernández Guerrero, Elena Morte Romea, Montserrat Montes De Oca Arjona, Miguel Ángel Rico Corral, Marina De Cueto López, Jesús Rodríguez Baño, Pilar Retamar Gentil.

Factores pronósticos implicados en pacientes mayores de 60 años con sospecha de infección y extracción de hemocultivo: proyecto NO-BACT.

Comunicación oral.

42º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)-

37 Congreso Nacional de la SOGAMI. Santiago de Compostela 24-26

Noviembre 2021.

- Raquel Fernández Guerrero, José Antonio Girón Ortega, Elena Morte Romea, Montserrat Montes De Oca Arjona, Marina De Cueto López, Miguel Ángel Rico Corral, Jesús Rodríguez Baño, Pilar Retamar Gentil.

Factores pronosticos en pacientes con sospecha de infeccion de orina y extraccion de hemocultivo: proyecto NO-BACT.

42º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)-  
37 Congreso Nacional de la SOGAMI. Santiago de Compostela 24-26  
Noviembre 2021.

## 2. PUBLICACIONES

---

- Jiménez- Jorge S, Palacios- Baena ZR, Rosso- Fernández CM, Girón-Ortega JA, Rodríguez-Baño J, Retamar P.

Opportunities for antibiotic optimisation and outcome improvement in patients with negative blood cultures: study protocol for a cluster-randomised crossover trial, the NO-BACT study.

British Medical Journal Open 2019; 9:e030062.

DOI:10.1136/ bmjopen-2019-030062.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufmann SHE, Schaible UE. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol.* 2005 Oct;13(10):469–75. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112578/>
2. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin [Internet]. Vol. 56, *Singapore Medical Journal*. Singapore Medical Association; 2015 [2020 Nov 10]. p. 366–7. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26243971/>
3. Organización Mundial de la Salud. VIH/sida [Internet]. 2021 [2022 May 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
4. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. 2021 [2022 May 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. 2020 [2022 May 18]. Available from:  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Bartlett JG. Why infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl 2):S85–92.
7. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz GA, Balk RA.

- Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1989;17(5):389–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651003/>
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Critical Care Medicine.* *Crit Care Med*; 2003 [2020 Sep 26]. p. 1250–6. Available from: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/12682500/>
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/>
10. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study [Internet]. Vol. 26, *Critical Care Medicine.* Lippincott Williams and Wilkins; 1998 [2020 Dec 10]. p. 1793–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824069/>
11. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996 Sep 11;276(10):802–10. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8769590/>
12. 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 Feb 23;315(8):762–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903335/>
  13. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414292/>
  14. Organización Médica Colegial de España. En España se producen 175.000 casos de sepsis al año | Médicos y Pacientes [Internet]. 2019 [2022 May 18]. Available from: <http://www.medicosypacientes.com/articulo/en-espana-se-producen-175000-casos-de-sepsis-al-ano>
  15. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
  16. Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. *J Innate Immun*. 2014;6(3):272–83. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih->

- gov.bvsspa.idm.oclc.org/24525633/
17. Valentine JC, Hall L, Verspoor KM, Worth LJ. The current scope of healthcare-associated infection surveillance activities in hospitalized immunocompromised patients: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 2019 Dec 1;48(6):1768–82. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/31363780/>
  18. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Aug 1;46(8):1536–51. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/32591853/>
  19. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar 1;6(3):223–30. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/29508706/>
  20. Struyf T, Boon HA, Van De Pol AC, Tournoy J, Schuermans A, Verheij TJM, et al. Diagnosing serious infections in older adults presenting to ambulatory care: a systematic review. *Age Ageing.* 2021 Mar 1;50(2):405–14. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/32584974/>
  21. Grupo de Estudio de SIDA-SEIMC. Documento de prevención y

- tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en  
pacientes con infección por VIH [Internet]. 2022 [2022 May 19]. Available  
from: [https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guidas-  
vigentes/](https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guidas-vigentes/)
22. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Langston AA, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20;36(30):3043–54. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30179565/>
23. Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, Randell A, Donnan J, Howse P, et al. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ open diabetes Res care*. 2017 May 1;5(1). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/28761647/>
24. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Dec 1;46(11–12):1029–36. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/28994123/>
25. Vincent JL, 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 - J Am Med Assoc*. 2009 Dec 2;302(21):2323–

9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
26. 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. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/9145732/>
27. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*. 1996;89(7):515–22. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/8759492/>
28. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment\*. *Crit Care Med*. 2012 Jul;40(7):2016–21. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/22584765/>
29. 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 Oct;34(10):2588–95. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/16915117/>
30. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and

- predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):839–45. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/24807083/>
31. Cercenado E, Rafael M, Moreno C, Carlos J, Díaz R, Carlos Rodríguez J, et al. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares [Internet]. 2017 [2022 May 19]. Available from: [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
32. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2016;51(5):529–39.
33. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar 15;56(6):790–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/23223586/>
34. 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. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 1;52(3). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/21208910/>
35. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 4;62(4):e1–50. Available from: <https://pubmed->

- [ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/26679628/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679628/)
36. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010 May 10;14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459716/>
37. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2016 Nov 1;51(5):529–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/27639424/>
38. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jul 1;31(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848775/>
39. 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 Apr 17;348(16):1546–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/>
40. Gubbels S, Nielsen J, Voldstedlund M, Kristensen B, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Utilization of blood cultures in Danish hospitals: a population-based descriptive analysis. *Clin Microbiol Infect*.

