

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO PRONÓSTICO DE UNA
COHORTE DE BACTERIEMIAS EN
FUNCIÓN DE SU ADQUISICIÓN:
MORBILIDAD, MORTALIDAD Y
FACTORES ASOCIADOS**

Departamento de Medicina

Director: ***Dr. Jesús Rodríguez Baño***

Pilar Retamar Gentil

*A Javier,
y a mis padres, Juan y Pilar.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias....

...a Javier, por tantas cosas; a mi hija, por perdonar mi descuido; a mis padres, Juan y Pilar; mis hermanos y a mis suegros, Celia y Berros, por el tiempo regalado.

...a Jesús, por su entusiasmo, su disponibilidad infinita, su confianza.

...a mis amigos, compañeros y maestros de Medicina Interna, Jorge, Marta, Elena, Quique, Javier, Alfonso, Jose María, y a todos los demás, por apoyarme siempre, por enseñarme a acercarme a los enfermos.

...a M^a del Mar Portillo, por haberme acogido y acompañado en los inicios.

...a la Unidad de Enfermedades Infecciosas, a Miguel Ángel, Juan, M^a José, Ángel, M^aDolores, M^a del Mar, Dori, Loles, y a todos los que me habéis enseñado y ayudado durante estos años.

...a toda el Servicio de Microbiología, a Álvaro Pascual y Marina de Cueto.

...a todos los compañeros que han participado en la inclusión de casos: Marta Herrero y Verónica González-Galán (H. Virgen del Rocío, Sevilla), Juan Corzo y Carmen Flórez-Alia (H. Valme, Sevilla), Salvador Pérez-Cortés y Juan Carlos Alado (H. de Jerez, Jerez de la Fra.), Manuel Torres y Blanca Becerril (H. Punta Europa, Algeciras), Ascención Arroyo e Inmaculada Carazo (C.H. de Jaén, Jaén), M^aÁngeles Martínez y Jose A. Pérez (H. San Cecilio, Granada), Raquel Moya y Federico Acosta (H. Antequera, Antequera), Ángel Muñoz y M^aJeús Pérez-Santos (H. de Ronda, Ronda), Clara Nátera y y Fernando Rodríguez (H. Reina Sofía, Córdoba), Enrique Nuño y M^a Victoria García (H. V. de la Victoria, Málaga), Francisco Téllez y Antonio Sánchez (H. de La Línea, La Línea de la Concepción), Alfonso del Arco y Fernando Fernández (H. Costa del sol, Marbella), Laura León y

Petra Navas (H. Torrecárdenas, Almería) y andrés Martín y Ana García-Tapia (H. Puerta del Mar, Cádiz) y SAEI-SAMPAC.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 5**ÍNDICE 9****ABREVIATURAS 15****INTRODUCCIÓN 19**

1. BACTERIEMIA	20
1.1 CONCEPTO	20
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA	22
1.2.1 Incidencia de las bacteriemias	22
1.2.2 Epidemiología según la etiología	22
1.2.3 Epidemiología y clasificación de las bacteriemias según su tipo de adquisición	26
1.2.4 Epidemiología de la bacteriemia según el tipo de hospital	33
1.2.5 Epidemiología de la bacteriemia según los factores predisponentes del huésped	34
1.3 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA	37
1.4 CLÍNICA	39
1.4.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico	39
2. PRONÓSTICO DE LAS BACTERIEMIAS	42
2.1 TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA	43
2.1.1 Conceptos referidos al tratamiento antimicrobiano	43
2.1.2 Tratamiento empírico de la bacteriemia	44
2.1.3 Tratamiento dirigido	50
2.1.4 Tratamiento de soporte del paciente con sepsis grave o shock séptico	53
2.1.5 Tratamiento apropiado: impacto en el pronóstico de la bacteriemia	54
2.2 ETIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA E IMPACTO EN EL PRONÓSTICO	58
2.3 RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS	64
2.3.1 Concepto y clasificación (Gold 1996, Wise 2006)	64
2.3.2 Epidemiología de la resistencia	66
2.3.3 Epidemiología de microorganismos multirresistentes presentes en la práctica clínica	67
2.3.4 Impacto de las resistencias antimicrobianas en el pronóstico de las bacteriemias	71
2.4 GRAVEDAD CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA	74
2.4.1 Situación clínica basal	74
2.4.2 Gravedad aguda	77
2.5 ANÁLISIS DEL PRONÓSTICO: ASPECTOS METODOLÓGICOS	79

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 95

1. JUSTIFICACIÓN	96
2. HIPÓTESIS	98
3. OBJETIVOS	99

MATERIAL Y MÉTODO 101

1. ÁMBITO DE ESTUDIO	102
2. PERIODO DE ESTUDIO	102
3. DISEÑO	103
4. VARIABLES RECOGIDAS	104
4.1 DEMOGRÁFICOS	104
4.2 ADQUISICIÓN.....	104
4.3 FACTORES INTRÍNSECOS	106
4.4 FACTORES EXTRÍNSECOS.....	108
4.5 VARIABLES CLÍNICAS	109
4.6 TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA	110
4.7 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS	110
4.8 VARIABLES RESULTADO DEL ANÁLISIS PRONÓSTICO.....	111
5. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	111
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	112
6.1 TAMAÑO MUESTRAL	112
6.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD Y AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO.....	112
6.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD	113
7. ASPECTOS ÉTICOS	114

RESULTADOS..... 115

1. <u>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS ANDALUZAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN</u>	116
2. <u>MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN HOSPITALES ANDALUCES</u>	120
2.1 MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN A LOS 14 Y 30 DÍAS	121
2.2 MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN Y DE HOSPITAL A LOS 14 Y 30 DÍAS	123
3. <u>ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS</u>	124
3.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA	124
3.1.1 Factores predisponentes del paciente y exitus por bacteriemia.....	124
3.1.2 Índices pronósticos y mortalidad por bacteriemia.....	131
3.1.3 Origen de la bacteriemia y éxitus	139
3.1.4 Etiología de la bacteriemia y mortalidad	141
3.1.5 Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad por bacteriemia	146
3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA.	147
4. <u>ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DE LOS TIPOS DE ADQUISICIÓN</u>	150
4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN	150
4.1.1 Factores predisponentes del paciente y exitus por bacteriemia en función de la adquisición	150
4.1.2 Índices pronósticos y mortalidad por bacteriemia en función de la adquisición.....	157
4.1.3 Origen de la bacteriemia y mortalidad en función del tipo de adquisición.....	163
4.1.4 Etiología de la bacteriemia y mortalidad en función de la adquisición	166
4.1.5 Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad por bacteriemia en función del tipo de adquisición	170
4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DE SU ADQUISICIÓN	172

4.2.1	Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad a los 14 días en las bacteriemias comunitarias	172
4.2.2	Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios	174
4.2.3	Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad en las bacteriemias nosocomiales	175

5. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO

INADECUADO..... 177

5.1	ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN	177
5.2	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO	178
5.2.1	Factores predisponentes del paciente y tratamiento empírico inadecuado	178
5.2.2	Origen de la bacteriemia, gravedad clínica y tratamiento empírico inadecuado	181
5.2.3	Etiología de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado.....	182
5.3	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO	184

DISCUSIÓN 187

1.	<u>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS ANDALUZAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN</u>	190
2.	<u>MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN HOSPITALES ANDALUCES</u>	194
3.	<u>ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS EN ANDALUCÍA</u>	197
4.	<u>ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN</u>	206
5.	<u>ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO</u>	211
6.	<u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</u>	215

CONCLUSIONES..... 217**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA 221****1. COMUNICACIONES A CONGRESOS 222****2. PUBLICACIONES 223****BIBLIOGRAFÍA 225****ANEXOS 251****1. ANEXO I 252****2. ANEXO II 254**

ABREVIATURAS

ABMR: *A. baumannii* multirresistente.
ACCP: *American College of Chest Physician*.
ADVP: adictos a drogas de vía parenteral.
APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.
ARN: Acido Ribonucleico
AUC: area bajo la curva.
BGN: bacilo gram negativo.
BLEE: betalactamasas de espectro extendido.
CDC: *Center for disease Control and Prevention*.
Cmax: concentración maxima.
CMI: concentración minima inhibitoria.
COM: comunitaria.
CV: catéter venoso.
CVC: catéter venoso central.
dl: decilitro.
DE: desviación estándar.
DM: diabetes mellitus.
EARSS: *European Antibiotics Resistance Surveillance System*.
EICH: enfermedad del injerto contra el huésped.
ECN: estafilococos coagulasa negativa.
EEUU: Estados Unidos de América.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Fg.: figura.
FiO₂: fracción inhalatoria de oxígeno.
KG: kilogramo.
HR: Hazard ratio.
INR: International ratio.
IC: intervalo de confianza.
L/H: litros/hora.
MR: multirreistente.
mg: miligramo.
mL: mililitro.

mmHg.: milímetros de mercurio.
mm: milímetros.
NNIS: *National Nosocomial Infection Surveillance*.
NO: óxido nítrico.
NOS: nosocomial.
OR: *odds ratio*.
PaO₂: presión arterial de oxígeno.
PBP: proteínas fijadoras de penicilina.
PCR: proteína C reactiva.
Pd: farmacodinámico.
pK: farmacocinético.
PMN: leucocito polimorfonuclear.
PTB: piel y tejidos blandos.
RCS: relacionado con los cuidados sanitarios.
Ref.: referencia.
RR: riesgo relativo.
SARM: *S. aureus* meticilin resistente.
SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.
SCCM: *Society of Critical Care Medicine*.
SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*
SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TA: tensión arterial.
TARG: tratamiento antirretroviral de gran eficacia.
TNF: factor de necrosis tumoral.
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
UCI: unidad de cuidados intensivos.
USA: *United States of America*.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
VISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina.
VRE: enterococo resistente a vancomicina.

INTRODUCCIÓN

1. BACTERIEMIA

1.1 CONCEPTO

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en la sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de éstas en los hemocultivos. El término fungemia se utiliza para designar la presencia de hongos en la sangre. Ambas son complicaciones graves de muy variadas infecciones bacterianas y fúngicas (Loza 2003). Aunque etimológicamente no debería ser así, es frecuente que el término bacteriemia incluya al de fungemia, excepto cuando se indica lo contrario, y así lo haremos en este trabajo.

Ante el crecimiento de bacterias en los hemocultivos debemos considerar las siguientes posibilidades: falsa bacteriemia o bacteriemia verdadera. No hay criterios universalmente aceptados para definir ambas situaciones, por lo que expondremos los más utilizados (Loza 2003, Cisneros 2007):

- **Falsa bacteriemia o contaminación:** situación en que se detecta crecimiento en hemocultivos de uno o más microorganismos/ bacterias que no estaban causando bacteriemia verdadera. Se debe a una contaminación al tomar la muestra o al procesarla.
- **Bacteriemia verdadera:** presencia cierta de microorganismos en la sangre del paciente. Para su diagnóstico deben utilizarse criterios microbiológicos y clínicos. Se considera bacteriemia verdadera cuando:
 - a) un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación de muestras de sangre (por ejemplo: *S. aureus*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*) se aísla en el hemocultivo de un paciente con un cuadro clínico compatible con bacteriemia.

b) un microorganismo que puede ser contaminante de los hemocultivos (por ejemplo: *Staphylococcus* coagulasa negativo [ECN], *Streptococcus* del grupo viridans, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* y algunas especies de *Clostridium*) se aísla en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas de vena o de vena periférica y catéter con criterios de infección del mismo, en un paciente con un cuadro clínico compatible. En las bacteriemias por ECN es aconsejable comprobar que la especie y el antibiograma de ambos hemocultivos positivos sean idénticos.

La bacteriemia verdadera puede ser transitoria, persistente o de brecha (Loza 2003, Cisneros 2007):

- **Bacteriemia transitoria** es la que se limita espontáneamente en menos de 8-12 horas.
- **Bacteriemia persistente** es la que se mantiene a pesar de un tratamiento apropiado, que para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) se ha establecido en ≥ 7 días y para la bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) en $\geq 2-4$ días (Fowler 2003 y 2004).
- **Bacteriemia de brecha** es la que ocurre durante el tratamiento antimicrobiano apropiado y cuando los hemocultivos previos ya eran negativos.

En relación al foco de origen de la bacteriemia, se considera **bacteriemia primaria** cuando ésta ocurre sin foco reconocido en otro sitio anatómico; y **bacteriemia secundaria** a la que se desarrolla como consecuencia de un proceso infeccioso documentado en otro sitio corporal (ej. bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* secundaria a neumonía). Tradicionalmente el Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos (EEUU) ha considerado las bacteriemias relacionadas con dispositivos intravenosos en el grupo de bacteriemias primarias.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA

En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología de las bacteriemias. Este cambio se debe en gran medida a los avances médicos, a la aparición de diferentes tipos de huéspedes y al desarrollo de resistencias a antimicrobianos. En esta sección se revisan la incidencia y los principales factores asociados con las bacteriemias.

1.2.1 Incidencia de las bacteriemias

En una cohorte recientemente estudiada en nuestro país por Rodríguez-Creixens et al., se observó una incidencia de bacteriemias significativas de 16 episodios por 1000 admisiones en 1985, evolucionando a 32 episodios por 100 admisiones en 2006, lo que supuso un incremento anual de un 8,3% (Rodríguez-Creixens 2008). Una tendencia similar se ha observado en Europa y EEUU. En EEUU la incidencia de la bacteriemia en la población general se ha incrementado en un 8,7% anual, pasando de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1979 y 2000 (Martin 2003). Este aumento de incidencia se ha relacionado con un envejecimiento de la población, un mayor uso de procedimientos invasivos, el aumento de la población inmunodeprimida, la epidemia del VIH, la automatización en los hemocultivos y el incremento de las resistencias antimicrobianas (Rodríguez-Creixens 2008).

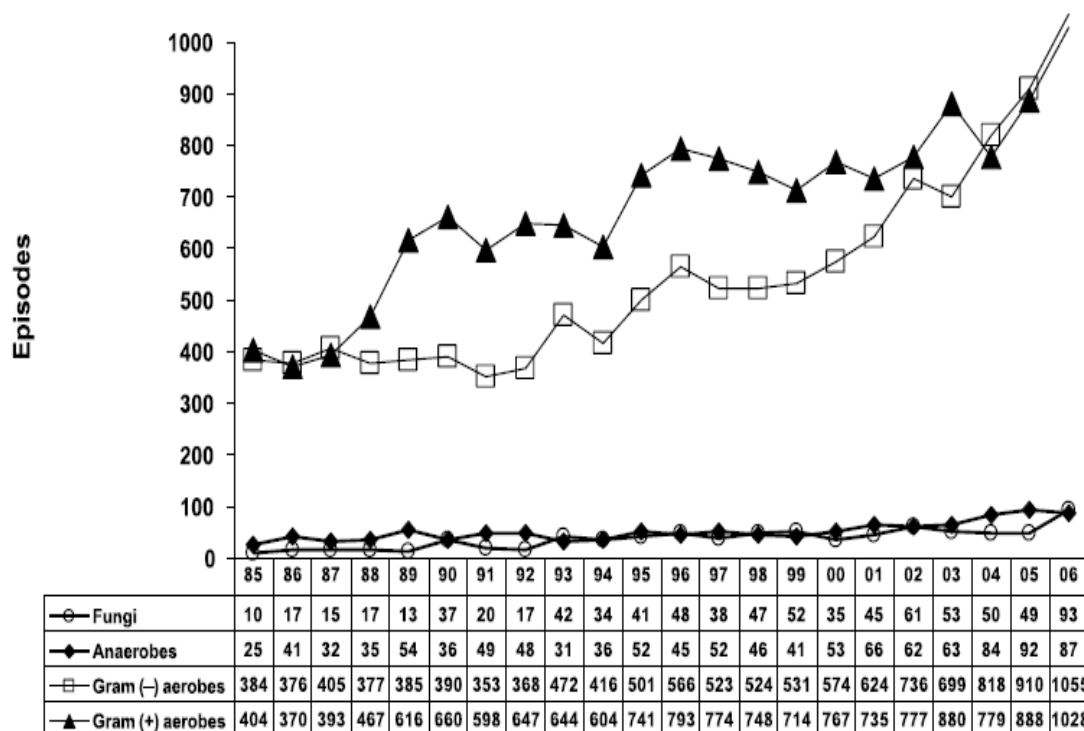
1.2.2 Epidemiología según la etiología

La incidencia de bacteriemia por microorganismos grampositivos y gramnegativos ha sufrido variaciones a lo del tiempo. En la era preantibiótica existía un claro predominio de los cocos grampositivos. A partir de los años 60, los bacilos gramnegativos se convirtieron en los principales agentes causantes de

bacteriemias. A finales de los años 80 y durante los años 90, en muchos centros fueron los gram positivos los más frecuentemente causantes de bacteriemia.

De los años ochenta a la actualidad, en una cohorte de bacteriemias estudiada en nuestro país por Rodríguez-Creixens et al., la evolución de la incidencia de los diferentes tipos de microorganismo por cada 1000 ingresos y por cada 100.000 habitantes ha sido la siguiente: gram positivos, de 8 a 16 por 1000 ingresos y de 67 a 138 por 100.000 habitantes; gram negativos, de 8 a 16 por 1000 ingresos y de 63,5 a 143 por 100.000 habitantes; anaerobios, de 0,5 a 1 por 1000 ingresos y de 4 a 12 por 100.000 habitantes.