- 2015 Apr 1;21(4):344.e13-344.e21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/25658520/>
41. 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.* 2021 Feb 1;27(2):283.e9-283.e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/32470569/>
42. 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.
43. Marwick CA, Guthrie B, Pringle JEC, McLeod SR, Evans JMM, Davey PG. Identifying which septic patients have increased mortality risk using severity scores: a cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2014 Jan 2;14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/24383430/>
44. Panday RSN, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Crit Care.* 2019 May 21;23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/31113475/>
45. Bouza E, Sousa D, Rodríguez-Créixems M, Lechuz JG, Muñoz P. Is the

- volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *J Clin Microbiol.* 2007 Sep;45(9):2765–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/17567782/>
46. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Mar 1;25(3):326–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/29879482/>
47. Panday RSN, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Crit Care.* 2019 May 21;23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31113475/>
48. 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: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):547–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525774/>
49. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA.* 2012 Aug 1;308(5):502–11. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851117/>
50. Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, Kirchner HL, Ofoma UR, Light RB, et al. Culture-Negative Septic Shock Compared With Culture-Positive Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2018 Apr 1;46(4):506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293143/>
51. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013 Sep 12;17(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028771/>
52. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*. 2016;150(6):1251–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1460>
53. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Olmos C, Sarriá C, et al. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Oct;65(10):891–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771081/>
54. Søgaard M, Nørgaard M, Pedersen L, Sørensen HT, Schønheyder HC. Blood culture status and mortality among patients with suspected community-acquired bacteremia: A population-based cohort study. *BMC*

- Infect Dis. 2011;11(1):139. Available from:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/139>
55. 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. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/22360358/>
56. 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. Vol. 45, Critical Care Medicine. 2017. 486–552 p.
57. The Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. Hour-1 Bundle Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock [Internet]. 2019. Available from:  
<https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle.pdf?lang=en-US>
58. Organización Mundial de la Salud (OMS). Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo [Internet]. [2022 Jul 3]. Available from:  
<https://www.who.int/es/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>

59. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* (London, England). 2020 Jan 18;395(10219):200–11. Available from:  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/31954465/>
60. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1629–38. Available from:  
<https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/25776936/>
61. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424713/>
62. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Fallzahlen und sterblichkeitsraten von sepsis-patienten im krankenhaus. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Mar 11;113(10):159–66.  
Available from: [/pmc/articles/PMC4814768/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264814768/)
63. Van Der Poll T, Joost Wiersinga W. Sepsis and Septic Shock. In: Mandell, Douglas y Bennett Principles and Practice of Infectious Diseases Ed Elsevier. Ninth. 2020. p. 990–1008.
64. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia

- and New Zealand, 2000-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(13):1308–16. Available from:  
<https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/24638143/>
65. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303–10. Available from:  
<https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/11445675/>
66. Ou SM, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Chen TJ, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):209–17. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
67. 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. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
68. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):1003–9. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1443968/>
69. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis severe or septic shock: Outcome according to immune status

- 
- and immunodeficiency profile. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1205–13.  
Available from: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/25033349/>
70. Greenberg JA, Hohmann SF, James BD, Shah RC, Hall JB, Kress JP, et al. Hospital volume of immunosuppressed patients with sepsis and sepsis mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Aug 1;15(8):962–9. Available from: </pmc/articles/PMC6322036/?report=abstract>
71. Moreira J. The burden of sepsis in critically ill human immunodeficiency virus-infected patients--a brief review. *Braz J Infect Dis*. 2015 Jan 1;19(1):77–81. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/25022567/>
72. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. In: *Advances in Immunology*. Academic Press Inc.; 2013. p. 51–83.
73. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019 [2020 Oct 5]. p. 2003–17. Available from: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2447/31104070/>
74. Retamar P, López-Prieto MD, 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 Jul 24;13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/23883281/>
75. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman S V., Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/12702548/>
76. Motzkus CA, Luckmann R. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2017 Sep 1;32(8):473–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880006/>
77. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis [Internet]. Vol. 5, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2014 [2020 Oct 5]. p. 4–11. Available from: </pmc/articles/PMC3916382/?report=abstract>
78. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellín, Colombia. *Rev Bras Ter intensiva*. 2019;31(1):47–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970091/>
79. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med*. 2012

- Jul;40(7):2016–21. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584765/>
80. Van Walraven C, Wong J. Independent influence of negative blood cultures and bloodstream infections on in-hospital mortality. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–11. Available from: *BMC Infectious Diseases*
81. Lindvig KP, Nielsen SL, Henriksen DP, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, et al. Mortality and prognostic factors of patients who have blood cultures performed in the emergency department: A cohort study. *Eur J Emerg Med.* 2016;23(3):166–72. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710084/>
82. Brooks D, Smith A, Young D, Fulton R, Booth MG. Mortality in intensive care: The impact of bacteremia and the utility of systemic inflammatory response syndrome. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1291–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.214>
83. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–96. Available from:  
<http://journals.lww.com/00003246-200606000-00001>
84. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jan 1;30(1):381–407. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974411/>

85. Janet A. Hindler, MCLS, MT(ASCP), F(AAM); Patricia J. Simner, PhD D. M39Ed5 | Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data, 5th Edition [Internet]. 2022. [2022 May 24]. Available from:  
<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m39/>
86. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box [Internet]. Vol. 63, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. NIH Public Access; 2016 [2020 Dec 21]. p. 1639–44. Available from: </pmc/articles/PMC6487652/?report=abstract>
87. Schultz L, Lowe TJ, Srinivasan A, Neilson D, Pugliese G. Economic impact of redundant antimicrobial therapy in US hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Oct;35(10):1229–35. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203175/>
88. Machowska A, Lundborg CS. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe [Internet]. Vol. 16, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; 2019 [2020 Dec 21]. Available from: </pmc/articles/PMC6338985/?report=abstract>
89. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America.

- Clin Infect Dis. 2019 May 1;68(10):E83–E75. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895288/>
90. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011 Mar 1;52(5).
91. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118(1):146–55. Available from:  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/10893372/>
92. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? J Emerg Med. 2017 Oct 1;53(4):588–95. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/28916120/>
93. Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson M, Holmbom M, Hällgren A, Berg S, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7). Available from:  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30911928/>
94. 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 Jan;56(1):472–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005999/>
95. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Jan;30(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178010/>
96. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro M V., Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 Dec 15;65(12):1992–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/29020166/>
97. Beović B, Doušak M, Pulcini C, Béraud G, Paño Pardo JR, Sánchez-Fabra D, et al. Young doctors' perspectives on antibiotic use and resistance: a multinational and inter-specialty cross-sectional European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Dec 1;74(12):3611–8. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/31504568/>