Figura 1. Evolución de la etiología de la bacteriemia de 1985-2006 (Rodríguez-Creixens 2008).



A finales de los años 80 y principios de los 90 se produjo un resurgimiento de las bacteriemias por microorganismos **grampositivos** a expensas principalmente de *S. aureus* y ECN. En la cohorte de Rodriguez-Creixens et al. se observó que las bacteriemias producidas por *S. aureus* durante el periodo estudiado

presentaron un incremento anual del 9% por 1000 ingresos. SARM emergió como causa de bacteriemia en 1989 y se ha ido incrementando desde entonces. En 2008, según los datos del European Antibiotics Resistance Surveillance System (EARSS), el 26% de los episodios de bacteriemia por *S.aureus* fueron causados por cepas meticilin resistentes (EARSS 2008).

Las bacteriemias ocasionadas por *S. pneumoniae* también se incrementaron en este periodo de 7 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 19 por 100.000 habitantes en 2006, representando un incremento anual de un 8% por 100.000 habitantes. A pesar del uso voluntario en nuestro país de la vacuna conjugada frente a *S. pneumoniae*, no se observó una reducción absoluta de la incidencia de bacteriemias por este microorganismo en ese estudio (Rodríguez-Creixens 2008).

El incremento de bacteriemias por microorganismos gram positivos se ha relacionado con el aumento de las manipulaciones instrumentales (genitourinarias, respiratorias, cateterismos) (Jenny 2007, Muñoz 2004), el aumento de población neutropénica (Cruciani 2003, Tunket 2002, Ghanen 2007, Rodríguez-Creixens 1996), el ingreso en residencias (Mylotte 2005), la administración de perfusiones endovenosas, las intervenciones quirúrgicas agresivas (prótesis, injertos vasculares, transplantes) (Muñoz 2001, Salgado 2007, Rosenthal 2006), el uso de materiales bioprotésicos, las enfermedades asociadas a la adición a drogas por vía parenteral (ADVP), el sida, la masiva utilización de antibióticos de amplio espectro activos frente a microorganismos gram negativos y las mucositis inducidas por quimioterapia (Ghanen 2007, Kuehnert 1999, Madani 2000).

En la cohorte de Rodríguez-Creixens, entre los **gram negativos**, *Escherichia coli* presentó un incremento anual del 36% por 1000 ingresos al año. La incidencia aumentó progresivamente de 23,5 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 79 episodios por 100,000 habitantes en 2006. En 1995 comenzaron a aparecer cepas de *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro

extendido (BLEE). Estas cepas incrementaron considerablemente en el periodo estudiado, desde 1-5 episodios por año en el periodo de 1995 a 2003 a 46 episodios en 2006, alcanzando una proporción del 9% de las bacteriemias por *E. coli*. Según los datos del EARSS el 9% de los aislamientos de *E. coli* en 2008 fueron productores de BLEE. La resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino también se ha incrementado de manera importante, siendo de un 3% en las cepas aisladas en 1991 y de un 32% de las cepas aisladas en 2008 (EARSS2 008). *Pseudomonas aeruginosa* presentó durante el periodo estudiado por Rodríguez-Creixens un incremento anual de 5 por 1000 ingresos. No se observó incremento significativo en la incidencia de *Haemophilus spp.* Los episodios causados por *Acinetobacter spp.* y *Neisseria meningitidis* decrecieron de manera significativa, mientras que la incidencia de bacteriemias originadas por *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.*, *Brucella spp.* y *Campylobacter spp.* permaneció estable.

De manera global, los factores de riesgo identificados en pacientes con bacteriemia por gram negativos han sido: transplante de progenitores hematopoyéticos (Graff 2002, Vidal 2003), insuficiencia hepática (Graff 2002), albuminemia <3mg/ml, transplante de órgano sólido (Abbot 2002), diabetes mellitus (Abbot 2002, Thomsen 2005), enfermedad pulmonar crónica, hipotensión, hemodiálisis (Thomsen 2005), infección por el VIH (Calza 2003), enfermedad hematológica (Velasco 2002), tratamiento con corticosteroides (Vidal 2003), ancianos (Mylotte 2002, Baine 2001), personal militar herido en combate y pacientes heridos durante desastres naturales relacionados con el agua (Tong 1972, Kallman 2006).

La evolución de la incidencia de las bacteriemias ocasionadas por **anaerobios** fue de 0,5 por 1000 ingresos en 1985 a 1 por 1000 ingresos en 2006. Similar incremento se ha descrito en otros centros de Europa y EEUU, siendo la incidencia significativamente mayor en pacientes con neoplasias hematológicas.

La mayoría de las cepas aisladas correspondieron al género *Bacteroides spp* (Rodríguez Creixens 2008).

La incidencia de las **fungemias** se incrementó en un 4% anual por 1000 ingresos, evolucionando de 2 episodios en 1985 a 12,5 en 2006. Llama la atención el aumento de cepas de *Candida no albicans*, siendo *Candida parapsilosis* la segunda especie más frecuente. Las fungemias inciden más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas, en aquellos ingresados en áreas de cuidados intensivos de adultos o niños, pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) avanzada o los receptores de trasplantes (Pachon 2006).

1.2.3 Epidemiología y clasificación de las bacteriemias según su tipo de adquisición

Dedicamos un especial apartado a esta clasificación, dada la trascendencia epidemiológica y pronóstica de la misma.

Las bacteriemias han sido clasificadas clásicamente en comunitarias y nosocomiales según los criterios de la CDC. Estos criterios definían sólo las bacteriemias nosocomiales y el resto se consideran, por defecto, comunitarias (Garner 1988).

Una infección nosocomial es adquirida en un entorno donde la presencia de microorganismos resistentes a antibióticos es alta, como es el caso del medio hospitalario, donde habitualmente la causa de la infección se relaciona con procedimientos médicos. Una infección comunitaria presumiblemente aparece de forma espontánea, sin asociación con ninguna intervención médica y habitualmente en entornos de menor presión de resistencias. A pesar de ello algunas infecciones son adquiridas bajo circunstancias que no se ajustan a ninguna de las categorías clásicamente descritas. Es el caso de infecciones en pacientes con enfermedades de base que precisan cuidados médicos en

domicilio, o ingreso en residencias, aquellos que reciben tratamiento de quimioterapia o hemodiálisis en unidades de día, o aquellos que han tenido ingresos recientes y repetidos en centros hospitalarios. Por esta razón en los últimos años ha sido propuesta una nueva clasificación que diferencia las bacteriemias relacionados con los cuidados sanitarios de aquellas de origen puramente comunitarios. Los resultados preliminares de los estudios que consideran esta nueva clasificación han demostrado que las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios se asemejan más a las nosocomiales que a las comunitarias en cuanto a la etiología, y consecuentemente el tratamiento empírico de éstas debe ser diferente al de los síndromes comunitarios (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002)

Por tanto, considerando lo señalado previamente, actualmente se recomienda clasificar la bacteriemia según el lugar de adquisición en: bacteriemia de adquisición **comunitaria**, bacteriemia **asociada a los cuidados sanitarios** y bacteriemia de adquisición **nosocomial**. En la última actualización de los criterios de adquisición de la bacteriemia, la CDC ha considerado esta nueva categoría (Horan 2008).

Las principales características de las bacteriemias según el lugar de adquisición se exponen en la Tabla 1.

I. Bacteriemia de adquisición en la comunidad

La bacteriemia comunitaria es aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido. También sería considerada comunitaria la bacteriemia asociada a una complicación o extensión de una infección ya presente en el ingreso; o aquella que acontece en un neonato en las primeras 48 horas tras el nacimiento y cuya transmisión se entiende que ha sido transplacentaria (Garner 1988, Horan 2008).

En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias son de origen comunitario. Aunque la incidencia real de la bacteriemia comunitaria no es bien conocida, podemos obtener una aproximación al considerar que la incidencia de bacteriemia en un servicio de urgencias hospitalarias es de 0,99/1.000 pacientes atendidos, y de 10,3 episodios /1.000 pacientes ingresados (Cisneros 2005).

La etiología de las bacteriemias de adquisición estrictamente comunitaria muestra un predominio de las bacterias gram negativas (68%) sobre las gram positivas (31%). Por microorganismos, los más comunes son: *E. coli* (49%), *S. pneumoniae* (9%) y *S. aureus* (7%) (Tabla 1). Les siguen a distancia, *Salmonella no-typhi* (4%), y *Neisseria meningitidis* (2,5%) (Cisneros 2005). A los problemas de resistencia ya conocidos de los microorganismos característicos de la comunidad han venido a sumarse la aparición de bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE y por SARM en algunas áreas.

El origen más frecuente de la bacteriemia comunitaria es la infección del tracto urinario (46-53%), seguido de la neumonía (12-27%) y de la infección intraabdominal (4-9%); es desconocido en alrededor del 9% (Cisneros 2005, Friedman 2002, Gaynes 2002, Siegman-Igra 2002).

La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11 y el 16% (Cisneros 2005, Friedman 2002, Gaynes 2002, Siegman-Igra 2002), siendo factores asociados a un peor pronóstico la gravedad clínica y padecer previamente diabetes mellitus. La información relativa al pronóstico se ampliará posteriormente.

II. Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios

Friedman *et al.* proponen que se incluyan como bacteriemias asociadas a los cuidados sanitarios (Friedman 2002):

- Las secundarias a terapia intravenosa domiciliaria; o a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio.
- Las que ocurren en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que reciban quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.
- Las de pacientes que hayan estado ingresado por más de 48 horas en un centro hospitalario en los 90 días previos.
- Las de pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.

Siegman-Igra et al proponen una clasificación que desdobra la infección asociada con los cuidados sanitarios en: asociada a un ingreso reciente (entre 2 y 30 días previos a la bacteriemia), asociada a un procedimiento invasivo y la asociada a la admisión desde una residencia.

En la cohorte de Friedman, las bacteriemias clasificadas como asociadas a los cuidados sanitarios se asemejaron a las nosocomiales en cuanto a la frecuencia de pacientes con cáncer e infección VIH, el origen de la infección, la frecuencia de *S. aureus* y SARM, y la mortalidad en el seguimiento. Los investigadores plantean como limitaciones en su estudio las características locales del sistema sanitario y de las resistencias antibióticas, el carecer de denominador poblacional para poder calcular la incidencia y el riesgo relativo de padecer las bacteriemias según los subtipos de adquisición y el haber limitado el criterio de estancia previa a 90 días. Si la hospitalización previa se hubiera considerado en un año, 3 casos de SARM y de enterobacterias resistentes supuestamente comunitarios hubieran sido clasificados como asociados a los cuidados sanitarios. Parece recomendable tener este aspecto en cuenta, dado que la colonización por bacterias resistentes suele permanecer por periodos prolongados (Morin 2001, Baden 2001, Jarvis 1996).

Etiológicamente, en las bacteriemias asociadas a los cuidados sanitarios predominan las bacterias gram negativas (64%), y por microorganismos: *E. coli* (25%), *S. aureus* (15%) y *Klebsiella pneumoniae* (9%) son los más frecuentes (Tabla 1). La proporción de SARM puede ser alta (19-32%), especialmente en los pacientes procedentes de centros de larga estancia. Las bacteriemias del grupo *Proteus-Morganella-Providencia*, frecuentemente relacionadas con focos de origen en tracto urinario (sondas vesicales) y piel o tejidos blandos (úlceras de decúbito) son también frecuentes (Friedman 2002, Gaynes 2002, Siegman-Igra 2002, Shorr 2006).

En un estudio español de bacteriemias publicado recientemente (Vallés 2008) y en comparación con los datos de Friedman et al, en las bacteriemias asociadas a los cuidados sanitarios se encontró una menor incidencia de SARM y de bacteriemia relacionada con catéter, siendo en el microorganismo más prevalente *E. coli* y el origen más frecuente, el urinario.

La mortalidad oscila entre el 20 y el 24% (Friedman 2002, Gaynes 2002, Siegman-Igra 2002, Shorr 2006).

Por su mayor sencillez, por haber sido tomada como referencia en posteriores publicaciones (Shorr 2007, Vallés 2008) y por tener importancia pronóstica (McDonald 2005), en nuestro estudio asumiremos los criterios de Friedman para definir la bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios, ampliando a un año el criterio de hospitalización previa.

III. Bacteriemia nosocomial

Se define como infección nosocomial a la condición que resulta de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o a sus toxinas que no estaba presente ni incubándose en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario. Existen dos condiciones especiales en las que la infección también se considera nosocomial: la infección que se adquiere en el hospital pero que se hace evidente después del alta; y aquella que acontece en un neonato como resultado de su paso por el canal del parto (Garner 1988, Horan 2008). La incidencia de la

bacteriemia nosocomial se ha estimado en 6 episodios/1.000 ingresos (Bischoff 2002).

Las bacterias grampositivas son las predominantes en los últimos 20 años (65%), y por microorganismos, los más comunes son: ECN (31%), *S. aureus* (20%) y *Enterococcus spp.* (9%) (Vidal 2003, Thomsen 2005, Pachón 2006) (Tabla 1). La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales presentan variaciones locales importantes. Por ello es importante que en cada centro el Servicio de Microbiología realice y distribuya informes estratificados por áreas y por servicios del hospital, con la frecuencia y la sensibilidad de los microorganismos aislados en los hemocultivos (Cisneros 2007).

El origen más común de la bacteriemia nosocomial es el catéter venoso (CV) (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la neumonía (10-16%), y la infección intraabdominal (9-13%). La bacteriemia es de origen desconocido en el 16% de los casos.

La mortalidad global es del 27-37% (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002, Bischoff 2002), y en múltiples estudios, la adquisición nosocomial se ha asociado a una mayor mortalidad (Diekema 2002).

Las bacteriemias de adquisición nosocomial afectan a diferentes poblaciones de pacientes con características propias que se detallan a continuación. Las características de las bacteriemias en estas poblaciones de pacientes se resumen en la Tabla 2.

a) Bacteriemia en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI):

La incidencia de bacteriemia es muy elevada en estos pacientes. Predominan los cocos grampositivos, como ECN (36-47%), *S. aureus* (13-16%) y *Enterococcus spp.* (8-10%). Entre las bacterias gram negativas destacan

microorganismos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* (6%), *Enterobacter spp.* (5%) y *P. aeruginosa* (4-5%). La tasa de de candidemia se encuentra en el 2-9% (Bischoff 2002, Álvarez Lerma 2005). Los principales factores de riesgo para la bacteriemia por SARM en esta población de pacientes son el estado de portador nasal de SARM y la presencia de CV (Pujol 1996, Pujol 1994). El origen más común de la bacteriemia es el CV (57%), seguido del respiratorio (21%), intraabdominal (10%) y urinario (5%) (Pujol 1996).

b) Bacteriemia en pacientes con catéter vascular:

Según los datos del sistema de vigilancia de infección nosocomial de EEUU (NNIS), la incidencia de bacteriemia relacionada con CV oscila entre 2,9 y 9,7 episodios/ 1.000 días de CV. Los CV centrales (CVC) originan el 75% de estas bacteriemias y constituyen el factor de riesgo más importante de la candidemia nosocomial. En el perfil microbiológico de la bacteriemia relacionada con catéter destacan los ECN (alrededor del 30%), seguidos de *S. aureus* (18-20%), enterobacterias (~ 15%), *P. aeruginosa* (8-10%) y *Candida spp.* (5-7%) (Cisneros 2007, Crnich 2004).

c) Bacteriemia en pacientes quirúrgicos:

La incidencia y la etiología de la bacteriemia postoperatoria dependen principalmente del tipo de cirugía y de su localización. Se estima que la incidencia es de 5,4 episodios/1.000 ingresos en servicios quirúrgicos y de 6,4/1.000 intervenciones (Cisneros 2007). Los agentes etiológicos más frecuentes son los ECN (16%), seguidos de *S. aureus* (15%), *E. coli* (11%), *P. aeruginosa* (9,5%), *Enterococcus* (7%), anaerobios (5%) y *Candida* (1%). La etiología es polimicrobiana en el 13% de los casos. La herida quirúrgica es el segundo origen más frecuente de la bacteriemia nosocomial tras el CVC; el 9% de los pacientes con infección de la herida quirúrgica desarrollan bacteriemia. El hecho de que la infección de la herida esté causada por *S. aureus* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia (Petti 2002).

d) Bacteriemia en pacientes con cáncer y neutropenia postquimioterapia:

La incidencia de bacteriemia alcanza hasta el 24% de los episodios de neutropenia febril postquimioterapia y está directamente relacionada con la intensidad y con la duración de la neutropenia (Wisplinhoff 2003). La etiología de las bacteriemias en estos pacientes mostró un predominio creciente de las bacterias gram positivas (62% en 1995 y 76% en 2000) sobre las gram negativas, mientras que las bacterias anaerobias estrictas permanecen estables (3%) y los hongos alcanzan en algunas series hasta el 8% de los aislamientos. El origen de la bacteriemia es con frecuencia desconocido (Wisplinhoff 2006, Cometta 1996).

e) Bacteriemia en grandes quemados:

La incidencia de la bacteriemia es muy elevada, especialmente la bacteriemia primaria que alcanza cifras de 17 a 34 episodios/1.000 días de CVC (Santucci 2003). *S. aureus* (24%), *P. aeruginosa* (18%), *Acinetobacter spp* (14%), ECN (12%) y *Candida spp.* (8%) son las etiologías más comunes. El origen principal de la bacteriemia es la quemadura y el CV. Tras la escarectomía de la quemadura la bacteriemia transitoria es tan frecuente que aparece en el 30% de los procedimientos cuando se realizan después de los primeros 10 días y en el 100% cuando la superficie quemada supera el 80%. En cambio la bacteriemia es infrecuente cuando la extensión de la quemadura es < 40%. La mortalidad atribuible a la bacteriemia en estos pacientes es baja (3-6%), seguramente en relación con el predominio de bacteriemias relacionadas con el CV (Santucci 2003).

1.2.4 Epidemiología de la bacteriemia según el tipo de hospital

Se han descrito diferencias en cuanto a la epidemiología y el pronóstico de las bacteriemias en función del tipo de hospital. En un estudio prospectivo (Elhanan 1995), la incidencia de bacteriemias fue significativamente mayor en un hospital

universitario que en un comarcal (2.64 vs 2.18 por 1000 días de ingreso; $p < 0,004$). La mortalidad cruda fue del 22% en el hospital comarcal frente al 27% en el universitario, aunque ésta no fue ajustada por los factores predisponentes del huésped. En un estudio retrospectivo (Mylotte 2001) se compararon las bacteriemias comunitarias ocurridas en un hospital comarcal frente a un hospital universitario. Aunque la población del comunitario era más anciana, no había diferencias en la puntuación del APACHE (Knauss 1985). Se observó una mayor incidencia de *S. aureus* en el hospital universitario y de *E. coli* en el comarcal. No hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días entre los dos centros (19% vs 17%).

1.2.5 Epidemiología de la bacteriemia según los factores predisponentes del huésped

Las bacteriemias en este grupo de pacientes están determinadas por la enfermedad subyacente y por eso han sido incluidas bajo este epígrafe. A los factores de riesgo de bacteriemia producidos por la enfermedad subyacente se suman los riesgos de la infección nosocomial propios de la hospitalización y los relacionados con la asistencia sanitaria que con frecuencia requieren este grupo de pacientes (Cisneros 2007). En la Tabla 3 se describen las principales características de las bacteriemias en función de factores predisponentes del huésped.

a) Bacteriemias en pacientes en hemodiálisis crónica.

La incidencia varía dependiendo del tipo de acceso vascular para la hemodiálisis, que es el origen más común de la bacteriemia. El riesgo de bacteriemia es 7 veces superior cuando la hemodiálisis se realiza a través de un catéter vascular que de una fístula arteriovenosa. La incidencia global de bacteriemia es de 1.2 episodios/ 1.000 días o 2.9 /1.000 hemodiálisis (Cisneros 2007). En la etiología predominan las bacterias gram positivas (60-90%) y por microorganismos: los ECN (10-45%), seguidos de *S. aureus* (3-40%), y

Enterococcus spp. (2-20%). La mortalidad oscila entre el 8-25% (Cisneros 2007, Taylor 2004).

b) Bacteriemias en receptores de trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos.

Las bacteriemias en los receptores de trasplante de órgano están determinadas por el tipo de órgano trasplantado, por la función del mismo y por el período postrasplante. La frecuencia de bacteriemia es mayor en el trasplante hepático (22-29%), seguida del cardíaco (16%) y del renal (12%) (Rodríguez 2006, Torres-Cisneros 2002, Coolin 2001). El 50% de las bacteriemias ocurren durante el primer mes postrasplante y presentan un patrón nosocomial. Pasados los primeros 6-12 meses postrasplante, en los receptores con buena función del injerto, la epidemiología de la bacteriemia se asemeja a la de la población general. El órgano trasplantado es el principal origen de la bacteriemia, siendo el tracto urinario en el trasplante renal, la vía biliar en el hepático y el pulmón y el corazón en el pulmonar. Predominan ligeramente los cocos gram positivos (44-62%). *S. aureus* se aísla en el 12% de las bacteriemias en el trasplante hepático y en el 13% en el trasplante cardíaco y *P. aeruginosa* en el 4% en el trasplante hepático y 10% en el cardíaco. La bacteriemia por *S. aureus* es un factor de riesgo independiente de mortalidad en el trasplante hepático (Coolin 2001).

En los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el período de neutropenia y la enfermedad del injerto contra el huésped son los principales factores de riesgo de bacteriemia. La incidencia de bacteriemia es de 21-36 episodios/100 pacientes con TPH y de 14 episodios/1000 días de neutropenia. Predominan las bacterias gram positivas (62-75%) sobre las gram negativas (15-38%). Los microorganismos más frecuentes son ECN (19-57%), *Streptococcus* especialmente del grupo *viridans* (8-30%), *E. coli* (8-13%), otras enterobacterias (3-13%), *S. aureus* (3-6%) y *P. aeruginosa* (3-5%). La frecuencia de *Candida spp.* se ha reducido con la generalización de la profilaxis entre los alo-TPH. En la fase tardía postrendimiento (> 100 días post-TPH) la bacteriemia suele estar causada por microorganismos capsulados, como *S.*

pneumoniae y *H. influenzae*, y en estrecha relación con la EICH (Cisneros 2007, Dettenkofer 2005).

c) Bacteriemias en pacientes con infección por el VIH.

La incidencia de bacteriemias en pacientes con infección VIH alcanzó un pico en 1995, y desde entonces ha ido decreciendo progresivamente (Rodríguez-Creixens 2008). La introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARG) en 1996 modificó las principales características de la bacteriemia en los pacientes infectados por el VIH. El tremendo impacto del TARG en la incidencia de bacteriemia en pacientes VIH demuestra como las intervenciones dirigidas a las condiciones basales del huésped modifican la incidencia de infecciones secundarias. En la actualidad la bacteriemia del paciente VIH es de predominio nosocomial y la etiología muestra una reducción progresiva de las bacterias gram negativas y de las micobacterias, y un incremento de las grampositivas. En los pacientes con linfocitos CD4 por debajo de 50 cel/mm³ siguen predominando las bacteriemias por *Salmonella spp.* y por *P. aeruginosa*. La etiología de la bacteriemia en los países subdesarrollados es muy diferente, con predominio de *Salmonella spp.*, *S. pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis* (Petrosillo 2002).

d) Bacteriemias en otras poblaciones de pacientes (Cisneros2007).

Las principales características de las bacteriemias en los pacientes con adicción a drogas por vía parenteral, cirrosis hepática, esplenectomía, y lesión medular se muestran en la Tabla 3.

1.3 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA

La identificación del foco de origen en un paciente con sepsis es esencial puesto que permite sospechar la etiología, está en relación con las enfermedades de base, y puede influir decisivamente en la terapéutica y en el pronóstico de la bacteriemia.

En un estudio comunitario desarrollado en nuestro país se compararon las características de las bacteriemias primarias y secundarias, observando ciertas diferencias pronósticas (Ortega 2007). La **bacteriemia primaria** aparecía con más frecuencia en hombres, en cirróticos y en pacientes con enfermedad crónica con mal pronóstico. En relación a la etiología, las bacteriemias primarias eran ocasionadas con mayor frecuencia por *S. aureus* y *Lysteria monocytogenes* que las secundarias; a pesar de ello, *E. coli* seguía siendo el patógeno más frecuente. La mortalidad fue mayor en el grupo de bacteriemias primarias, pero la ausencia de foco conocido no resultó un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad. El tratamiento empírico fue más frecuentemente inadecuado en las bacteriemias primarias y éste sí fue un factor de riesgo independiente asociado con mayor mortalidad. Otros factores asociados con mayor mortalidad de las bacteriemias primarias en el estudio multivariante fueron la ausencia de fiebre y un pronóstico de enfermedad basal fatal. En el estudio de Vallés et al., el foco desconocido sí se asociaba a un peor pronóstico (Vallés 2003).

Las características clínicas y pronósticas de las **bacteriemias secundarias** varían en función del origen. Los focos abdominal y respiratorio se relacionan con mayor morbimortalidad (Ortega 2007, Vallés 2003, Bearman 2005). En la bacteriemia de origen abdominal el mal pronóstico se relaciona con la dificultad en el tratamiento de las infecciones peritoneales y a una mayor incidencia de bacteriemias polimicrobianas. En cambio el origen urinario se asocia con menor mortalidad a pesar de ser muy frecuente. Esto se debe probablemente al fácil diagnóstico y tratamiento de este tipo de infecciones (Ortega 2007, Vallés 2003).

Los episodios de bacteriemia urinaria de peor pronóstico se asocian a la adquisición nosocomial, el tratamiento inapropiado, el mal manejo de la sonda, la presencia de úlceras de decúbito y al fallo respiratorio o renal (Bouza 2001; Bishara 1997).

1.4 CLÍNICA

La bacteriemia es un concepto microbiológico que alcanza su máximo interés al interpretarse en el contexto clínico en el que se produce, y por lo tanto requiere de la integración de la información microbiológica y clínica para que el manejo del paciente con bacteriemia sea óptimo.

Se han descrito múltiples variables clínicas predictoras de bacteriemia, aunque ninguna de ellas por si sola tiene suficiente capacidad para discriminar entre los pacientes con y sin bacteriemia (Bates 2001, Lizarralde 2004). En los últimos años se han descrito diferentes modelos predictivos de bacteriemia. Entre ellos, los resultados de un estudio reciente sobre la capacidad de predicción de un programa informático (TREAT system) se han mostrado prometedores: se identificaron con precisión a los pacientes con bajo y con alto riesgo de bacteriemia (<2.5% y >25% respectivamente), que representaban el 30% de los pacientes con sepsis (Andreasen 2006).

1.4.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico

La intromisión de las bacterias en el torrente sanguíneo ocasiona una respuesta inflamatoria en el huésped. El huésped se defiende de la infección a través de la liberación de mediadores inflamatorios. Entre dichos mediadores destacan las **citocinas** que se liberan cuando los linfocitos y los macrófagos del huésped (por medio del receptor CD14) interactúan con componentes de los microorganismos: lipopolisacáridos de los bacilos gram negativos (antigua 'endotoxina'); y peptidoglicano, ácido teicoico y proteínas de superficie en el caso de los gram positivos. Entre la citocinas destacan por su potente actividad proinflamatoria el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleukinas, cuya cascada de acción termina con la producción de óxido nítrico (NO) y la enzima NO-sintetasa (iNOS). Ambas (NO, iNOS), actuando sobre el endotelio

provocan hipoperfusión y la consecuente lesión tisular. En la respuesta inflamatoria también intervienen **enzimas** (complemento, fibrinolíticos y kininas) que junto a las citoquinas son responsable de los diferentes signos y síntomas del SRIS (Young 2000).

Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales en **sepsis, sepsis grave y shock séptico**. Alrededor de un tercio de los pacientes hospitalizados en centros de tercer nivel presentan en el momento del ingreso o desarrollan durante su estancia en el hospital un SRIS y dicha prevalencia supera el 50% en aquellos que requieren atención en UCI (Martin 2003). La probabilidad de infección y bacteriemia es tanto mayor cuantos más criterios de SRIS cumple el paciente y cuanto más grave es la sepsis.

Estos términos fueron acuñados en 1992 y posteriormente revisados por las conferencias de consenso de la American College of Chest Physician (ACCP) y la Society of critical Care Medicine (SCCM) (Levy 2003-Dellinger 2008).

- **SRIS:** el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica comprende un conjunto de signos y síntomas que nos permiten detectar la activación del sistema inmune como respuesta a una infección generalizada, traumatismo, pancreatitis, etc. Se considera que un paciente presenta un SRIS si algunas de las variables descritas en la Tabla 4 están presentes.

- **Sepsis:** infección, documentada o sospechada, y SRIS.

- **Sepsis grave:** sepsis asociada a algún signo de disfunción o hipoperfusión de un órgano, considerando como tales la presencia de:

- Acidosis metabólica.
 - Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$ ó $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$).
 - Oliguria ($< 0,03 \text{ L/h}$ durante 3 horas ó $< 0,7 \text{ L/H}$ durante 24 horas).
 - Coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina ó disminución de plaquetas del 50%, ó $< 100.000/\text{mm}^3$).
 - Encefalopatía (cifra < 14 en la escala Glasgow).
-

- **Shock séptico:** hipotensión (presión sistólica <90 mmHg, reducción de ésta de >40mm Hg respecto a la basal o presión arterial media < 60 mm Hg) que persiste al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de hipoperfusión ó disfunción de órgano, en ausencia de otra causa de hipotensión diferente de la infecciosa.

La conferencia de consenso de la definición de sepsis apunta en su última versión que esta definición debe ser replanteada considerando los biomarcadores que se relacionan con la respuesta inflamatoria (Dellinger 2008). En una revisiones sistemáticas de biomarcadores relacionados con la presencia de sepsis se concluye que la utilidad del uso de la procalcitonina en urgencias para el diagnóstico de la bacteriemia es limitado y deben realizarse más estudios antes de generalizar su uso (Jones 2007, Becker 2008). Otros estudios concluyen que es útil para identificar en urgencias el subgrupo con riesgo de mayor mortalidad por sepsis (Viallon 2008); que ayuda a discriminar una bacteriemia real de una contaminación (Schuetz 2007); que en los pacientes críticos, una vez descartado otras causas de SRIS, sí tiene valor diagnóstico, y en el caso de combinarse con el hemocultivo y el nivel de proteína C reactiva (PCR), un alto valor pronóstico (Nakamura 2009, Giamarellos 2002). Otros autores apuntan que los niveles de procalcitonina son mayores en bacteriemias por gram negativos (Charles 2008).

El término septicemia es un término ambiguo que se ha venido utilizando en el pasado para designar la bacteriemia o la sepsis; debido a esta confusión, se ha recomendado evitar su uso (Brun-Buisson 1996).

2. PRONÓSTICO DE LAS BACTERIEMIAS

El término “pronóstico” hace referencia a la predicción de lo que sucederá en un futuro a través de indicios. En el ámbito clínico consiste en el juicio que se establece, a partir de signos, síntomas y datos complementarios del desarrollo previsible de una enfermedad, expresado en términos de curación, complicaciones, secuelas y mortalidad.

La bacteriemia comporta una elevada mortalidad. Sin embargo, la mortalidad cruda no distingue la contribución de los factores predisponentes del huésped a la mortalidad por bacteriemia. Si analizamos corrigiendo los factores que confunden esta mortalidad, obtendríamos la mortalidad atribuible a la propia bacteriemia (Richard 2001). La mortalidad atribuible a la bacteriemia ha sido estimada en un 16-40% en diferentes estudios. Esta variabilidad se debe a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y de la metodología utilizada. A pesar de ello, se observan ciertas tendencias comunes en estos estudios: un aumento de la incidencia de bacteriemias, un cambio homogéneo en las etiologías y una elevada mortalidad.

Un resumen de estudios centrados en la mortalidad cruda y atribuible de las bacteriemias se expone en la Tabla 5.

Los factores relacionados con una evolución clínica adversa son diversos. Algunos no son modificables, como las características del huésped, la enfermedad subyacente, el origen de la infección o los microorganismos implicados (Cisneros 2007). Por el contrario, otros factores pronósticos son claramente modificables y susceptibles de intervención, especialmente la administración precoz de antibióticos apropiados, el tratamiento del foco de infección de origen de la bacteriemia, o el tratamiento de soporte hemodinámico. Una mejor comprensión de estos factores contribuiría al diseño de intervenciones efectivas capaces de mejorar el pronóstico (Bearman 2005).

2.1 TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA

El tratamiento de la bacteriemia clínicamente significativa se basa en la instauración precoz, habitualmente de forma empírica, de un tratamiento etiológico apropiado, de un manejo adecuado del foco de infección y un tratamiento de soporte del SIRS. El objetivo final del tratamiento etiológico debe ser la erradicación de los microorganismos responsables del cuadro clínico mediante la administración de antibióticos. El manejo del foco, como la liberación de una obstrucción, especialmente en los tractos urinario o biliar, y el drenaje de colecciones purulentas contribuyen en gran medida a resolver la infección (Torrabadella 1999, Rez 2006, Bergogne 1999).

2.1.1 Conceptos referidos al tratamiento antimicrobiano

El **tratamiento antimicrobiano empírico** es aquel que se realiza antes de conocer la identificación y sensibilidad del microorganismo responsable. Debe decidirse en función de las características clínicas del síndrome, el lugar de adquisición del mismo, los factores predisponentes del huésped y el conocimiento de la epidemiología y las resistencias microbiológicas locales. El **tratamiento antimicrobiano dirigido** es el que se realiza una vez conocido los resultados del laboratorio de Microbiología en cuanto a la etiología de la infección y la sensibilidad. Esta información suele estar disponible, en el caso de la bacteriemia, entre 48 y 72 horas tras la toma del hemocultivo. El tratamiento empírico siempre debe ser revisado considerando esta información.