98. Connor DM, Binkley S, Fishman NO, Gasink LB, Linkin D, Lautenbach E. Impact of Automatic Orders to Discontinue Vancomycin Therapy on Vancomycin Use in an Antimicrobial Stewardship Program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Nov;28(12):1408–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17994524/>
99. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 2001;29(4 Suppl). Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/11292889/>
100. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship [Internet]. Vol. 44, *Clinical Infectious Diseases.* *Clin Infect Dis*; 2007 [2020 Nov 30]. p. 159–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17173212/>
101. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008 May 21;299(19):2294–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492971/>
102. Kaye KS. Antimicrobial de-escalation strategies in hospitalized patients with pneumonia, intra-abdominal infections, and bacteremia. *J Hosp Med.* 2012 Jan;7(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih->

[gov.bvsspa.idm.oclc.org/23677630/](http://gov.bvsspa.idm.oclc.org/23677630/)

103. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Sep 16;70(4):1219–25. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/25473028/>
104. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1254–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/27455385/>
105. Akhloufi H, Hulscher M, Melles DC, Prins JM, van der Sijs H, Verbon A. Development of operationalized intravenous to oral antibiotic switch criteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Feb 1;72(2):543–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/27999021/>
106. Jiménez-Aguilar P, Romero-Palacios A, De-la-Calle IJ, Martínez-Rubio MC, Girón-González JA, Rodríguez-Baño J. Unsolicited consultation by infectious diseases specialist improves outcomes in patients with bloodstream infection: A prospective cohort study. *J Infect.* 2018 Dec 1;77(6):503–8. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30171877/>
107. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016 Jan 1;72(1):19–

28. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/26453841/>
108. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov 1;57(9):1225–33. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/23929889/>
109. Pérez-Rodríguez MT, Sousa A, López-Cortés LE, Martínez-Lamas L, Val N, Baroja A, et al. Moving beyond unsolicited consultation: additional impact of a structured intervention on mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Apr 1;74(4):1101–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30689894/>
110. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, Merino P, Vena A, Martín-Peña A, et al. Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. *Med Mycol*. 2019 Aug 1;57(6):659–67. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30418567/>
111. Seddon MM, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Rac H, Haggard E, et al. Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of *Clostridioides difficile* Infection Following Enterobacteriaceae Bloodstream

- Infections. Clin Infect Dis. 2019 Jul 18;69(3):414–20. Available from:  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30312362/>
112. Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, Almirante B, Gómez-Zorrilla S, Borrell N, et al. Impact of De-escalation on Prognosis of Patients With Bacteremia due to Enterobacteriaceae: A Post Hoc Analysis From a Multicenter Prospective Cohort. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):956–62. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/30535051/>
113. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy with Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results from the INCREMENT Cohort. Clin Infect Dis. 2017 Nov 15;65(10):1615–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020250/>
114. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. J Infect. 2016 Oct 1;73(4):314–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394401/>
115. Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, Marmuse JP, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. Crit Care. 2016 Apr 7;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052675/>

116. 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: A propensity score-adjusted analysis of a multicenter study. *Crit Care Med*. 2018;46(3):384–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189345/>
117. 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 Nov 4;62(4):409–17. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/26810419/>
118. López-Cortés LE, Rosso-Fernández C, Núñez-Núñez M, Lavín-Alconero L, Bravo-Ferrer J, Barriga Á, et al. Targeted simplification versus antipseudomonal broad-spectrum beta-lactams in patients with bloodstream infections due to Enterobacteriaceae (SIMPLIFY): a study protocol for a multicentre, open-label, phase III randomised, controlled, non-inferiority clinical trial. *BMJ Open*. 2017 Jun 1;7(6). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/28601833/>
119. Møller Gundersen K, Nygaard Jensen J, Bjerrum L, Hansen MP. Short-course vs long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia: A literature review [Internet]. Vol. 124, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019 [2020 Dec 3]. p. 550–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694600/>

120. 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 Sep 13;69(7):1091–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535100/>
121. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2183–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23696620/>
122. Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Nov 1;24(11):1184–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408612/>
123. Al-Hasan MN, Rac H. Transition from intravenous to oral antimicrobial therapy in patients with uncomplicated and complicated bloodstream infections [Internet]. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020 [2020 Dec 2]. p. 299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128289/>
124. Yang SC, Liao KM, Chen CW, Lin WC. Positive blood culture is not associated with increased mortality in patients with sepsis-induced acute

- respiratory distress syndrome. *Respirology*. 2013;18(8):1210–6.
125. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb 1;72(2):547–53. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798219/>
126. Mathieu C, Pastene B, Cassir N, Martin-Loeches I, Leone M. Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Feb 1;17(2):79–88. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570361/>
127. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, Jokela JA, Andrews R, Qaseem A, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021 Jun 1;174(6):822–7. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819054/>
128. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report [Internet]. 2022. Available from: [file:///Users/GIRON/Downloads/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](file:///Users/GIRON/Downloads/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf)
129. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PMM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic

- bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*.  
2008 May;63(5):415–22. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234905/>
130. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al.  
Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia.  
An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society  
and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*.  
2019 Oct 1;200(7):E45–67. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573350/>
131. Dinh A, Davido B, Etienne M, Bouchand F, Raynaud-Lambinet A,  
Aslangul-Castier E, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for  
acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin  
Microbiol Infect Dis*. 2017 Aug 1;36(8):1443–8. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283830/>
132. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind,  
randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days  
with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of  
complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*.  
2008 Jan;71(1):17–22. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242357/>
133. Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al.  
A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin

- 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007 Nov;23(11):2637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17880755/>
134. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2014; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/59/2/e10/2895845>
135. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cellulitis and erysipelas. [Internet]. Guideline. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng141/resources/cellulitis-and-erysipelas-antimicrobial-prescribing-pdf-66141774778309>
136. Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, Branger J, Brinkman K, Hoepelman AIM, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020 May 1;26(5):606–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618678/>
137. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1;39(9):1267–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494903/>

138. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Complicat Intra-abdominal Infect Guidel • CID*. 2010;2010:133–64. Available from: <http://www.journals.uchicago>
139. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [2020 Dec 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025194/>
140. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498–505.
141. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited [Internet]. Vol. 15, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2017 [2020 Dec 16]. Available from: </pmc/articles/PMC5259962/?report=abstract>
142. Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients with Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized

- Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2020 Jun 2;323(21):2160–9.  
Available from: [/pmc/articles/PMC7267846/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930717/)
143. Petel D, Winters N, Gore GC, Papenburg J, Beltempo M, Lacroix J, et al.  
Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: A systematic review and  
meta-analysis. BMJ Open. 2018 Dec 1;8(12).
144. Jorge SJ, Palacios- ZR, Rodriguez- J, Rosso- CM, Girón- JA.  
Opportunities for antibiotic optimisation and outcome improvement in  
patients with negative blood cultures : randomised study protocol for a  
cluster- - crossover trial , the NO- - BACT study. 2019;1–8.
145. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019 Apr  
1;13(Suppl 1):S31–4. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930717/>
146. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions  
for nosocomial infections, 1988. AJIC Am J Infect Control.  
1988;16(3):128–40. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2841893/>
147. 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 Nov 19;137(10):791–7. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435215/>

148. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111–30. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/17288909/>
149. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Clinical Laboratory Standard Institute Guideline 2019 [Internet]. [2022 May 31]. Available from: <https://clsi.org/>
150. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Mar 11;113(10):159–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010950/>
151. Li Y, Guo J, Yang H, Li H, Shen Y, Zhang D. Comparison of culture-negative and culture-positive sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964934/>

# ANEXOS

**Material suplementario S1. Checklist of items according to STROBE document**

	<b>Recommendation</b>	<b>Assessment in article</b>
<b>Title and abstract</b>	a) Indicate the study design with a commonly used term in the title or abstract b) Provide an informative and balanced summary in the abstract of what was done and what was found	a) Study design specified in title and abstract b) Balanced summary included in the abstract
<b>Background/ rationale</b>	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	The scientific background and rationale are included in the introduction
<b>Objectives</b>	State specific objectives, including any pre-specified hypotheses	Pre-specified hypothesis and objectives are stated in Methods
<b>Study design</b>	Present key elements of study design early in the paper	Study design described in the first part of Methods
<b>Setting</b>	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Described in Methods
<b>Participants</b>	(a) Give the eligibility criteria and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	a) Described in Methods b) This is not a matched study
<b>Variables</b>	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Defined in Methods
<b>Data sources/ measurement</b>	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Specified in Methods. The same methods for data collection were used in groups.
<b>Bias</b>	Describe any efforts to address potential sources of bias	Selection bias: inclusion of consecutive cases. Information bias: use of standard, well-defined, easy-to-collect variables (piloted). Use of soft and hard outcome variables.
<b>Study size</b>	Explain how the study size was arrived at	Explained in Methods
<b>Quantitative</b>	Explain how quantitative variables	Quantitative variables were

<b>variables</b>	were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why.	handled as such. The groups were explained in Methods.
<b>Statistical methods</b>	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	a) Included in Methods b) Included in Methods c) Included in Methods d) Patients with missing data were excluded. No patient was lost to follow-up e) Included in methods
<b>Participants</b>	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, (b) Give reasons for non-participation at each stage. (c) Consider use of a flow diagram	a) Included in results b) Included in results c) No flow diagram used.
<b>Descriptive data</b>	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	a) Included in results b) Included in results c) Included in results
<b>Outcome data</b>	Report numbers of outcome events or summary measures over time	Included in results
<b>Main results</b>	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	a), b), c) Included in results
<b>Other analyses</b>	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Included in Results

<b>Key results</b>	Summarize key results with reference to study objectives	Specified in Abstract and Discussion
<b>Limitations</b>	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Included in Discussion
<b>Interpretation</b>	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Included in Discussion
<b>Generalizability</b>	Discuss the generalizability (external validity) of the study results	Included in Discussion
<b>Funding</b>	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Included

## Material suplementario S2. Participantes y Hospital de procedencia

<b>Nombre</b>	<b>Primer Apellido</b>	<b>Segundo Apellido</b>	<b>Rol</b>	<b>Hospital de procedencia</b>
PILAR	RETAMAR	GENTIL	Investigadora principal	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
MARINA DE	CUETO	LOPEZ	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
MARGARITA	BELTRAN	GARCIA	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
ZAIRA RAQUEL	PALACIOS	BAENA	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
MARIA LUISA	CANTON	BULNES	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
FRANCISCA MARIA	GUERRERO	SANCHEZ	Colaborador	Hospital Puerta del Mar, Cádiz
MONTSERRAT	MONTES DE OCA	ARJONA	Colaborador	Hospital Puerta del Mar, Cádiz
JOSE ANTONIO	GIRON	ORTEGA	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
RAQUEL	FERNANDEZ	GUERRERO	Colaborador	Hospital Virgen Macarena, Sevilla
SILVIA	JIMÉNEZ	JORGE	Colaborador	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
MARIA ANGELES	ALLENDE	BANDRES	Colaborador	Hospital Puerta del Mar, Cádiz
FRANCISCO JOSE	RUIZ	RUIZ	Colaborador	Hospital Lozano-Blesa, Zaragoza
PILAR	LUQUE	GOMEZ	Colaborador	Hospital Lozano-Blesa, Zaragoza
ELENA	MORTE	ROMEA	Colaborador	Hospital Lozano-Blesa, Zaragoza

---

**Material suplementario S3. Cuaderno de recogida de datos proyecto nobact  
versión 1.0.a (primera fase: estudio de cohortes).**

**DIA 0: DÍA EXTRACCIÓN HEMOCULTIVO**

Información demográfica

**Fecha de ingreso:** DD/MM/AAA

**Fecha de extracción hemocultivo:** DD/MM/AAA

**Resultado de hemocultivo:** POSITIVO/NEGATIVO

**Fecha de nacimiento:**                      **Edad:**

**Sexo:** Hombre/Mujer

**Tipo de adquisición:**

- Nosocomial:** adquisición a partir de 48 horas del ingreso o <10 días tras alta hospitalaria.
- Relacionada con cuidado sanitario:**
  - 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
  - Hospitalización domiciliaria con tratamiento IV: No/Sí
  - Cirugía o intervención en mes previo: No/Sí
  - Cura de herida ambulatoria: No/Sí
  - Quimioterapia o radioterapia 30 días antes: No/Sí
  - Residencia en centro sociosanitario (residencia de ancianos, etc): No/Sí
  - Residencia en centro geriátricos de larga estancia: No/si
  - Ingreso de más de 48h en hospitales de agudos en los últimos 90 días: No/Sí
  - Otros:\_\_\_\_\_

- Comunitaria:** aquellas sospechas de infección que no cumplan los criterios previos.