Se considera **tratamiento antimicrobiano apropiado** a aquel que incluye al menos un fármaco que ha demostrado actividad in vitro frente al o los microorganismos aislados y se ha administrado a dosis, vías y período de tiempo no inferior al recomendado según el síndrome infeccioso concreto. La falta de adherencia a estos requerimientos pueden resultar en niveles subóptimos de

antimicrobiano, con el correspondiente incremento de la probabilidad de desarrollar resistencias (Rodríguez-Baño 2006).

2.1.2 Tratamiento empírico de la bacteriemia

En términos generales, se considera, que en los pacientes que no han recibido antibióticos, la flora previsible durante los primeros cinco días del ingreso hospitalario puede asemejarse a la habitual en los pacientes con infección extrahospitalaria (salvo en casos de brotes nosocomiales), y el tratamiento de sepsis puede plantearse de manera similar en muchos casos (Rex 2000). Los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo durante varios días, en particular si padecen enfermedades debilitantes y han permanecido en el hospital durante más de cinco días, requieren en general un tratamiento antimicrobiano de mayor espectro. En los pacientes con shock séptico suele considerarse la administración de tratamientos combinados, con el objeto de ampliar la cobertura del tratamiento empírico (Bergogne-Bérèzin 1999).

En la Tabla 6 se resumen las recomendaciones de tratamiento empírico de la bacteriemia de origen desconocido según el lugar de adquisición y según la enfermedad subyacente del paciente.

A continuación se desarrolla el tratamiento empírico de la bacteriemia primaria en función del lugar de adquisición de la bacteriemia (Cisneros 2007); no se discute la bacteriemia secundaria puesto que en estos casos el tratamiento recomendado depende del foco de infección.

A. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LA BACTERIEMIA PRIMARIA DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA

En cuanto a la sensibilidad de las bacterias causantes de estas bacteriemias de adquisición comunitaria y de origen desconocido, en pacientes sin enfermedad subyacente cabe destacar:

- a) el incremento progresivo de la resistencia de *E. coli* a quinolonas (Oteo 2005);
- b) la aparición de cepas de *E. coli* productoras de BLEE que constituyen en algunos hospitales del país hasta el 15% de las bacteriemias por *E. coli* (Rodríguez-Baño 2006);
- c) la frecuencia aún anecdótica de bacteriemias por SARM verdaderamente comunitario en nuestro medio, aunque puede tratarse de un problema emergente (Broseta 2006, Manzor 2008, Rodríguez-Baño 2009);
- e) el nivel de sensibilidad a penicilina de *S. pneumoniae* que mantiene a los betalactámicos como el tratamiento de elección de la bacteriemia por neumococo en los pacientes sin meningitis.

Basándose en estas consideraciones, amoxicilina-ácido clavulánico es un tratamiento empírico apropiado para muchos paciente con bacteriemia de origen desconocido procedente de la comunidad sin signos de gravedad (Cisneros 2007), aunque el aumento de resistencia a este antimicrobiano en cepas de *E. coli* es motivo de preocupación. En los pacientes con sepsis grave o shock séptico el espectro de actividad del tratamiento antimicrobiano debería incluir *E. coli* BLEE, y por ello ertapenem puede considerarse, al ser la carbapenema de menor espectro. En los pacientes con sospecha de bacteriemia por bacilos gram negativos la combinación de un betalactámico con un aminoglucósido es controvertida. Un metaanálisis concluye que el tratamiento combinado comparando monoterapia con betalactámicos no ofrece beneficio clínico, ni siquiera en los subgrupos de pacientes con shock séptico por bacilos gram negativos, por *P. aeruginosa*, y tampoco por gram positivos y, que por el

contrario aumenta la nefrotoxicidad (Paul 2004). Por estas razones se recomienda evitar el tratamiento combinado sistemático con aminoglucósidos en el paciente con sospecha de bacteriemia.

B. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LA BACTERIEMIA PRIMARIA ASOCIADA A LOS CUIDADOS SANITARIOS

La bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios, comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes que presenta ciertas características comunes en cuanto a la etiología de las bacteriemias (Tabla 1). Entre ellas es necesario destacar:

- a) *S. aureus* es una etiología común y con frecuencia es resistente a la meticilina;
- b) las enterobacterias portadoras de BLEE son más frecuentes que en la comunidad;
- c) *P. aeruginosa* es una causa de bacteriemia a tener en cuenta en algunos pacientes (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002, Schechner 2009).

En general, la etiología y la sensibilidad de las bacteriemias en estos pacientes son más parecidas a las nosocomiales que a las comunitarias. El tratamiento empírico recomendado en los pacientes estables y sin particulares factores de riesgo es amoxicilina-ácido clavulánico o ceftriaxona. En los pacientes con sepsis grave o shock séptico, el tratamiento de elección es ertapenem y, si son portadores de sonda vesical permanente, piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem, combinados con vancomicina. No se recomienda el tratamiento combinado sistemático con aminoglucósidos por las razones que se han comentado previamente en las bacteriemias adquiridas en la comunidad, y más aún en estos pacientes más vulnerables a la toxicidad renal de los aminoglucósidos por razones de edad, comorbilidad, e interacciones con otros fármacos.

C. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LA BACTERIEMIA PRIMARIA DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL.

Las principales características de las bacteriemias de adquisición nosocomial se exponen de forma general en la Tabla 1. El tratamiento empírico apropiado de estas bacteriemias es más difícil, especialmente las adquiridas en las UCIs, por la mayor frecuencia de bacterias multirresistentes como SARM, enterobacterias productoras de BLEE, e incluso potencialmente panresistentes, como *A. baumannii*, y *P. aeruginosa* y, también por la presencia de *Candida*. En estas circunstancias los informes del Servicio de Microbiología local son imprescindibles para guiar el tratamiento antimicrobiano empírico (Cisneros 2007).

En pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro. La monoterapia con cefalosporinas de tercera o cuarta generación, es adecuada si la incidencia local de SARM, *P. aeruginosa* y BGN multirresistentes es baja. En los pacientes con CVC sin otro foco aparente de infección se recomienda añadir vancomicina al tratamiento inicial. En los pacientes con sepsis grave o shock séptico el tratamiento empírico debe ser más amplio, teniendo en cuenta que debe tener:

a) actividad frente a *P.aeruginosa*, particularmente en los pacientes ingresados en UCI y con foco pulmonar (Álvarez-Lerma 2001);

b) actividad frente a las bacterias multirresistentes como *A. baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE, y SARM, según la epidemiología local;

c) actividad frente a *Candida spp.* en los pacientes con factores de riesgo para esta infección fúngica: colonización previa por especies de *Candida*, nutrición parenteral total, catéter venoso central, cirugía abdominal, insuficiencia renal y cáncer (Pappas 2004). En la actualidad anfotericina B deoxicolato, fluconazol, caspofungina y voriconazol han demostrado una eficacia equivalente, aunque con matices, en el tratamiento de la candidemia en pacientes adultos (Rex 2003, Kullberg 2005).

Por ello, en pacientes con sepsis grave o shock séptico de adquisición nosocomial se recomienda el tratamiento empírico con: piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, más vancomicina o daptomicina en función de la frecuencia de SARM con CMI elevadas a vancomicina (Gudiol 2009). Si el paciente tiene los factores de riesgo de candidemia mencionados, debe añadirse un antifúngico. No se recomienda el tratamiento combinado sistemático con aminoglucósidos por las razones expuestas previamente. Una excepción a esta recomendación sería en los centros o áreas de hospitalización con bacterias gramnegativas multirresistentes, especialmente *P. aeruginosa*, en los que el tratamiento combinado con aminoglucósidos podría ser útil al ampliar el espectro de la monoterapia con betalactámicos en los pacientes con sepsis grave o shock séptico.

D. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LA BACTERIEMIA PRIMARIA SEGÚN FACTOR PREDISPONENTE DEL HUÉSPED.

a) Pacientes en hemodiálisis.

S. aureus, incluyendo cepas de SARM, y ECN son las etiologías principales de la bacteriemia en estos pacientes (Taylor 2004). Si la situación clínica es estable, vancomicina es el tratamiento empírico de elección. En caso de sepsis grave o shock séptico, es recomendable ampliar la cobertura frente a bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*; y utilizar daptomicina en lugar de vancomicina si la CMI para *S.aureus* >1mg/L o la bacteriemia es persistente (Gudiol 2009).

b) Receptores de trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos.

El tratamiento empírico recomendado en los receptores de trasplante con sospecha de bacteriemia de origen desconocido adquirida en la comunidad sería un betalactámico de amplio espectro, ceftriaxona o amoxicilina-ácido clavulánico. En los casos de adquisición nosocomial o en presencia de neutropenia o de sepsis grave o shock, el tratamiento debe tener actividad frente a *P. aeruginosa*. En los

pacientes con sepsis grave o shock séptico se recomienda añadir vancomicina/daptomicina y considerar el tratamiento antifúngico con actividad frente a *Candida spp* (Cisneros 2007).

c) Pacientes con cáncer y neutropenia secundaria a quimioterapia.

Ante la sospecha de sepsis sin foco aparente, sin mucositis importante y con estabilidad clínica, está indicado el tratamiento con un betalactámico con actividad frente a *P. aeruginosa* como cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem. Se recomienda añadir un glicopéptido, vancomicina, o daptomicina en presencia de mucositis grave, colonización previa por SARM, infección del CV, y sepsis grave o shock séptico. En las áreas hospitalarias con CMI para *S.aureus* > 1 mg/L se recomienda el uso de daptomicina en lugar de vancomicina. Linezolid es una alternativa a los glicopéptidos en esta indicación (Gudiol 2009). En general, el tratamiento combinado con aminoglucósidos se desaconseja porque no ha demostrado beneficio frente a la monoterapia e incrementa los efectos adversos (Paul 2004).

En pacientes con sepsis grave o shock séptico además de lo previo, se recomienda añadir un antifúngico activo frente a *Candida spp*. Anfotericina B y caspofungina se han comparado en el tratamiento de la candidiasis invasora, incluyendo un reducido número de pacientes neutropénicos, alcanzando una eficacia equivalente (Pappas 2004).

d) Pacientes con infección por VIH.

En los pacientes con infección por el VIH con sospecha de bacteriemia comunitaria y con linfocitos CD4 > 50 cel/mm³ se recomienda amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de amplio espectro como ceftriaxona o cefotaxima. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es < 50 células por mm³ se recomienda un betalactámico con actividad frente a *P. aeruginosa* como cefepima (Cisneros 2007).

e) Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

En los pacientes con ADVP con sospecha de bacteriemia comunitaria es obligada la cobertura de SASM con cloxacilina. Cuando se sospechen infecciones mixtas con *Streptococcus pyogenes* e incluso anaerobios y bacilos gramnegativos procedentes de la boca, el tratamiento empírico recomendado es amoxicilina-ácido clavulánico (Cisneros 2007).

f) Otros grupos de pacientes con enfermedades subyacentes.

En los pacientes con cirrosis hepática, en los que *E. coli* es la etiología más probable (Thulstrup 2000), el tratamiento empírico recomendado es ceftriaxona o cefotaxima, considerando los factores de riesgo para BLEE. En los pacientes con esplenectomía el tratamiento debe ir dirigido hacia las bacterias capsuladas (Davidson 2001), por lo que ceftriaxona o cefotaxima son la mejor elección. En los pacientes con lesión medular con sospecha de bacteriemia, en los que la etiología mixta es frecuente, el tratamiento empírico recomendado es amoxicilina-ácido clavulánico. En la Tabla 7 se presentan las recomendaciones de tratamiento dirigido para poblaciones especiales de pacientes.

2.1.3 Tratamiento dirigido

La confirmación de la bacteriemia mediante la identificación del microorganismo y la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos está disponible generalmente a las 48-72 horas de la extracción de los hemocultivos. Esta información y la evolución clínica del paciente son la base para modificar el tratamiento empírico e indicar el tratamiento antimicrobiano dirigido. Para la selección del tratamiento antimicrobiano dirigido hay que considerar cinco principios básicos (Cisneros 2007): eficacia, seguridad, espectro e impacto ecológico reducidos, facilidad de administración y coste económico. En la evaluación del tratamiento hay que valorar también que la dosis y duración es la adecuada y programar una terapia secuencial a vía oral.

La duración idónea del tratamiento de las bacteriemias no está definida. La mayoría de los tratamientos actuales de la bacteriemia son más prolongados de lo necesario. Se han propuesto algunos marcadores de inflamación como guía en la duración del tratamiento. Entre ellos los niveles en sangre de la proteína C reactiva (PCR) parece relacionarse con la respuesta al tratamiento antibiótico. En los pacientes con bacteriemia cuyos niveles de PCR descienden rápidamente, una pauta corta de antimicrobianos suele ser efectiva. Por el contrario, en aquellos sin respuesta o respuesta bifásica, un replanteamiento clínico y el cambio de tratamiento pueden mejorar el pronóstico (Povoa 2003).

En pacientes seleccionados, con tolerancia a la vía oral y con alternativas de tratamiento oral en función del antibiograma, origen de la bacteriemia y farmacocinética de los fármacos, puede realizarse tratamiento secuencial una vez estabilizado el cuadro clínico. En la bacteriemia por *S. aureus* sensible, ciprofloxacino más rifampicina oral se ha mostrado eficaz incluso en pacientes con endocarditis derecha. En pacientes con pielonefritis bacteriémica, ciprofloxacino oral es tan eficaz como por vía intravenosa (Mombelli 1999). En el tratamiento de la candidemia el tratamiento con fluconazol o con voriconazol oral a partir del 4º día es tan eficaz como continuar con anfotericina intravenosa (Kullberg 2005).

Por su relevancia clínica revisaremos el tratamiento dirigido de las bacteriemias por *S. aureus* y por *P. aeruginosa*.

A. TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR *S. AUREUS* (Cisneros 2007, Gudiol 2009).

Cloxacilina es el tratamiento de elección en la bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM). Algunos expertos recomiendan la adición de gentamicina en las bacteriemias de presentación grave durante los primeros 3-5 días de tratamiento, aunque el beneficio clínico de esta combinación, que incrementa el riesgo de nefrotoxicidad, no se ha demostrado. En los pacientes con alergia no anafiláctica a la penicilina y en los pacientes en hemodiálisis,

cefazolina es una buena opción terapéutica y en los pacientes con anafilaxia, vancomicina.

En el caso de SARM, el tratamiento antibiótico debe realizarse con un glucopéptido, bien vancomicina a dosis de 30 mg/kg de peso/día (y ajustando las dosis en función de los niveles valle que deben ser de $>15 \mu\text{g/mL}$) o teicoplanina a dosis de 6 mg/kg. En los últimos años se han puesto de manifiesto las limitaciones de vancomicina en el tratamiento de las infecciones por SARM y, además, ha aparecido el problema de la disminución de sensibilidad a ésta. Para pacientes con infección por SARM no neumónica con concentración inhibitoria mínima a vancomicina $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, en los casos en los que la respuesta clínica inicial no sea favorable, y en casos de origen no pulmonar, se recomienda el tratamiento con daptomicina a dosis de 6mg/kg/día. En los casos de bacteriemia secundaria a neumonía, debe considerarse el tratamiento con linezolid. La duración del tratamiento en la bacteriemia no complicada debe ser de 10-14 días, y en la bacteriemia complicada, de 4 semanas. El tratamiento secuencial por vía oral, con fármacos como el linezolid, podría plantearse en pacientes con situación clínica estable, sin complicaciones metastásicas y con hemocultivos de control negativos. En todos los casos en que se administre vancomicina o teicoplanina de manera empírica y la infección finalmente resulte ser causada por *S. aureus* sensible a meticilina, debe cambiarse el tratamiento a cloxacilina (salvo en los pacientes alérgicos) por su mayor eficacia.

En la bacteriemia por *S. aureus*, el tratamiento comprende una serie de medidas, además del uso del antimicrobiano adecuado. La detección de una bacteriemia por *S. aureus*, independientemente de su sensibilidad a meticilina, en un paciente portador de catéter vascular obliga a su retirada inmediata. Es necesario buscar la presencia de signos cutáneo-mucosos sugestivos de bacteriemia complicada e intentar localizar el origen de la bacteriemia. Se deben realizar hemocultivos de control a las 72 horas del inicio del tratamiento para comprobar el aclaramiento de la bacteriemia, y descartar activamente

endocarditis o focos secundarios cuando la bacteriemia sea persistente u ocurra en un paciente con cardiopatía predisponente.

B. TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR *P. AERUGINOSA*.

Los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* son ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, doripenem, piperacilina/tazobactam, aztreonam y ciprofloxacino. En la bacteriemia por *P. aeruginosa* tradicionalmente se recomendaba el tratamiento combinado con un antibiótico betalactámico antipseudomónico y un aminoglucósido. La asociación de un aminoglucósido no ha mostrado mayor eficacia, pero puede asociarse en infecciones muy graves inicialmente con el objetivo de aumentar el espectro de acción. Existen estudios clínicos que sugieren que la monoterapia con betalactámicos activos frente a *P. aeruginosa* es tan eficaz como el tratamiento combinado (Vidal 1996), incluso en pacientes con cáncer y neutropenia, y en pacientes con shock y neumonía. Por ello se recomienda que el tratamiento dirigido de la bacteriemia por *P. aeruginosa* se realice con un betalactámico con actividad frente a la misma. En pacientes con infecciones no complicadas puede valorarse el tratamiento oral con ciprofloxacino, aunque la posibilidad de aparición de resistencias es considerable. En cepas multirresistentes puede que la única opción sea colistina (Cisneros 2007).

2.1.4 Tratamiento de soporte del paciente con sepsis grave o shock séptico

El tratamiento de soporte precoz junto con el tratamiento antimicrobiano apropiado aumenta la supervivencia de los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Las medidas recomendadas para el tratamiento de soporte de estos pacientes han sido consensuadas por varias sociedades científicas internacionales (Dellinger 2004). Las recomendaciones se basan en la reposición de fluidos, uso

de vasopresores, control de glucemias, administración de hemoderivados y uso de corticoides.

En cuanto a los fluidos, se deben administrar 500-1000 ml. de cristaloides o 300-500 ml de coloides en 30 minutos. Se recomienda repetir si no hay respuesta de la tensión arterial y de la diuresis. Si la reposición de fluidos fracasa, se debe iniciar tratamiento con dopamina o con norepinefrina. Se debe considerar vasopresina en shock refractario a los vasopresores previos y dobutamina en pacientes con bajo gasto cardíaco. El control de la glucemia también es importante, debiéndose mantener por debajo de 150 mg/dl utilizando insulina en perfusión continua. Se recomienda reponer la volemia con hemoderivados mediante la transfusión de concentrados de hematíes cuando la hemoglobina sea inferior a 7 g/dl en ausencia de enfermedad coronaria o de hemorragia aguda; y la transfusión de plaquetas cuando el recuento sea inferior a 5000/mm³, y en caso de sangrado, cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 30.000/mm³. En el caso de los corticoides se debe administrar 200-300 mg/día de hidrocortisona en 3-4 dosis durante un máximo de 7 días en los pacientes con shock séptico que requieran tratamiento con vasopresores.

2.1.5 Tratamiento apropiado: impacto en el pronóstico de la bacteriemia

Un tratamiento antimicrobiano adecuado es considerado el determinante pronóstico con más peso susceptible de ser controlado por un clínico (Kollef 1999). Múltiples estudios avalan esta afirmación. La mayoría de ellos son estudios observacionales y prospectivos, realizados en distintas poblaciones de pacientes sépticos que miden el impacto del tratamiento adecuado después de ajustar por posibles factores de confusión (Garnacho-Montero 2003, Harbarth 2003, Ibrahim 2000, McArthur 2003, Valles 2003). Existe cierta controversia al respecto, ya que hay algunos estudios que no encontraron asociación entre el pronóstico y el tratamiento inadecuado (Rello I 1994, Scarsi 2003, Ammerlaan

2009, Vallés 1997) o sólo encuentran esta relación para poblaciones concretas (Ammerlaan 2010, Lin 2008).

Por cuestiones éticas esta asociación no puede ser estudiada en ensayos clínicos aleatorizados y por tanto, la naturaleza observacional de estos estudios, no permite establecer una relación causa-efecto entre el tratamiento empírico adecuado y un peor pronóstico. Son muchas las cohortes de **bacteriemias de adquisición nosocomial** en las que se ha descrito el valor pronóstico del tratamiento, describiéndose una mortalidad de hasta siete veces más en los pacientes con tratamiento empírico inadecuado (Ibrahim 2000).

En los estudios de Garnacho-Montero y su grupo, entre los pacientes admitidos en **UCI** por sepsis, se observó que un tratamiento empírico inadecuado se asociaba con una mayor mortalidad total hospitalaria, a los 28 y a los 60 días. El tratamiento inadecuado era factor de riesgo en pacientes médicos, mientras, que el recibir tratamiento adecuado fue protector en los pacientes quirúrgicos. La mortalidad precoz, en los primeros tres días, no se vio afectada por el tratamiento, y en cambio se relacionó con una mayor comorbilidad y la presencia de fallo renal, hepático y/o respiratorio. Los factores asociados a un tratamiento empírico inadecuado fueron la infección fúngica y el tratamiento antibiótico en el mes previo.

Posteriormente, sobre la misma población, Garnacho-Montero et al., realizaron un estudio retrospectivo de cohortes apareadas (Garnacho-Montero 2008). Obtuvieron 87 parejas. El exceso de mortalidad intrahospitalaria fue de 31,4% en el grupo de tratamiento inadecuado. Y entre los supervivientes, el tratamiento inadecuado también se asoció con una estancia más prolongada (15 días) (Ibrahim 2000, Garnacho-Montero 2008). En este estudio, la información respecto a los costes no estaba disponible, pero los autores apuntan que la variable relacionada con mayor coste en la UCI era la duración de la estancia. Por tanto, concluyen que un tratamiento empírico adecuado no solo aumenta la supervivencia sino, que resulta una estrategia coste-efectiva.

Ésta relación no solo se ha descrito con pacientes bacteriémicos en UCI sino también en aquellos con **bacteriemia de adquisición comunitaria** (Kollef 1999); siendo el riesgo de muerte de hasta cuatro veces mayor en los pacientes con tratamiento inadecuado. Los factores de riesgo encontrados para recibir un tratamiento empírico inadecuado en pacientes con bacteriemia comunitaria fueron la administración previa de antibióticos, la severidad clínica y la edad del paciente.

Parece que el valor pronóstico del tratamiento empírico puede variar en función de las características del huésped y el cuadro clínico. Harbarth et al., en un estudio multicéntrico de pacientes con sepsis grave, concluyeron que el tratamiento antimicrobiano empírico estaba asociado de manera independiente con un incremento de la mortalidad, pero que ésta relación pudiera no mantenerse en el caso de pacientes con infecciones no graves. También crearon un modelo predictivo del tratamiento empírico inadecuado que incluía las variables: ser europeo, no presentar infección comunitaria, infección originada por patógeno multirresistente, infección fúngica o enterocócica (Harbarth 2003). Lin et al describieron que el tratamiento inadecuado se relacionaba con una mayor mortalidad sólo en los pacientes neutropénicos (Lin 2008).

Uno de los aspectos más relevantes en relación al tratamiento y al pronóstico de la bacteriemia, es **el tiempo** en que éste es administrado. En el estudio de Kumar et al., se concluye que el tratamiento con un antibiótico adecuado en la primera hora de hipotensión del paciente con shock séptico se asociaba con una menor mortalidad. Cada hora de retraso en las primeras 6 hrs. se asoció con un incremento de mortalidad por hora de un 7,6%. A pesar de estas conclusiones, solo el 50% de los pacientes con shock séptico recibieron un tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras 6 horas de hipotensión (Kumar 2006). Esta relación entre el tiempo de inicio del tratamiento y una mayor mortalidad había sido descrita previamente para la neumonía asociada a ventilación mecánica (Kollef 2002). Luna et al., en un estudio de tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica, encontraron, que una corrección del

tratamiento inadecuado, basado en el resultado de los hemocultivos, una vez que el tratamiento empírico inicial había sido inadecuado, no reducía la mortalidad (Luna 2006). Los factores de riesgo descritos para el retraso en la administración de un tratamiento adecuado son la toma previa de antibióticos, el origen nosocomial, la presencia de catéter intravascular, la no consulta a un especialista en enfermedades infecciosas, la infecciones debidas a microorganismos concretos como enterococo, *Candida spp.*, bacilos gramnegativos y las bacteriemias polimicrobianas (McDonald 2005, Kumar 2006, Kollef 2000).

Partiendo de la afirmación de que el tratamiento inadecuado implica un peor pronóstico, tendríamos que considerar los factores que se asocian a un tratamiento inadecuado. McDonald et al., estudiaron la relación entre el tratamiento adecuado de inicio y el **tipo de adquisición** de la bacteriemia. En su estudio, los pacientes con bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios presentaron una probabilidad tres veces mayor que las comunitarias de recibir tratamiento inadecuado en el análisis multivariante. Esto ocurría sólo para la condición de "hospitalización en los 90 días previos" (McDonald 2005, Friedman 2002). Las estrategias para minimizar el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado incluyen la consulta a un especialista de enfermedades infecciosas, el uso de guías de práctica clínica de antimicrobianos y de métodos más rápidos de identificación microbiológica (Kollef 2000).

Otro aspecto importante a considerar en relación al tratamiento y al pronóstico, es alcanzar los **objetivos farmacocinéticos (pk) y farmacodinámicos (pd)**. La relación cuantitativa entre un parámetro pc y otro parámetro microbiológico (como la concentración mínima inhibitoria) es conocido como "término PK/PD". Múltiples estudios han descrito los términos pk/pd predictores de mayor eficacia para cada familia de antibióticos. Así la C_{max} (concentración máxima del antibiótico en el plasma)/CMI se ha descrito como el mayor predictor de eficacia para los aminoglucósidos; el AUC (área bajo la curva)/CMI para las quinolonas, los glicopéptidos y los ketólidos; y el T>CMI (tiempo por encima de la CMI en plasma) para los betalactámicos y macrólidos.

Además se han propuesto puntos de corte pk/pd para cada antimicrobiano y microorganismo, utilizando para su cálculo modelos de simulación de Montecarlo (Rybak 2006). El conocimiento de la relación pk/pd predictiva de mayor eficacia para cada antibiótico debe ser tenido en cuenta en la planificación del tratamiento antimicrobiano.

En base a estos estudios, podemos concluir que la administración precoz de un antibiótico adecuado disminuye la mortalidad en pacientes con bacteriemia. El tratamiento empírico inapropiado es más frecuente en las siguientes circunstancias: bacteriemia de adquisición nosocomial, asociada a los cuidados sanitarios, administración previa de antibióticos, ausencia de consulta a un especialista en enfermedades infecciosas y, presencia de microorganismos multirresistentes. Estos estudios sugieren que el conocimiento de estos factores de riesgo, de la flora microbiológica local, el uso cíclico de diversos antibióticos y los programas de administración de los mismos, disminuyen los tratamientos inadecuados y por tanto, mejoran el pronóstico de las bacteriemias (Kollef 1999, Garnacho-Montero 2003, Harbarth 2003, Ibrahim 2000, McArthur 2003, Vallés 2003, Vallés 1997, Garnacho-Montero 2008, McDonald 2005, Kumar 2006, Kollef 2002, Luna 2006, Kollef 2000).

2.2 ETIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA E IMPACTO EN EL PRONÓSTICO

Se han descrito etiologías concretas relacionadas con un peor pronóstico de la bacteriemia. En la Tabla 8 se expone la mortalidad de la bacteriemia en función de la etiología (Wisplinhoff 2004).

En algunos estudios este peor pronóstico se atribuye a la mayor frecuencia con la que ciertos patógenos son tratados de forma indebida. En otros, la mortalidad asociada a la etiología se describe independiente del tratamiento adecuado, debido probablemente a los factores virulentos del patógeno y a la

respuesta inflamatoria que origina en el huésped. A continuación se resumen algunos de estos estudios.

McArthur et al., observaron que en los pacientes con sepsis por *S. aureus*, *P. aeruginosa* u hongos y las bacteriemias polimicrobianas se asociaron con mayor frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado. La mayor tasa de mortalidad fue presentada por pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y tratamiento empírico inadecuado (McArthur 2003).

En el estudio de Diekema et al (Diekema 2002), que consideraba episodios tanto comunitarios como nosocomiales, la mayor mortalidad cruda se debió a las levaduras (44%) y a los anaerobios (41%). *S. pneumoniae* fue el patógeno asociado con menor mortalidad cruda (7%). En el estudio multivariante, los anaerobios fueron los únicos encontrados asociados de manera independiente a una mayor mortalidad.

En el estudio de Harbarth et al, la mortalidad global era del 27-37% con amplias diferencias según la etiología de la bacteriemia siendo del 21% para los pacientes con bacteriemia por ECN y del 39% para la bacteriemia por *P. aeruginosa* y *Candida spp* (Harbarth 2003).

En el estudio de bacteriemias comunitarias de Kollef, estos patógenos eran los relacionados con un tratamiento empírico inadecuado. En pacientes con bacteriemias polimicrobianas la mortalidad cruda fue de 32% (Kollef 1999).

***S. aureus*, bacilos gram negativos resistentes a antimicrobianos y *Candida spp*.** son los patógenos causante de bacteriemias relacionados en múltiples estudios con un peor pronóstico y por tanto, considerados en general como **"de alto riesgo"**. Otros como ECN, *S. pneumoniae* y *E. coli* parecen asociarse a menor mortalidad (Ibrahim 2000, McArthur 2003, Diekema 2002, Harbarth 2003, Kollef 1999). Considerando los diferentes grupos, los gram negativos presentan hasta un riesgo de muerte hasta 6 veces mayor comparado

con los gram positivos. La bacteriemia debida a microorganismos “de alto riesgo” se asocian a un riesgo hasta tres veces mayor de mortalidad (Garrouste-Orgeas 2006).

A continuación se describen las características de los microorganismos clásicamente relacionados con un peor pronóstico. Las características relacionadas con cepas resistentes se describirán en el apartado de resistencias.

S. aureus es una de las principales causas de bacteriemia y se asocia con una mortalidad de entre 24-43% en diferentes estudios (McArthur 2003, Jeunsen 2002, González-Barca 2002, Hill 2001). El riesgo potencial de desarrollo de endocarditis y de focos a distancia, aumenta el riesgo de mortalidad. En un estudio internacional que incluía 1779 pacientes con endocarditis, el 31,4% fueron producidas por *S. aureus* y se asociaban con mayor incidencia de fenómenos embolígenos, ictus, bacteriemia persistente y muerte comparado con endocarditis producidas por otros patógenos ($p < 0,001$) (Fowler 2005). La incidencia de *S. aureus* y sus complicaciones han aumentado en los últimos años debido al aumento de procedimientos invasivos, del número de pacientes inmunodeprimidos por VIH, cáncer o transplantes, y al aumento de cepas resistentes a los antibióticos disponibles (Cosgrove 2003, Naber 2009). Los factores asociados a una peor evolución en una bacteriemia por *S. aureus* son la edad mayor de 60 años, la presencia de endocarditis en no ADVP, la adquisición nosocomial, el shock, el tratamiento empírico inapropiado, la neutropenia por cáncer y el origen respiratorio o no filiado (Jeunsen 2002, González-Barca 2002, Hill 2001). Una terapia precoz y agresiva y la retirada precoz de catéteres son indispensables para su correcto manejo.

Entre los **bacilos gram negativos** los que se consideran asociados a un peor pronóstico son *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Existe controversia en relación a *Enterobacter spp.* Lo relativo al pronóstico de las enterobacterias productoras de BLEE se describe en el apartado de resistencias.

P. aeruginosa es un importante patógeno nosocomial, especialmente en individuos con neutropenia o inmunocomprometidos como pacientes con infección VIH muy avanzada, pacientes con neoplasias sometidos a tratamientos quimioterápicos y en los pacientes con patología estructural pulmonar (sobre todo, fibrosis quística, broquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada) (Vidal 1996, Kang 2003). Presenta resistencia intrínseca a ampicilina, cefazolina, cefuroxima y ácido nalidíxico. La frecuencia de resistencia a carbapenemas, piperacilina/tazobactam, ceftazidima o cefepima y ciprofloxacino en hospitales españoles está entre el 5 y el 25%, según los antimicrobianos, los hospitales y las unidades consideradas (EARSS 2008). La contaminación ambiental, la transmisión cruzada por parte de los sanitarios y el uso de antimicrobianos son clave, dado que en algunos casos las resistencias aparecen o se hacen evidentes en el curso del tratamiento, por selección de mutantes resistentes preexistentes o desrepresión de mecanismos de resistencia no expresados (resistencia secundaria). En los casos de resistencia primaria (adquisición de una cepa ya resistente), el uso de antibiótico favorece la diseminación por selección (Vidal 1996, Kang 2003).

Durante los años 60, cuando *P. aeruginosa* emergió como una causa común de bacteriemia y no existían antibióticos efectivos contra ella, la mortalidad de la bacteriemia era de casi un 90%. Con la incorporación de estos antibióticos el pronóstico ha mejorado, pero a pesar de ello continúa siendo una causa importante de infección, con una mortalidad que oscila entre un 18 y un 61% en diferentes estudios. Dado el alto nivel de resistencias en *P. aeruginosa* y que es clínicamente indistinguible de otras infecciones por bacterias gramnegativas, en muchas ocasiones el tratamiento empírico es erróneo. En un estudio retrospectivo en el que se analizaron 136 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*, los factores de riesgo relacionados con una mayor mortalidad en el estudio multivariante fueron sepsis grave, neumonía, retraso en el inicio de tratamiento adecuado y una puntuación alta en el APACHE II (Kang 2003).