**Tipo de servicio de extracción de hemocultivo:**

- Urgencias
- Médico
- Quirúrgico
- UCI

**Servicio concreto:**

- |                                        |                                        |                                            |
|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| <input type="radio"/> Cirugía de tórax | <input type="radio"/> Ginecología      | <input type="radio"/> Otorrinolaringología |
| <input type="radio"/> Cardiología      | <input type="radio"/> Hematología      | <input type="radio"/> Reumatología         |
| <input type="radio"/> Cirugía CV       | <input type="radio"/> Medicina interna | <input type="radio"/> Traumatología        |
| <input type="radio"/> Cirugía general  | <input type="radio"/> Nefrología       | <input type="radio"/> UCI                  |
| <input type="radio"/> Cirugía plástica | <input type="radio"/> Neumología       | <input type="radio"/> Urgencias            |
| <input type="radio"/> Cirugía maxilof. | <input type="radio"/> Neurocirugía     | <input type="radio"/> Urología             |
| <input type="radio"/> Dermatología     | <input type="radio"/> Neurología       | <input type="radio"/> Otro (especificar):  |
| <input type="radio"/> Digestivo        | <input type="radio"/> Oftalmología     |                                            |
| <input type="radio"/> Endocrinología   | <input type="radio"/> Oncología        |                                            |

**Factores de riesgo:**

- NO
- SI
- Uso previo de antibióticos en los tres meses previos: (más de 5 días): no/si
- Antibiótico utilizado (especificar):

Antimicrobiano 1: \_\_\_\_\_

Antimicrobiano 2: \_\_\_\_\_

Antimicrobiano 3: \_\_\_\_\_

Antimicrobiano 4: \_\_\_\_\_

- Relacionada con los cuidados sanitarios (Ver tipo adquisición): no/si

- 
- Procedencia desde otro hospital no/si
  - Dispositivos externos: no/si, especificar:
  

<input type="checkbox"/> C. venoso periférico (<24h):No/Sí	<input type="checkbox"/> Prótesis biliar: No/Sí
<input type="checkbox"/> C. venoso central: No/Sí	<input type="checkbox"/> Material de osteosíntesis: No/Sí
<input type="checkbox"/> C. PICC: No/Sí	<input type="checkbox"/> Catéter doble J: No/Sí
<input type="checkbox"/> Marcapasos/DAI: No/Sí	<input type="checkbox"/> Nefrostomía: No/Sí
<input type="checkbox"/> Prótesis vascular: No/Sí	<input type="checkbox"/> Derivación ventricular: No/Sí
<input type="checkbox"/> Prótesis valvular: No/Sí	<input type="checkbox"/> Endoscopia digestiva alta: No/Si
<input type="checkbox"/> Prótesis articular: No/Sí	<input type="checkbox"/> Endoscopia digestiva baja: No/Si
<input type="checkbox"/> Sonda urinaria: No/Si	<input type="checkbox"/> CPRE: NO/Si
<input type="checkbox"/> Sonda nasogástrica: No/Si	<input type="checkbox"/> Otros, _____ especificar:
<input type="checkbox"/> PEG: No/Si	

### Situación clínica basal

#### Enfermedad de base:

- NINGUNA
- Ins. cardíaca/Cardiopatía isquémica: si/no
- Enfermedad vascular periférica: si/no
- Enfermedad cerebrovascular: si/no
- Demencia: si/no
- Enfermedad pulmonar crónica: si/no
- Diabetes: si/no
- Enfermedad renal crónica (diálisis): si/no

- o Cáncer: si/no

**Valor de índice Charlson total (automático):**

**Inmunodepresión (si/no): indicar**

- o Neoplasia hematológica: si/no
- o Neoplasia sólida activa: si/no
- o Tratamiento inmunoterápico/inmunosupresor activo: si/no
- o Tratamiento corticoideo (>20 mg de prednisona/día/2 semanas consecutivas): si/no
- o VIH: si/no
- o Lupus eritematoso sistémico: si/no

**Presentación clínica**

**Valor de Score de Pitt (automático)**

- o Fiebre (T<sup>a</sup> corporal)
- o  $\leq 35^{\circ}\text{C}$  ó  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  2 puntos
- o 35.1-36 ó 39-39.9 1 punto
- o 36.1-38.9 0 puntos
  
- o 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 (2 puntos)
- o Ventilación mecánica: No/Sí 2 puntos
- o Fallo cardiaco (Insuficiencia cardiaca/EAP): No/Sí 4 puntos
- o Estado mental:
- o Alerta 0 puntos
- o Desorientado 1 punto
- o Estuporoso 2 puntos
- o Comatoso 4 puntos

**Gravedad SRIS**

- No sepsis
- Sepsis
- Sepsis grave
- Shock séptico

**Valor del Quick SOFA (automático):**

- Alteración del nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$ ): si/no
- Tensión arterial sistólica  $\leq 100$ mmHg: si/no
- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$ rpm: si/no

**Función renal:** si/no/NA \_\_\_\_\_ creatinina mg/dl

**PCR (mg/l):** si/no/NA \_\_\_\_\_

**Procalcitonina:** si/no/NA \_\_\_\_\_

**Foco infeccioso:**

- Desconocido
- Urinario
- Abdominal (biliar)
- Abdominal (no biliar)
- Respiratorio vías altas
- Respiratorio (neumonía)
- Endocarditis
- Piel y partes blandas
- Osteoarticular
- Sistema Nervioso Central
- Catéter

Otro, especificar: \_\_\_\_\_

**Medidas terapéuticas**

Tratamiento antibiótico empleado previo (48 horas) a extracción de hemocultivo y activo en la extracción: No/Si Especificar

Antimicrobiano 1: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 2: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 3: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Tratamiento antibiótico empírico empleado posterior a extracción de hemocultivo:

No

Si

Si (igual que el anterior)

Antimicrobiano 1: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 2: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 3: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Control de foco: si/no/no necesario. Especificar:

Retirada/recambio de dispositivo Fecha:\_\_\_\_\_

Drenaje o desbridamiento Fecha:\_\_\_\_\_

Control RX posterior: si/no Fecha:\_\_\_\_\_ Favorable: si/no

Otros:\_\_\_\_\_ Fecha:\_\_\_\_\_

Medidas de soporte hemodinámico:

Tratamiento con fluidoterapia intensiva: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Tratamiento con aminos: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Oxigenoterapia: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Ventilación mecánica no invasiva: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Ventilación mecánica invasiva: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Transfusión hematíes: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Terapia reemplazo renal: si/no/no necesaria Fecha:\_\_\_\_\_

Otro (especificar):\_\_\_\_\_

## EVALUACIÓN DÍA 2

### Situación clínica

¿Ha fallecido antes de esta visita? Si/no Fecha:\_\_\_\_\_

### Gravedad SRIS

- No sepsis
- Sepsis
- Sepsis grave
- Shock séptico

### Valor del Quick SOFA :

- Alteración del nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$ ): si/no...
- Tensión arterial sistólica  $\leq 100$ mmHg
- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$ rpm

**Función renal (creatinina mg/dl)** NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_

**PCR (mg/l):** NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_

**Procalcitonina (ng/ml):** NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_

### Diagnóstico microbiológico y resultados

**Resultado de hemocultivo:** POSITIVO/NEGATIVO

### Resultado de cultivo positivo :

- |                                                      |                                                   |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> <i>Achromobacter spp</i>       | <input type="radio"/> <i>Burkholderia Cepacia</i> |
| <input type="radio"/> <i>Acinetobacter baumannii</i> | <input type="radio"/> <i>Candida albicans</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Bacterioides fragilis</i>   | <input type="radio"/> <i>Candida glabrata</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Bacillus species</i>        | <input type="radio"/> <i>Candida krusei</i>       |

- 
- |                                                         |                                                         |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> <i>Candida parapsilosis</i>       | <input type="radio"/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Citrobacter spp</i>            | <input type="radio"/> <i>Peptostreptococcus spp.</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Enterobacter spp</i>           | <input type="radio"/> <i>Proteus Mirabilis</i>          |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecalis</i>      | <input type="radio"/> <i>Proteus vulgaris</i>           |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecium</i>       | <input type="radio"/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Escherichia Coli</i>           | <input type="radio"/> <i>Serratia Marcesens</i>         |
| <input type="radio"/> <i>Haemophilus Influenzae</i>     | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus aureus</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella oxytoca</i>         | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | <input type="radio"/> <i>Stenotrophomona Maltophila</i> |
| <input type="radio"/> <i>Legionella pneumophila</i>     | <input type="radio"/> <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <input type="radio"/> <i>Moraxella catarrhalis</i>      | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <input type="radio"/> <i>Morganella morgani</i>         | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pyogenes</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> |                                                         |

**Otros microorganismos:**

**Resistencias antimicrobianas no intrínsecas (texto libre):** \_\_\_\_\_

**Toma de muestras previo al inicio de tratamiento antibiótico diferentes de hemocultivo:**  
**si/no/na**

**Tipo de muestra obtenida:**

- |                                                     |                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <input type="radio"/> Orina                         | <input type="radio"/> Músculo/Partes blandas. |
| <input type="radio"/> Heces                         | <input type="radio"/> Absceso                 |
| <input type="radio"/> LCR                           | <input type="radio"/> Líquido ascítico        |
| <input type="radio"/> Herida                        | <input type="radio"/> Líquido pleural         |
| <input type="radio"/> Esputo/Lavado bronco alveolar | <input type="radio"/> Punta de catéter        |
| <input type="radio"/> Exudado faríngeo              | <input type="radio"/> Otro: _____             |
| <input type="radio"/> Articular                     |                                               |

**Cultivo de otras muestras biológicas:**

- Negativo
- Positivo (especificar)
- N/A

**Resultado de cultivo positivo :**

- |                                                      |                                                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> <i>Achromobacter spp</i>       | <input type="radio"/> <i>Moraxella catarrhalis</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Acinetobacter baumannii</i> | <input type="radio"/> <i>Morganella morganii</i>         |
| <input type="radio"/> <i>Bacterioides fragilis</i>   | <input type="radio"/> <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>  |
| <input type="radio"/> <i>Bacillus species</i>        | <input type="radio"/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Burkholderia Cepacia</i>    | <input type="radio"/> <i>Peptostreptococcus spp.</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Candida albicans</i>        | <input type="radio"/> <i>Proteus Mirabilis</i>           |
| <input type="radio"/> <i>Candida glabrata</i>        | <input type="radio"/> <i>Proteus vulgaris</i>            |
| <input type="radio"/> <i>Candida krusei</i>          | <input type="radio"/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Candida parapsilosis</i>    | <input type="radio"/> <i>Serratia Marcesens</i>          |
| <input type="radio"/> <i>Citrobacter spp</i>         | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus aureus</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Enterobacter spp</i>        | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus epidermidis</i>  |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecalis</i>   | <input type="radio"/> <i>Stenotrophomona Maltophilia</i> |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecium</i>    | <input type="radio"/> <i>Streptococcus agalactiae</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Escherichia Coli</i>        | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Haemophilus Influenzae</i>  | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pyogenes</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella oxytoca</i>      |                                                          |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | Otros microorganismos:                                   |
| <input type="radio"/> <i>Legionella pneumophila</i>  |                                                          |

**Resistencias antimicrobianas no intrínsecas** (texto libre): \_\_\_\_\_

¿Tercera muestra concomitante? Texto libre

**Adecuación del tratamiento**

---

Tratamiento dirigido (tras conocer aislado): No/SI

Antimicrobiano 1: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 2: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 3: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 4: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

**Tratamiento globalmente adecuado** (todos los parámetros de la prescripción: cobertura, vía, dosis y duración cuando ésta sea evaluable, son considerados en base a guías locales): si/no

- Indicación inadecuada de AB
- ¿Es necesario? Si/no.
- En caso de innecesario:
  - ¿se ha suspendido el ATB? Si/no Fecha\_\_\_\_\_
- Inadecuación de cobertura
  - ¿Es adecuada en base a foco sospechado?
  - ¿Exceso de cobertura? Si/no
  - ¿Defecto de cobertura? Si/no
  - Si la cobertura es adecuada: ¿puede desescalarsse? Si/no
  - Si se ha desescalado: fecha.
- Vía adecuada (SI/NO).
  - Si la respuesta es Si: ¿se puede pasar a vía oral? Si/no
- Dosis inadecuada SI/NO
- Duración adecuada Si/no
- Intervención por PROA: No/si
- Interconsulta a E. Infecciosas: No/Si