A. baumannii se ha convertido en una de los mayores patógenos nosocomiales en muchos hospitales del mundo y se asocia a una gran morbimortalidad. La capacidad de desarrollo de resistencias de este patógeno a los antimicrobianos es única, describiéndose aislamientos clínicos resistentes a todos los antimicrobianos disponibles (Rodríguez-Baño 2003). Las infecciones por ***A. baumannii*** multirresistente (ABMR) clásicamente se han relacionado con pacientes ingresados en unidades de intensivos, con uso previo de antimicrobianos de amplio espectro y frecuentemente sometidos a ventilación mecánica. En los últimos años se ha descrito la infección por *A. baumannii* asociado a un perfil de paciente anciano, con comorbilidad, en infección relacionada con la atención sanitaria y con una mortalidad cruda superior al 50%. A pesar de tratarse de un microorganismo considerado como poco virulento, se considera que es causante de mortalidad atribuible. En un estudio prospectivo desarrollado en nuestro medio, la mortalidad atribuible a la bacteriemia por *A. baumannii* fue del 25,6%. En el estudio multivariante de este estudio, la terapia inapropiada, el shock séptico y una gran comorbilidad estaban asociados con un peor pronóstico (Rodríguez-Baño 2003).

Enterobacter spp. es un patógeno que aparece con cierta frecuencia en las bacteriemias nosocomiales. Es varios estudios realizados en cohortes de pacientes críticos, se describe una mortalidad asociada a este patógeno de entre 23-32%. A pesar de ello, no está clara la causalidad y el impacto de *Enterobacter spp.* en la supervivencia. Blot et al. diseñaron un estudio de cohortes de pacientes ingresados en UCI, apareadas por gravedad según el APACHE II. Tras ajustar en función de la gravedad clínica y las enfermedades de base, no encontraron diferencias de mortalidad entre pacientes con bacteriemia por *Enterobacter spp.* y los pacientes del grupo apareado. En presencia de un tratamiento antimicrobiano adecuado, la bacteriemia por *Enterobacter spp.* no afectaba adversamente el pronóstico (Blot 2003). Este estudio, como otros realizados por este grupo, tiene como importantes limitaciones un bajo poder estadístico para mostrar diferencias y el riesgo de sobreapareamiento. Es importante considerar en relación al tratamiento empírico de *Enterobacter spp.*

que cada vez existen más cepas que hiperproducen la betalactamasa AmpC que confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a penicilinas con inhibidores de betalactamasas, frecuentemente utilizadas en el tratamiento de bacteriemias por bacilos gram negativos. En relación a lo anterior, en un análisis retrospectivo realizado por Marcos et al., el uso empírico de piperacilina-tazobactam se asoció de manera independiente con una mayor mortalidad por *Enterobacter spp* (Marcos 2008).

Las **fungemias** son infecciones graves, rápidamente progresivas, con dificultad en su diagnóstico precoz y refractariedad al tratamiento (Pachón 2006, Fraser 1992, Gómez 2001, Jarvis 1995). Aunque *Candida albicans* es la especie aislada con más frecuencia (Fraser 1992-Jarvis 1995), últimamente se describen infecciones por otras especies de *Candida*, con aumento de resistencias frente a determinados antifúngicos y una mayor mortalidad. Desde el inicio de la década de los 80, se ha producido un incremento > 400% de las fungemias en los hospitales, constituyendo en la actualidad el 10%-15% de las infecciones graves sépticas. Gómez et al., estudiaron una serie de fungemias con el objetivo de describir sus características epidemiológicas y pronósticas. En esta serie la tasa de mortalidad fue del 49,6% (Gómez 2001), semejante a la señalada por otros autores que encuentran que el aislamiento en sangre de un hongo es factor independiente asociado a mortalidad (Fraser 1992, Jarvis 1995). La ausencia de tratamiento es un factor que aumentó las complicaciones a distancia en el 20% de los casos. Como factores pronósticos asociados a mayor mortalidad, se encontraron al igual que en otros estudios, edad superior a 65 años, situación de gravedad crítica inicial, presencia de complicaciones y uso tardío de antifúngicos. De igual forma, describieron que los antecedentes de cirugía previa, leucocitosis >12.000 y foco no aclarado, eran factores asociados significativamente con una mayor mortalidad (Gómez 2001).

2.3 RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Un reciente artículo narraba como en marzo de 1942, una mujer de 33 años casi falleció a causa de una sepsis estreptocócica a pesar de todos los esfuerzos médicos disponibles. Los clínicos responsables intentaron conseguir una pequeña cantidad de una sustancia recientemente descubierta, la penicilina. Tras la administración repetida de pequeñas dosis de esta sustancia la paciente se recuperó completamente. Sesenta años después, un hombre de 70 años murió en San Francisco de una endocarditis por *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina a pesar de haber recibido los mejores antibióticos disponibles (Arias 2009). Historias como ésta se repiten en todo el mundo. En las infecciones por microorganismo multirresistente nos encontramos con una situación semejante a la de la era preantibiótica: no existen antibióticos disponibles para tratar ciertos microorganismos, y el pronóstico de los pacientes infectados por estos patógenos se ensombrece.

2.3.1 Concepto y clasificación (Gold 1996, Wise 2006)

Las bacterias, por su tremenda capacidad de adaptación, pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. Esta resistencia puede ser natural o adquirida. Existe una resistencia **natural o intrínseca** en las bacterias si carecen de diana para un antibiótico (como la falta de pared en el *Mycoplasma* en relación con los betalactámicos). La **resistencia adquirida** es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La mutación cromosómica permite la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos). La resistencia transmisible está mediada por plásmidos, transposones o integrones que pueden transmitirse de una bacteria a otra.

Las bacterias adquieren mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción. Los mecanismos de resistencia antimicrobiana son fundamentalmente tres:

1) **Inactivación del antibiótico por enzimas**: la bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas. La adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas) es la causa más frecuente de resistencias a betalactámicos. Las betalactamasas plasmídicas de las bacterias gram negativas producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia a la práctica totalidad de los antibióticos betalactámicos. Existen inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Algunas betalactamasas no son inhibibles por estas sustancias.

También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas.

2) **Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana**: las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3) **Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico**. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) y de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de

penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente. La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gramnegativas (*Haemophilus*, gonococo), pueden ser debidas a alteraciones de PBPs.

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas.

2.3.2 Epidemiología de la resistencia

El problema de la resistencia y su incremento a nivel mundial está bien estudiado. En España se ha descrito una alta prevalencia de resistencia, sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias, como *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp o *E. coli* (Daza 1998).

Uno de los principales factores que favorecen la emergencia y diseminación de cepas resistentes es la presión selectiva de los antibióticos. El consumo (uso y/o abuso) de los antibióticos influye en las resistencias, no sólo de las bacterias patógenas, sino también de las saprofitas y oportunistas. Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, estando implicados los antibióticos utilizados en medicina, y de forma muy importante los empleados en veterinaria (Gold 1996, Daza 1998, Wise 2006).

La estancia prolongada en el hospital predispone a la infección con microorganismos multirresistentes debido a la mayor probabilidad de ser colonizados, de recibir pautas de antibiótico o de sufrir alguna maniobra invasiva

(Kollef 2000). Chen et al. encontraron una relación significativa entre la hospitalización en los 360 días previos a la bacteriemia y de que ésta fuera causada por un patógeno multirresistente. Observaron que tras la colonización de un paciente por una bacteria multirresistente la recuperación de la flora sensible tenía una evolución lineal de un 17% mensual desde la fecha de alta. A los 3 meses los pacientes aún tenían una probabilidad de un 57,2% de estar colonizados (Chen 2008). Por esta razón, este grupo también plantea la necesidad de considerar como "bacteriemia asociado a los cuidados sanitarios" a todas aquellas desarrolladas en el primer año tras un episodio de hospitalización (en lugar de 90 días).

2.3.3 Epidemiología de microorganismos multirresistentes presentes en la práctica clínica

1) SARM: El pronóstico de las infecciones por *S. aureus* cambió sustancialmente con la introducción de la penicilina, pero pronto se aislaron cepas productoras de penicilinasas; la transmisión por plásmidos de esta resistencia favoreció su propagación, siendo en el momento actual más del 90% de las cepas, tanto extra como intrahospitalarias, resistentes por este mecanismo. La aparición de meticilina y otras penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasas pareció resolver el problema un tiempo, pero pronto empezaron a aparecer cepas meticilin-resistentes (Smith 1999). En USA la proporción de SARM comunicados al National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) aumentó del 2% en 1975 a 35% en 1996. En Europa la prevalencia varía mucho de un país a otro siendo superior en los países del sur y en Irlanda (Smith 1999). En España, desde 1986 a 1996, la prevalencia de SARM, en cepas hospitalarias, aumentó desde el 1,5% al 17,9% y también era diferente entre una regiones y otras. La prevalencia de SARM en España en 2008, según el informe del EARSS fue de 26% (EARSS 2008).

El principal reservorio de SARM lo constituyen los propios pacientes colonizados. El principal mecanismo de transmisión es el contacto directo, lo que se produce frecuentemente de manera cruzada entre pacientes a través de las manos y guantes del personal sanitario. El uso de antimicrobianos, sobre todo cefalosporinas y quinolonas, favorece la diseminación. Dado que la colonización por SARM puede ser muy duradera (hasta de varios años), los pacientes que se han colonizado en un contacto previo con el medio sanitario pueden presentar mucho tiempo después una infección por este microorganismo (Rodríguez-Baño 2008, Fowler 2005, Cosgrove 2003, Naber 2009, Smith 1999).

En las últimas décadas se han descrito cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) y heterorresistentes. Por cepa heterorresistente se entiende aquella que presenta alguna subpoblación bacteriana que muestra CMIs intermedias a vancomicina. Hasta la fecha no se han descrito en nuestro medio cepas verdaderamente resistentes a vancomicina (Soriano 2008).

2) Enterobacterias productoras de BLEE.

La epidemiología de las **enterobacterias productoras BLEE** depende del microorganismo que porta el plásmido que codifica la betalactamasa y de los elementos genéticos móviles asociados a los genes que codifican la BLEE. Las BLEE son enzimas plasmídicas presentes en las enterobacterias que confieren resistencia clínicamente significativa a las penicilinas y todas las cefalosporinas (con la excepción de las cefamicinas, aunque esto no tiene interés terapéutico); se inhiben por los inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico. Los microorganismos productores de BLEE (sobre todo enterobacterias) son con frecuencia resistentes además a otros antimicrobianos, como quinolonas, cotrimoxazol y aminoglucósidos. Asimismo, en los últimos años se ha apreciado un aumento en la frecuencia de resistencias a amoxicilina/clavulánico en este grupo de patógenos, lo que supone otro motivo de preocupación al tratarse del antimicrobiano más usado en nuestros hospitales y en la comunidad (Rodríguez-Baño 2004, Rodríguez-Baño 2008).

En España, a finales de los años 80, Peña y cols. estudiaron un brote de *K. pneumoniae* productor de BLEE en UCI afectando a 145 pacientes. Se detectó un único clon de la bacteria, y el tipo de infección más frecuente fue la bacteriemia (Peña 1998). En relación a la epidemiología de *K. pneumoniae* productor de BLEE predomina la infección nosocomial, el principal reservorio lo constituyen los pacientes colonizados (aunque se han descrito reservorios ambientales) y la transmisión es cruzada. El uso de cefalosporinas favorece la diseminación en el ámbito hospitalario (Peña 1988).

En años recientes se considera a *E. coli* productor de BLEE, y particularmente las cepas productoras de un tipo específico de BLEE, las CTX-M, como patógenos emergentes en todo el mundo. Globalmente, aproximadamente la mitad de los casos de infección por *E. coli* productor de BLEE afectan a pacientes no hospitalizados, en los que el tipo más frecuente de infección es la infección del tracto urinario. En recientes estudios en nuestra área, 12% de los pacientes no hospitalizados y el 16% de los pacientes hospitalizados con infecciones debidas a *E. coli* productor de BLEE fueron bacteriémicas. Los principales factores de riesgo son haber recibido recientemente cefalosporinas o quinolonas, la mayor edad, la presencia de determinadas patologías de base como la diabetes, y los procedimientos urinarios como el sondaje. En el caso de *E. coli* productor de BLEE en la comunidad, se cree que los alimentos constituyen un vehículo importante, así como la transmisión de persona a persona, sobre todo en el ámbito familiar (Rodríguez-Baño 2004, Rodríguez-Baño 2006, Rodríguez-Baño 2008).

Las BLEE se han ido identificado de forma creciente en otras enterobacterias, sobre todo en *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Enterobacter* spp. El comportamiento epidemiológico de estas infecciones no ha sido tan bien estudiado (Winocur 2001).

3) Enterococos vancomicina resistentes:

Los **enterococos** tradicionalmente se han considerado comensales y poco virulentos, siendo su significación clínica incierta, salvo cuando producían endocarditis o infecciones del tracto urinario. Recientemente se ha visto un incremento en el número de infecciones nosocomiales por dichos microorganismos, se ha documentado la posibilidad de transmisión intrahospitalaria causando brotes y han aparecido resistencias que previamente no existían. En los 20 últimos años los enterococos se han convertido en el tercer agente etiológico, a escasa distancia de *E. coli* y *S. aureus*, en las infecciones nosocomiales (Daza 1998). Entre 1989 y 1993 el NNIS demostró (en USA) un incremento en el porcentaje de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) del 0,3 al 7,9%. En las UCIs pasó del 0,4 al 13,6%. A su vez, se objetivó que la mortalidad era mayor (36,6%) en los pacientes con infecciones por VRE que por enterococos sensibles (16,4%) (Goznes 1998). La cifra actual de VRE en USA es del 14%, mientras que en España oscila entre 1 y 4% según las regiones (Goznes 1998, Cercenado 1995). Los aislamientos de VRE de USA tienen muy poca variabilidad genética y son resistentes a múltiples antibióticos. En Europa los VRE de origen humano son altamente policlonales y son menos resistentes a antibióticos, presentando unos perfiles de sensibilidad similares a los VRE aislados en animales y aves de granja. Sin embargo, la mayor incidencia de infecciones por VRE en USA que en Europa se relaciona con el gran incremento en el consumo de vancomicina (más de 100 veces en 20 años) en USA (Gold 1996, Goosens 1998, Cercenado 1995).

En la Tabla 9 se describen los patógenos resistentes de mayor trascendencia clínica y la frecuencia de cepas resistentes a los distintos grupos de antibióticos en nuestro país según el informe del EARSS 2008.

2.3.4 Impacto de las resistencias antimicrobianas en el pronóstico de las bacteriemias

Las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos suponen uno de los retos más importantes de la medicina actual dado que estas infecciones se asocian, en general, con mayores tasas de fracaso terapéutico y, en los casos de las infecciones graves, con mayor mortalidad que las causadas por microorganismos sensibles. La aparición en incremento de la resistencias antimicrobianas ha contribuido al reconocimiento de tratamientos inadecuados en las infecciones nosocomiales debida a bacterias como *SARM*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas (Kollef 2000, Harbarth 2007).

La resistencia antimicrobiana se asocia no solo con una mayor mortalidad sino también con estancias más prolongadas y mayor coste sanitario en comparación con las infecciones causadas por microorganismos sensibles (Kollef 2003). En EEUU, el coste global nacional atribuible a las infecciones por patógenos multirresistentes se estima en 100 millones de dólares. Este gasto corresponde principalmente a la hospitalización prolongada y al mayor coste en antibióticos (Kollef 1999).

Sin embargo, no es fácil evaluar el impacto de las resistencias en el pronóstico, dado que las infecciones causadas por cepas resistentes ocurren con mayor frecuencia en pacientes con una situación basal más deteriorada (por su enfermedades de base y/o por su gravedad aguda), con lo que de por sí tienen mayor probabilidad de tener un peor pronóstico (es un ejemplo típico de sesgo de confusión). Esto obliga a realizar un adecuado control de variables confusoras en el análisis de estos datos.

Si el pronóstico de las infecciones es peor cuando están causadas por microorganismos resistentes, esto puede deberse a que estas cepas tengan más

(o más eficaces) factores de virulencia, o que el tratamiento adecuado de estas infecciones se retrase por la dificultad en acertar en el tratamiento empírico.

1) SARM

La mortalidad de la bacteriemia por SARM es mayor que la causada por *S. aureus* sensible. Un metaanálisis demostró un mayor riesgo de muerte (OR = 1,93; IC 95%: 1,54-2,42; $p < 0,001$). La mortalidad asociada a la meticilín-resistencia se mantiene tras ajustar por variables confundentes como la severidad basal. En este metanálisis se describen las razones por las que la meticilín-resistencia puede asociarse a un peor pronóstico: mayor virulencia del microorganismo resistente, eficacia disminuida de vancomicina y retraso en el tratamiento antibiótico adecuado (Cosgrove 2003). En un estudio reciente realizado en nuestro país se describió que la mortalidad asociada a *S. aureus* era significativamente mayor cuando el tratamiento empírico era vancomicina y la cepa tratada presentaba una CMI ≥ 2 $\mu\text{gr/mL}$ o cuando el tratamiento empírico era inadecuado (Soriano 2008). En el estudio de Lodise et al., un estudio retrospectivo sobre una cohorte de bacteriemias por *S. aureus*, encontraron que el retraso en el tratamiento empírico >44.75 horas era un factor predictor de mortalidad y se asociaba con una estancia prolongada y mayores costes. En el análisis univariante encontraron que la meticilina resistencia era el factor más importante que influía en el retraso del tratamiento (Lodise 2003).