**Tipo servicio de ingreso**

**Tipo de servicio donde se encuentra el paciente:**

- Médico

- 
- Quirúrgico
  - UCI
  - Urgencias

Especificar:\_\_\_\_\_

### **EVALUACIÓN EN DÍA 5-7:**

#### **Situación clínica**

**¿Ha fallecido antes de esta visita?** Si/no Fecha:\_\_\_\_\_

#### **Gravedad SRIS**

- No sepsis
- Sepsis
- Sepsis grave
- Shock séptico

#### **Valor del Quick SOFA :**

- Alteración del nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$ ): si/no...
- Tensión arterial sistólica  $\leq 100$ mmHg
- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$ rpm

**Función renal (creatinina mg/dl) NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_**

**PCR (mg/l): NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_**

**Procalcitonina (ng/ml): NA/No/si (especificar)\_\_\_\_\_**

#### **Diagnóstico microbiológico y resultados**

**Resultado de hemocultivo: POSITIVO/NEGATIVO**

**Resultado de cultivo positivo :**

- Achromobacter spp*
- Acinetobacter baumannii*

- 
- |                                                     |                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> <i>Bacterioides fragilis</i>  | <input type="radio"/> <i>Moraxella catarrhalis</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Bacillus species</i>       | <input type="radio"/> <i>Morganella morganii</i>        |
| <input type="radio"/> <i>Burkholderia Cepacia</i>   | <input type="radio"/> <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> |
| <input type="radio"/> <i>Candida albicans</i>       | <input type="radio"/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Candida glabrata</i>       | <input type="radio"/> <i>Peptostreptococcus spp.</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Candida krusei</i>         | <input type="radio"/> <i>Proteus Mirabilis</i>          |
| <input type="radio"/> <i>Candida parapsilosis</i>   | <input type="radio"/> <i>Proteus vulgaris</i>           |
| <input type="radio"/> <i>Citrobacter spp</i>        | <input type="radio"/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Enterobacter spp</i>       | <input type="radio"/> <i>Serratia Marcesens</i>         |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecalis</i>  | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus aureus</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecium</i>   | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <input type="radio"/> <i>Escherichia Coli</i>       | <input type="radio"/> <i>Stenotrophomona Maltophila</i> |
| <input type="radio"/> <i>Haemophilus Influenzae</i> | <input type="radio"/> <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella oxytoca</i>     | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pyogenes</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Legionella pneumophila</i> |                                                         |

**Otros microorganismos:**

Resistencias antimicrobianas no intrínsecas (texto libre): \_\_\_\_\_

**Toma de muestras previo al inicio de tratamiento antibiótico diferentes de hemocultivo:**  
si/no/na

Tipo de muestra obtenida:

- |                                                     |                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <input type="radio"/> Orina                         | <input type="radio"/> Articular               |
| <input type="radio"/> Heces                         | <input type="radio"/> Músculo/Partes blandas. |
| <input type="radio"/> LCR                           | <input type="radio"/> Absceso                 |
| <input type="radio"/> Herida                        | <input type="radio"/> Líquido ascítico        |
| <input type="radio"/> Esputo/Lavado bronco alveolar | <input type="radio"/> Líquido pleural         |
| <input type="radio"/> Exudado faríngeo              | <input type="radio"/> Punta de catéter        |
|                                                     | <input type="radio"/> Otro: _____             |

---

**Cultivo de otras muestras biológicas:**

- Negativo
- Positivo (especificar)
- N/A

**Resultado de cultivo positivo:**

- |                                                      |                                                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> <i>Achromobacter spp</i>       | <input type="radio"/> <i>Legionella pneumophila</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Acinetobacter baumannii</i> | <input type="radio"/> <i>Moraxella catarrhalis</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Bacterioides fragilis</i>   | <input type="radio"/> <i>Morganella morganii</i>         |
| <input type="radio"/> <i>Bacillus species</i>        | <input type="radio"/> <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>  |
| <input type="radio"/> <i>Burkholderia Cepacia</i>    | <input type="radio"/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Candida albicans</i>        | <input type="radio"/> <i>Peptostreptococcus spp.</i>     |
| <input type="radio"/> <i>Candida glabrata</i>        | <input type="radio"/> <i>Proteus Mirabilis</i>           |
| <input type="radio"/> <i>Candida krusei</i>          | <input type="radio"/> <i>Proteus vulgaris</i>            |
| <input type="radio"/> <i>Candida parapsilosis</i>    | <input type="radio"/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Citrobacter spp</i>         | <input type="radio"/> <i>Serratia Marcesens</i>          |
| <input type="radio"/> <i>Enterobacter spp</i>        | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus aureus</i>       |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecalis</i>   | <input type="radio"/> <i>Staphylococcus epidermidis</i>  |
| <input type="radio"/> <i>Enterococcus faecium</i>    | <input type="radio"/> <i>Stenotrophomona Maltophilia</i> |
| <input type="radio"/> <i>Escherichia Coli</i>        | <input type="radio"/> <i>Streptococcus agalactiae</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Haemophilus Influenzae</i>  | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>    |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella oxytoca</i>      | <input type="radio"/> <i>Streptococcus pyogenes</i>      |
| <input type="radio"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>   |                                                          |

**Otros microorganismos:**

**Resistencias antimicrobianas no intrínsecas (texto libre):** \_\_\_\_\_

¿Tercera muestra concomitante? Texto libre

**Adecuación del tratamiento**

**Tratamiento dirigido** (tras conocer aislado): No/SI

Antimicrobiano 1: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 2: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 3: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

Antimicrobiano 4: \_\_\_\_\_ Vía: oral/IM/IV Intervalo dosis: x/xhoras  
Inicio:\_\_\_ Fin:\_\_\_\_\_

**Tratamiento globalmente adecuado** (todos los parámetros de la prescripción: cobertura, vía, dosis y duración cuando ésta sea evaluable, son considerados en base a guías locales): si/no