2) Enterococo vancomicina resistente (ERV):

Enterococo vancomicina resistente es poco frecuente en nuestro medio, por lo que no existen estudios pronósticos al respecto (EARSS 2008). En estudios americanos se ha objetivado que la mortalidad era mayor (36,6%) en los pacientes con infecciones por EVR que en los que eran sensibles (16,4%) (Goosens 1998).

3) Enterobacterias multirresistentes:

Peralta et al. realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con bacteriemia por *E. coli*, y encontraron que los pacientes con bacteriemia por *E. coli* multirresistente (MR) presentaban menor frecuencia de tratamiento empírico adecuado (RR = 0,53; IC 95%:0,48-0,67) y también una mayor mortalidad (RR = 3,31; IC 95%: 1,72-6,36). Se detectó una asociación entre el número de antimicrobianos al que era resistente el microorganismo, la adecuación del tratamiento y la mortalidad. Los autores describen un notable exceso de mortalidad en pacientes con bacteriemia causada por *E. coli* resistente a amoxicilina clavulánico, que era el antimicrobiano usado con más frecuencia en la cohorte estudiada. Cuando la adecuación del tratamiento se excluía del modelo multivariante, la presencia de *E. coli* MR en el hemocultivo se asociaba con un peor pronóstico (Peralta 2007). En un estudio de una cohorte retrospectiva de bacteriemias originadas por *E. coli*, la presencia de resistencia a ciertos antimicrobianos, como quinolonas no se asoció con una mayor mortalidad. En cambio había cierta tendencia a un peor pronóstico en las cepas productoras de BLEE que las sensibles (7,2% vs 25%; p=0,053) (Cheong 2007). En otro estudio que incluyó 50 episodios de bacteriemias por *E. coli* BLEE, el 80% de los cuales fueron nosocomiales, la mortalidad de los episodios causados por *E. coli* productor de BLEE fue el doble que la de los controles (no productores de BLEE) (Ho 2002).

La mortalidad asociada a bacilos gram negativos no fermentadores como *A. baumannii* multirresistente ó *P. aeruginosa* ya fue comentado en el apartado de etiologías.

2.4 GRAVEDAD CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA

2.4.1 Situación clínica basal

Existen factores predisponentes del huésped como la edad y la comorbilidad que parecen influir en el pronóstico de la bacteriemia (Soogard 2008).

La mortalidad por bacteriemia en los ancianos es elevada. Hay variabilidad de unos estudios a otros, pero se estima una mortalidad cruda de un 14-38%. Los factores asociados a un peor pronóstico incluyen un status mental alterado, shock, fallo multiorgánico y tratamiento inadecuado (Bearman 2005). Existe cierta controversia en considerar a la **edad** per sé factor pronóstico de la bacteriemia. En el estudio de Diekema et al., la edad no alcanzó significación estadística asociada a la mortalidad (Diekema 2002). En cambio, Raymond et al., describieron que la mortalidad atribuible a la bacteriemia en una cohorte de bacteriemias comunitarias, era del 7% en los menores de 70 años, del 25% en los de 70-90 y del 50% en los mayores de 90 (Raymond 2006). Lee et al. estudiaron las características clínicas de las bacteriemias en función de grupos de edad (Lee 2007). Observaron que los ancianos presentaban menos signos de SRIS, lo que dificultaba el diagnóstico inicial, mayor riesgo de fallo multiorgánico y mayor proporción de infección del tracto urinario y respiratorio. Tras corregir considerando el género, la comorbilidad según Charlson (Charlson 1987) y la severidad clínica, la edad fue un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 90 días.

La **comorbilidad** se ha definido como el conjunto de insuficiencias orgánicas que acompañan a un trastorno agudo, a veces consecuencia de éste o bien previo al proceso, pero que de manera invariable alteran la expresión clínica de la enfermedad (Charlson 1987). Cabe pensar que para el mismo fenómeno agudo la respuesta general de cada uno de los pacientes será totalmente diferente, así como la gravedad y el pronóstico, ya que dependerán en última

instancia de la reserva orgánica con la que cuenta cada sujeto. Esta afirmación, que parece tan obvia, en el caso de la bacteriemia sólo ha sido estudiada para un número no muy extenso de patologías como VIH, pacientes con cáncer y neutropénicos, pacientes con trasplante de órgano sólido y hematopoyético, diabetes mellitas, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia renal crónica. A continuación se comentan algunos de estos estudios.

Las bacteriemias en **pacientes VIH** se han relacionado con una mayor mortalidad. Esta situación ha mejorado con la inclusión del TAR, siendo ahora tanto la incidencia de bacteriemia como la supervivencia casi comparable con la de los pacientes seronegativos (Rodríguez-Creixens 2006). Se ha descrito una mortalidad cruda de 9-43% y atribuible del 25% aproximadamente. En estudios multivariantes, los factores asociados con un peor pronóstico fueron una cifra de $CD4 < 100/mm$, $APACHE II > 15$, shock e hipoalbuminemia (Krumholz 1989, Wang 2005).

La bacteriemia aún causa una gran mortalidad (15-25%) entre pacientes **neutropénicos** a pesar de los tratamientos antibióticos. En los pacientes neutropénicos, el tratamiento inadecuado se relaciona con una mayor mortalidad que en los pacientes inmunocompetentes (Lin 2008). En el estudio de González Barca, una cohorte de bacteriemias en paciente neutropénicos, la mortalidad a los 30 días fue de un 24,4% (González-Barca 1999). Los factores de riesgo fueron shock, neumonía, cáncer descontrolado y ausencia de profilaxis con quinolonas. El shock al diagnóstico fue el principal determinante de mortalidad.

En la cohorte de Velasco, de pacientes con **cáncer**, en el estudio multivariante un peor performance status según el índice de Karnofsky, padecer un cáncer incontrolado, la hipotensión, los infiltrados pulmonares, más de un foco de infección y la presencia de neutropenia fueron factores predictivos de muerte. La mortalidad global fue de un 20,5% (Velasco 2009).

Al igual que la incidencia, la mortalidad por bacteriemia en **receptores de trasplante de órgano sólido** varía en función del órgano transplantado. A los 14 días post-trasplante se ha descrito una mortalidad de por bacteriemia de 33, 11 y 24% en pacientes con trasplante cardiaco, de riñón y de hígado respectivamente (Wagener 1992). La mortalidad cruda por bacteriemia en **pacientes con trasplante de órgano hematopoyético** varía en función del agente causal. Una mayor mortalidad ha sido descrito en bacteriemias por *B. fragilis* (50%), *P. aeruginosa* (40%) especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* (25%) (Cisneros 2007, Coolin 2001).

La **diabetes mellitus** se ha considerado un factor independiente de mal pronóstico en algunos estudios de bacteriemias (Cisneros 2005). Se ha descrito que los pacientes diabéticos presentan un riesgo de hasta 4.4 veces más de presentar bacteriemia, tienen mayor tendencia a presentar sepsis de origen desconocido y más complicaciones sépticas que los no diabéticos, pero similar mortalidad (Stoeckle 2000). En un estudio reciente se ha descrito que el ser diabético no afecta la mortalidad ni la respuesta hemodinámica o inflamatoria en pacientes con sepsis grave (Steggenoga 2010).

Los pacientes con **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** presentan más vulnerabilidad a presentar bacteriemias y neumonías bacteriémicas pero no se asocian con un peor pronóstico (Rubin 1999, Calbo 2009). En un estudio se describió el tabaquismo como factor predisponente de peor pronóstico (Huttunen 2007).

Se ha descrito en varios estudios que la presencia de **hepatopatía crónica** predispone al desarrollo de bacteriemias, siendo un mecanismo clave la traslocación bacteriana y el desarrollo de peritonitis espontánea (Guarner 2005). Los pacientes cirróticos son por tanto más vulnerables al desarrollo de bacteriemia y ésta es una complicación severa de la cirrosis y un signo de mal pronóstico (Kuo 1991, Thulstrup 2000), presentando una mortalidad de hasta el doble comparado con los pacientes que no la padecen (Chen 2009).

Los pacientes con **insuficiencia renal crónica** presentan un riesgo de infección de 3-4 veces más que la población general (Naqvi 2006). Se ha observado que la población con enfermedad renal terminal presenta una mortalidad por sepsis de 100-300 veces más que la población general. Cuando se corrige el riesgo de muerte por otros factores, los pacientes con enfermedad renal terminal presentan una mortalidad por sepsis de hasta 50 veces más que el resto de la población (Sarmak 2000). Está descrito que el riesgo de mortalidad por bacteriemia es mayor en aquellos pacientes que presentan de base un creatinina > 3mg/dl (Shmuelly 2000).

Dada la variedad de patologías de base existentes, se han utilizado índices o clasificaciones pronósticas que miden de manera conjunta la probabilidad de muerte de los pacientes en base a su comorbilidad. La **clasificación de McCabe y Jackson** en enfermedades de base no fatales (no es esperable la muerte en 5 años), últimamente fatales (la muerte es esperable entre 3 meses y 5 años) y rápidamente fatales (la muerte es esperable en menos de 3 meses) se utilizó por estos autores en una serie de pacientes con bacteriemia por gramnegativos (McCabe 1962). Esta clasificación ha sido utilizada en numerosos estudios, y a pesar de su componente de subjetividad, se ha mostrado muy útil.

El **índice de Charlson** predice la mortalidad a un año para un paciente en función de las enfermedades de base para un total de veintidós comorbilidades (Charlson 1987). A cada una de ellas se le asigna una puntuación de uno, dos, tres o seis dependiendo del riesgo de fallecer asociado a cada comorbilidad. Después se suman las puntuaciones y se da una puntuación total que predice la mortalidad.

2.4.2 Gravedad aguda

La gravedad de la situación clínica al diagnóstico de la bacteriemia es un factor pronóstico importante. Una mayor gravedad clínica se ha asociado con estancias

más prolongadas en el hospital y en la UCI, un mayor requerimiento de antibióticos y mayor incidencia de infección nosocomial (Martin 2003, Brun-Buisson 1996).

En mucho de los estudios citados previamente la gravedad clínica se asociaba a un peor pronóstico. Una puntuación alta en el *score* APACHE II (Knaus 1985, Vallés 2003, Blot 2002), el desarrollo de shock séptico (Vallés 2003), el fallo multiorgánico a partir de tres órganos (Harbarth 2003), el fallo respiratorio en las primeras 24 horas (Garnacho-Montero 2003), la presencia de hipotensión e hipotermia en el momento de toma del hemocultivo (Diekema 2002) y la puntuación SOFA alta (Vincent 1996) al ingreso y a los tres días se han descrito como predictores de mal pronóstico en pacientes con bacteriemia.

La gravedad clínica y el tratamiento están estrechamente relacionados. El riesgo de empeoramiento de la respuesta inflamatoria es mayor en los pacientes tratados con antibiótico inadecuado (Garnacho-Montero 2003) y la mortalidad atribuible a un tratamiento empírico inadecuado es mayor cuanto más alta era la puntuación del APACHE II (Vallés 2003).

Las discrepancias entre diferentes estudios de los factores asociados a una mayor mortalidad por bacteriemia pueden deberse a diferencias entre poblaciones y métodos utilizados para considerar la gravedad clínica. Dado que la gravedad aguda puede actuar como un factor confundente, un efectivo ajuste para este factor es necesario. *Scores* de gravedad como el APACHE II (Knaus 1985) se utilizan frecuentemente para aparear pacientes en estudios de bacteriemias realizados en unidades de cuidados intensivos. Muchos de estos estudios se refieren a bacteriemias nosocomiales y el APACHE II podría ser inadecuado a partir del tercer día de ingreso, con lo cual su aplicación en estos estudios no sería apropiada (Garrouste-Orgeas 2006). El APACHE II y otros índices similares tienen el inconveniente de necesitar un alto número de variables analíticas que solo suelen estar disponibles en pacientes ingresados en UCI.

El *score* de Pitt (Paterson 2004) se trata de un índice validado en pacientes con bacteriemia que predice la probabilidad de muerte en función de la situación de gravedad aguda del paciente. Se recoge la peor puntuación (más alta) durante el día de referencia y los 2 días previos de una serie de variables sencillas (temperatura, tensión arterial, ventilación mecánica, insuficiencia cardiaca y estado mental). Se ha mostrado predictor de mortalidad en varios estudios de bacteriemias por diferentes microorganismos (Rodríguez-Baño 2003, Paterson 2004).

Rhee et al. compararon la eficacia del índice de Pitt, de Charlson y del APACHE II como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes ingresados en UCI. Encontraron que el *score* de Pitt se correlacionaba con el APACHE (coeficiente de correlación: 0.738, $P < 0.001$); que los tres índices se correlacionaban de manera independiente con la mortalidad; que el APACHE II y el *score* de Pitt están relacionados de manera positiva con la mortalidad por sepsis de adquisición en UCI; y que el *score* de Pitt es mejor predictor de la tasa de mortalidad por sepsis y que además es más sensible y específico que el APACHE II y que el índice de Charlson (Rhee 2009).

2.5 ANÁLISIS DEL PRONÓSTICO: ASPECTOS METODOLÓGICOS

La hipótesis de que un factor pueda estar relacionado con el pronóstico de una enfermedad plantea serias dificultades metodológicas a la hora de diseñar un estudio. Cuando no es posible o no es ético evaluar la influencia de la exposición a una determinada variable en el pronóstico mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, son imprescindibles los estudios observacionales. Estos deben diseñarse y analizarse intentando eliminar el mayor número de factores confundentes para obtener una estimación, lo menos sesgada posible, de la magnitud del efecto del factor estudiado. El factor confundente (causante de sesgo de confusión) es aquella variable que se asocia con el evento a estudiar (en este caso, el pronóstico) y que se distribuye de manera desigual entre los

pacientes expuestos y no expuestos a la variable a estudiar. El control de este sesgo es capital (Fdez 1995, Elm 2007, McGregor 2007). Las técnicas para controlar este sesgo son:

- En el diseño. Se puede restringir la población a estudiar a los pacientes con o sin el factor de confusión. Por ejemplo, se podrían estudiar solo los pacientes con APACHE II elevado, ó solo pacientes con cirrosis; así se controla el efecto del APACHE II o de la cirrosis en el pronóstico, pero los resultados solo serán extrapolables a estas poblaciones. Una manera particular de restricción en el diseño es el análisis de cohortes apareadas. En este tipo de diseño, cada paciente expuesto a la variable de interés (por ejemplo, aquellos con bacterias resistentes) se aparea con uno o varios no expuestos (aquellos con bacterias sensibles, en el mismo ejemplo) y que además tienen las mismas características en base a las variables de apareamiento que se hayan decidido. Esta es la técnica usada en varios estudios por Blot et al (Blot 2002 y 2003). Los riesgos de este diseño son el sobreapareamiento (si las variables de apareamiento son muy potentes en su capacidad de predicción del pronóstico será muy difícil que la exposición a la variable de interés muestre algún impacto) y la necesidad de un elevado tamaño muestral para tener poder estadístico suficiente. Ambas limitaciones son patentes en los estudios de Blot, en los que además se hace una mala interpretación de la "significación estadística" (al no encontrar diferencia "estadísticamente significativa" entre la mortalidad en las dos cohortes apareadas, los autores interpretan que no hay diferencias, cuando su error beta es muy alto y por tanto es inadecuado rechazar la hipótesis nula).

- En el análisis. Existen a su vez varias posibilidades. Por una parte, la estandarización, que es poco aplicable a los estudios de mortalidad en bacteriemias. Por otra parte, mediante el análisis estratificado (se compara la mortalidad en los expuestos a la variable de interés en función de que estén expuestos ó no expuestos a la variable de confusión); el problema es que estos subgrupos son de tamaño cada vez menor, con lo que su poder estadístico se va

reduciendo. Y finalmente, mediante los análisis multivariantes, que permiten el control de la influencia de distintas variables al mismo tiempo y sin exclusiones.

En los estudios observacionales se considera siempre un número elevado de covariables, pretendiendo encontrar entre ellas las de mayor valor pronóstico. La incorporación de muchas covariables en un modelo multivariante es problemática. Por una parte, el número de datos (individuos distintos) necesarios para obtener resultados estadísticamente significativos crece muy rápidamente con el número de covariables (por ejemplo, 10 covariables tienen 45 coeficientes de correlación; 20 covariables, 190 coeficientes de correlación). Por otra parte, las covariables que estén muy correlacionadas entre ellas no van a aportar información complementaria y van a potenciar la inestabilidad del modelo resultante. Por ello se debe seleccionar previamente las variables a introducir en un modelo multivariante (McGregor 2007).