- Indicación inadecuada de AB
- ¿Es necesario? Si/no.
- En caso de innecesario:
  - ¿se ha suspendido el ATB? Si/no Fecha\_\_\_\_\_
- Inadecuación de cobertura
  - ¿Es adecuada en base a foco sospechado?
  - ¿Exceso de cobertura? Si/no
  - ¿Defecto de cobertura? Si/no
  - Si la cobertura es adecuada: ¿puede desescalarse? Si/no
    - Si se ha desescalado: fecha:\_\_\_\_\_
- Vía adecuada (SI/NO).
  - Si la respuesta es Si: ¿se puede pasar a vía oral? Si/no
- Dosis inadecuada SI/NO
- Duración adecuada Si/no
- Intervención por PROA: No/si
- Interconsulta a E. Infecciosas: No/Si

**VARIABLES PRONÓSTICAS DE SEGUIMIENTO:**

**Mortalidad a los 30 días de extracción de hemocultivo:** si/no.

**Fecha de exitus:** \_\_\_\_\_

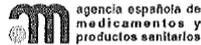
**Causa de muerte** (texto libre): \_\_\_\_\_

**Fecha de ingreso:** \_\_\_\_\_

**Fecha de alta:** \_\_\_\_\_

**Días de estancia hospitalaria:** \_\_\_\_\_

## Material suplementario S4. Aprobación de Agencia Española de Medicamento y Comités de Ética locales.



DIRECCION DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> CLARA MARÍA ROSSO FERNÁNDEZ  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EECC  
HOSPITAL UNIV. VIRGEN DEL ROCIO  
PABELLON DE GOBIERNO. PLANTA -1  
AVDA. MANUEL SIUROT, S/N  
41013 – SEVILLA.

Fecha: 30 de julio de 2018

**REFERENCIA:** PROYECTO NO-BACT

**ASUNTO:** RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS

Adjunto se remite la resolución sobre el estudio posautorización titulado “Oportunidades para la optimización del tratamiento antibiótico y pronóstico en paciente con hemocultivo negativo (Proyecto NO-BACT)”, con código FIS-ANT-2018-01.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS -según proceda- de las modificaciones relevantes a la documentación del estudio, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves, finalización del estudio y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



S 201801700001948

31/07/2018 10:15:10

El acuse de este registro se ha almacenado en el  
ASCBS (<https://sede.msssi.gob.es>)

CSV: H98FN-U3M4G-X4P6G-BDF3X



CORREO ELECTRÓNICO



DIRECCION DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

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

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- **AUTORIZAR** estudio financiado con fondos públicos titulado "Oportunidades para la optimización del tratamiento antibiótico y pronóstico en paciente con hemocultivo negativo (Proyecto NO-BACT)", con código FIS-ANT-2018-01

- **PROTOCOLO:** Versión 1.0 de 26 de febrero de 2018.
- Exención de HIP y CI en dictamen emitido por parte de CEIm provincial de Sevilla con fecha: 10 de mayo de 2018.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

María Jesús Lamas Díaz

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



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

**CEIm Provincial de Sevilla**

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos Provincial de Sevilla

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIm Provincial de Sevilla en su reunión del día 26/04/2018, acta 05/2018 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio EPA-AS:

**Título:** Oportunidades para la optimización del tratamiento antibiótico y pronóstico en paciente con hemocultivo negativo (Proyecto NO-BACT).

**Código Promotor:** No-Bact **Código Interno:** 2018/119

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

**Versión Protocolo Evaluada:** 1.0 de 26 de febrero de 2018

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** Aprobada la exención de HIP-CI

1º. Considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

2º. Este CEI actuando como comité evaluador, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

- **Dra. Pilar Retamar Gentil** (Hospital Universitario Virgen Macarena) *UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología*

Y HACE CONSTAR QUE:

- En la reunión celebrada el 26/04/2018, acta 05/2018, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para la decisión del citado CEI sea válida.
- El CEI, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
- La composición actual del CEI es la siguiente:

CEIm Provincial de Sevilla

Página 1 de 2

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España  
Tel. 600 162 458 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

FIRMADO POR	VICTOR MANUEL SANCHEZ MARGALET	10/05/2018 09:54:10	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UUM32713TQ45BZJ9/VLfjaF4wAPLrB	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



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

**CEIm Provincial de Sevilla**

Presidente	Dr. Víctor Sánchez Margalet (Bioquímica Clínica), H.U. Virgen Macarena
Vicepresidente	Dra. M <sup>º</sup> Dolores Jiménez Hernández (Neurología), H.U. Virgen del Rocío
Secretario Técnico	D. Carlos García Pérez (Lcdo. Administración y Dirección de Empresa), Fund. Publ. Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)
Vocales	Dr. José Sala Turrens (Documentación Clínica), H.U. Virgen Macarena
	D. Luis López Rodríguez (Supervisor de Investigación y Gestión del Conocimiento), H.U. Virgen del Rocío
	D. Francisco Javier Bautista Paloma (Farmacia Hospitalaria), H.U. Virgen del Rocío
	D. Juan Manuel García González (Ldo. Derecho), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Enrique Calderón Sandubete (Medicina Interna), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Antonio Pérez Pérez (Bioquímica Clínica), H.U. Virgen Macarena
	Dr. Enrique de Álava Casado (Anatomía Patológica), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Juan Carlos Gómez Rosado (Cirugía General y Aparato Digestivo), H.U. Virgen Macarena
	Dra. Clara M. Rosso Fernández (Farmacología Clínica), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Juan Ramón Lacalle Remigio (Epidemiología), Universidad de Sevilla
	Dr. Ramón Morillo Verdugo (Farmacia Hospitalaria), H.U. Valme
	Dra. Amelia López-Ladrón García-Borbolla (Oncología Médica), H.U. Valme
	D. Alfonso Carnerero Parra (Miembro Lego. Ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica)

Lo que firmo en Sevilla, a 10 de mayo de 2018

Fdo:

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEIm Provincial de Sevilla

CEIm Provincial de Sevilla

Página 2 de 2

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2<sup>º</sup> planta Sevilla 41071 Sevilla España

Tel. 600 162 458 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

FIRMADO POR	VICTOR MANUEL SANCHEZ MARGALET	10/05/2018 09:54:10	PÁGINA 2/2
VERIFICACIÓN	UUM32713TQ45BZJ9/VLfjaF4wAPLRB	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