La primera etapa en todo proceso de selección de variables debe basarse en el análisis univariante, y establecer relaciones entre variables dos a dos. El objetivo de esa primera etapa es reducir el número de covariables hasta un valor razonablemente pequeño, que permita estudiarlas conjuntamente (Fdez 1995, Elm 2007, McGregor 2007). Frecuentemente se incluyen en el modelo multivariante sólo aquellas variables que alcanzan significación estadística en los estudios univariantes, de manera que no se elimina la confusión por otros factores no incluidos en el modelo. Esto supone una limitación, ya que presumiblemente otros factores influyen en el pronóstico aunque no siempre con significación estadística. La no inclusión de estos factores puede sobreestimar el efecto del factor estudiado. La clave está en intentar considerar también estos factores confundentes, no solo en base a la significación estadística, sino en base a la sospecha clínica y a la revisión de la literatura disponible. Desafortunadamente, los modelos automáticos de selección de variables ignoran estos factores (McGregor 2007), por ello es recomendable utilizar modelos que permitan al investigador ir conociendo como se modifica el modelo al introducir o eliminar cada variable. Estos modelos son diseñados mediante el método

stepwise ("paso a paso") de selección de variables. Las dos estrategias para hacerlo son comenzando desde el modelo con todas las covariables incluidas para ir quitando las que no tienen influencia significativa (métodos "hacia atrás"), que suele usarse en estudios exploratorios en los que no partimos de variables hipótesis previas, y comenzando desde el modelo sin ninguna covariable para ir introduciéndolas progresivamente (métodos "hacia delante"); en estos casos, introducimos primero la variable hipótesis y vemos si el efecto se modifica al introducir otras. Estos métodos nos dan cierta libertad que debe razonarse a la hora de incluir o eliminar covariables que se consideren importantes en el efecto final estudiado.

Si el evento pronóstico se mide como una variable dicotómica (muerte o no, al final del seguimiento), los análisis multivariantes se realizan mediante **regresión logística**, que proporciona valores de odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Si se ha realizado apareamiento se necesitará que la regresión logística sea condicional. Si la variable resultado es el tiempo hasta la muerte o censura (momento en que los pacientes que no fallecen se dejan de seguir), pueden utilizarse estudios de supervivencia. El **método Kaplan-Meier** calcula la probabilidad de supervivencia de un grupo de pacientes expuesto a un factor en cada instante del estudio. La comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante el test de log rank nos sirve para comparar la supervivencia en expuestos y no expuestos a variables cualitativas (Fernandez 1995, Elm 2007, Palmer 1991). La **Regresión de Cox** es un modelo multivariante de supervivencia que establece la relación entre el tiempo hasta la mortalidad y un conjunto de variables independientes. La regresión de Cox proporciona como medida de asociación el hazard ratio (HR).

Tabla 1. Principales características de las bacteriemias agrupadas según el lugar de adquisición (Cisneros 2007).

Adquisición de la bacteriemia	Etiología %		Microorganismos principales	Origen (%)	Mortalidad %
	Gram +	Gram -			
Comunitaria	31	68	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	Urinario (46-53) Respiratorio (12-27) Desconocido (9)	11-16
Relacionada con los Cuidados Sanitarios	32	64	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	Urinario (17-43) Catéter vascular (12-42) Desconocido (12)	20-34
Nosocomial	65	25	ECN <i>S. aureus</i> <i>Enterococos</i>	Catéter vascular (26-52) Urinario (18-33) Desconocido (16)	27-37

Tabla 2. Bacteriemias de adquisición nosocomial en diferentes grupos de Pacientes (modificado de Cisneros 2007).

	Gram +	Gram -	Microorganismos	Origen
Con catéter vascular	45-60	20-40	ECN <i>S.aureus</i> enterobacterias	CVC Respiratorio Desconocida
Pacientes quirúrgicos	40-55	25-40	<i>S.aureus</i> <i>E.coli</i> <i>Enterococcus spp.</i>	CVC Lecho quirúrgico Desconocido
Ingresados en cuidados intensivos	60-70	20-3 5	ECN <i>S.aureus</i> <i>A. baumannii</i>	CVC Lecho quirúrgico Desconocido
Hemodiálisis crónica	60-90	5-45	ECN <i>S.aureus</i> <i>enterococcus</i>	Acceso vascular Respiratorio
Con cáncer y neutropenia febril	69-76	14-31	ECN <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	CVC Respiratorio Desconocido
Grandes quemados	60	32	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> ECN	Quemadura Respiratorio Desconocido

ECN: estafilococo coagulasa negativo; CVC: catéter venoso central.

Tabla 3. Características de las bacteriemias en función de los factores predisponentes del huésped (adaptado de Cisneros 2007).

Factor del huésped	Incidencia	Microorganismos principales	Origen	Mortalidad %
Hemodiálisis (1)	2,9	ECN <i>S.aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i>	Acceso vascular Respiratorio	12-36
Receptor de transplante (2)				
Cardiaco	22-29	Estafilococos Enterococos Enterobacterias	Abdominal Vía Biliar CVC	21-26
Renal	11	Estafilococos <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	Urinario CVC	5
Hepático	16	<i>S. aureus</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	Pulmonar CVC	59
TPH	21-36 %	ECN <i>Streptococcus spp.</i> Enterobacterias, <i>P.aeruginosa</i>	CVC Respiratorio	7-40
VIH (3)	15	<i>S. aureus</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>Salmonella</i>	CVC Vascular PTB	20-25
ADVP (4)	9	<i>S.aureus</i> Estreptococos BGN	PTB Vascular Respiratorio	7-10
Cirrosis hepática (5)	18,3	<i>E. coli</i> <i>S.aureus</i> <i>S.pneumoniae</i>	Abdominal Vascular CVC	53
Esplenectomizado(6)	2,3	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	Respiratorio	15-70
Lesión medular (7)	5,8	Enterococos <i>E. coli</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Urinario PTB Respiratorio	13

CVC: catéter vascular central ; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; ECN: estafilococos coagulasa negativa; BGN: bacilos gramnegativos; PTB: Piel y tejidos blandos

1. Expresada por nº episodios por 1000 procedimientos de hemodiálisis.
2. Expresada por nº episodios por cada 100 receptores de trasplante.
3. Expresada en nº de episodios por cada 1.000 pacientes infectados por el VIH-año.
4. Expresada en % sobre el número global de bacteriemias de origen extrahospitalario.
5. Expresada por 1000 pacientes con cirrosis hepática y año
6. Expresada en nº de episodios de bacteriemia por cada 100 personas-año.
7. Expresado en % sobre el número de ingresos de lesionados medulares en unidades específicas.

Tabla 4. Variables definitorias del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Levy 2003, ACCM 1992).

Variables generales:
<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura > 38°C ó < 36°C - Taquicardia (> 90 latidos/minuto) - Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto) ó hiperventilación (PaCO₂ < 32 mmHg) - Alteración del estado mental - Edemas significativos o balance hídrico positivo (>20 mL/kg en 24h) - Hiperglucemia (glucemia >120 mg/dL en ausencia de diabetes mellitus)
Variables inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis (> 12.000/mm³) - Leucopenia (< 4.000/mm³) - Número de leucocitos normales con >10% de células inmaduras - Proteína C reactiva en plasma >2 desviaciones estándar (DE) del valor normal - Procalcitonina > 2 DE del valor normal
Variables hemodinámicas
<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión arterial (TA sistólica <90 mmHg, TA media <70, o descenso >40 mmHg en adultos) - Saturación de oxígeno mixta venosa >70% - Índice cardíaco >3,5 l/min/m²
Variables de perfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperlactatemia >1mmol/L - Llenado capilar disminuido
Otras variables de disfunción de órgano
<ul style="list-style-type: none"> - Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300) - Oligoanuria aguda (diuresis <0,5 mL/Kg por hora) - Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL - Alteración de la coagulación (INR >1,5 ó TPTa >60 s) - Ileo - Trombopenia (>100.000) - Hiperbilirrubinemia (>4 mg/dl)

Tabla 5. Estudios centrados en la mortalidad cruda y atribuible de las bacteriemias (BSI) (Bearman 2005).

Autor	Muestra	Diseño del estudio	Mortalidad cruda	Mortalidad atribuible
<i>Haugh</i>	General	Cohorte prospectiva	1974-1979: 27,6% 1988-1989: 18,8%	1974-1979: 12,3% 1988-1989: 6,9%
<i>Exposito</i>	Geriátrica comunitaria	Cohorte retrospectiva	26%	No disponible
<i>Whitelaw</i>	Geriátrica comunitaria	Cohorte prospectiva	38%	No disponible
<i>Lark</i>	Geriátrica comunitaria	Cohorte prospectiva	14%	No disponible
<i>Rayner</i>	Hospital terciario	Cohorte prospectiva	29,2%	No disponible
<i>Borer</i>	Hospital comarcal	Cohorte retrospectiva	BLEE: 83,3% No BLEE: 14,4%	No disponible
<i>Elhanan</i>	Terciario vs Comarcal	Cohorte prospectiva	Terciario: 26,7 % Comarcal: 22%	No disponible
<i>Mylotte</i>	Terciario vs Comarcal	Cohorte retrospectiva	Terciario: 19,3% Comarcal: 16,7%	No disponible
<i>Diekema</i>	Comunitarias vs Nosocomiales	Cohorte prospectiva	Comunitario: 14% Nosocomial: 34%	Comunitario: 10% Nosocomial: 23%
<i>Wisplinghoff</i>	Nosocomial	Cohorte prospectiva	27%	No disponible
<i>DiGiovani</i>	Nosocomial UCI	Casos y controles	Casos: 35,3% Controles: 30,9%	Sin diferencias
<i>Pitett</i>	Nosocomial UCI	Cohortes apareadas	50%	35%
<i>Wey</i>	Candidemia	Cohortes apareadas	57%	47%
<i>Rosenthal</i>	BSI por CV	Cohortes apareadas	54, 2%	24, 6%
<i>Bertrand</i>	Nosocomial UCI	Cohortes apareadas	BSI 1ª 50% BSI 2ª 61,9% Global 52,1%	BSI 1ª 28,6% BSI 2ª 54,8% Global 35,4%

<i>Edmond</i>	ERV BSI	Casos y controles	67%	37%
<i>Pelz</i>	ERV vs EVS	Cohorte prospectiva	ERV:75% ESV:45%	No disponible
<i>Martin</i>	BSI por ECN	Cohorte retrospectiva	30, 5%	16, 9%
<i>Blot</i>	SARM vs SAMS	Cohorte retrospectiva	SARM:53,2% SASM:28,4%	SARM:23,7% SASM:1,3%
<i>Tumbarello</i>	VIH	Casos y controles	43%	27%
<i>Wang</i>	VIH nosocomial	Casos y controles retrospectivo	38,6%	26,1%
<i>Wisplinhoff</i>	Neutropénicos	Cohortes apareadas	16%	12%
<i>Wagener</i>	Trasplantados	Cohorte prospectiva	Cardiaco: 33% Renal: 11% Hepático:24%	No disponible
<i>Wisplinhoff</i>	Neoplásicos	Cohorte prospectiva	Neutropénicos: 36% No neutropénicos: 31%	No disponible

Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento empírico del paciente con sospecha de bacteriemia de origen desconocido (Cisneros 2007).

SINDROME CLÍNICO	TRATAMIENTO RECOMENDADO
SEGÚN LUGAR DE ADQUISICIÓN	
Adquirida en la Comunidad:	
Con sepsis	Amoxicilina-A. clavulánico
Con sepsis grave/shock séptico	Ertapenem, ceftriaxona
Asociada a Cuidados Sanitarios:	
Con sepsis	Amoxicilina-A. clavulánico ó ceftriaxona
Con sepsis grave/shock séptico	Ertapenem ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam + vancomicina
Adquisición Nosocomial:	
Con sepsis	Ceftriaxona ó cefepima,ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam -+/- vancomicina
Con sospecha de SARM	
Con sepsis grave/shock séptico	Imipenem, meropenem, ó piperacilina /tazobactam + vancomicina +/- antifúngico

Tabla 7. Tratamiento de la bacteriemia en poblaciones especiales de pacientes (Cisneros2007).

Pacientes en hemodiálisis	Tratamiento recomendado
Con sepsis Con sepsis grave/shock séptico	Vancomicina Vancomicina + imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam
Receptores de trasplante de órgano sólido	
Receptores de TPH	
Con sepsis Con sepsis grave/shock séptico	Ceftriaxona ó cefepima, ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam Imipenem, meropenem, ó piperacilina/tazobactam + vancomicina +/- antifúngico
Con cáncer y neutropenia postquimioterapia	
Con sepsis Con mucositis ó sospecha de SARM Con sepsis grave/shock séptico	Cefepima ó ceftazidima, ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam Vancomicina* Imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam + vancomicina + caspofungina ó anfotericina B
Pacientes con VIH	
>50 CD4 <50 CD4	Ceftriaxona Cefepima
Pacientes adictos a drogas vía parenteral	
Sepsis Sospecha de infecciones mixtas	Cloxacilina Amoxicilina/clavulánico
Pacientes con cirrosis hepática	Ceftriaxona
Pacientes con esplenectomía	Ceftriaxona
Pacientes con lesión medular	Amoxicilina/ac. clavulánico

* Reconsiderar tratamiento con daptomicina/linezolid en función de la CMI de *S. aureus*.

Tabla 8. Mortalidad cruda por bacteriemia en función de la etiología (Wisplinhoff2004).

Microorganismo	Mortalidad global	Mortalidad en UCI	Mortalidad fuera de UCI
ECN	20,7%	25,7%	13,8%
<i>S.aureus</i>	25,4%	34,4%	18,9%
Enterococos	33,9%	43%	24%
<i>Candida spp.</i>	39,2%	47,1%	29%
<i>E.coli</i>	22,4%	33,9%	16,9%
<i>Klebsiella spp.</i>	27,6%	37,4%	20,3%
<i>P.Aeruginosa</i>	38,7%	47,9%	27,6%
<i>Enterobacter sp.</i>	26,7%	32,5%	18%
<i>A.Baumannii</i>	34%	43,4%	16,3%

Tabla 9. Frecuencia de resistencia a distintos antimicrobianos en microorganismos con importancia clínica en España (EARSS 2008).

Microorganismo	Antibiótico	% Cepas resistentes
<i>S. aureus</i>	Meticilina	26
	Vancomicina	0
<i>Strep. pneumoniae</i>	Eritromicina	20
	Eritromicina + Penicilina	11
<i>E. coli</i>	Quinolonas	32
	Cefalosporinas de 3ª generación	9
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	Quinolona	23
	Ceftacidima	10
	Aminoglucósidos	17
	Carbapenemas	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Quinolonas	15
	Cefalosporinas de 3ª generación	12

Tabla 10. Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt (Paterson 2004).

	Puntos
- <i>Temperatura:</i>	
35°C ó \geq 40°C	2
35,1°C – 36°C ó 39°C – 39,9°C	1
36,1 – 38,9°C	0
- <i>Hipotensión:</i>	
Hipotensión aguda con descenso de tensión arterial (TA) sistólica y diastólica > 30 y 20 mm Hg respectivamente, ó uso de agentes vasopresores, ó TA sistólica < 90 mmHg	2
- <i>Ventilación mecánica</i>	2
- <i>Fracaso cardiaco</i>	4
- <i>Estado mental:</i>	
Alerta	0
Desorientación	1
Estupor	2
Coma	4

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Entre un 0,5% y un 1,3% de los pacientes ingresados en nuestro medio desarrollan un episodio de bacteriemia durante su hospitalización. La bacteriemia en los pacientes hospitalizados es una causa frecuente de morbimortalidad. La mortalidad habitual asociada a ella varía entre un 16-40%. A pesar de los avances en la práctica médica, en los últimos años no se ha observado una disminución significativa de esta mortalidad ni del gasto sanitario asociado (Diekema 2002, Bearman 2005).

La mayoría de los estudios que describen la morbimortalidad atribuible a las bacteriemias se han realizado en muestras de pacientes ingresados, sobre todo en unidades de críticos, y en poblaciones seleccionadas por su enfermedad de base o en episodios originados por microorganismos concretos. En cambio, son escasos los trabajos que han analizado los factores relacionados con el pronóstico de las bacteriemias comunitarias en general y en España en particular, y en la mayoría de ellos no se evalúa la relación con la atención sanitaria. Tampoco en Europa existen trabajos multicéntricos que hayan evaluado de manera adecuada las características epidemiológicas y pronósticas de las bacteriemias considerando su relación con la atención sanitaria más allá de los conceptos clásicos de adquisición comunitaria y nosocomial.

La adquisición de la bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios se ha relacionado en otros medios con determinados factores pronósticos asociados a una mayor morbimortalidad (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002). Por tanto, los factores que definen el concepto de la relación con la atención sanitaria, así como aquellos que sean predictores de mayor morbimortalidad deberían ser replanteados en el marco epidemiológico y sociosanitario que nos encontramos.

Los resultados de este estudio tendrían una aplicabilidad inmediata en la atención sanitaria de los pacientes con sepsis. Considerar la categoría del tipo de

adquisición: "bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios" en nuestro medio, estudiar los factores pronósticos asociados a la adquisición considerando esta nueva categoría y transmitir su conocimiento a los profesionales sanitarios, permitiría la puesta en marcha de medidas preventivas de estos factores con la consecuente mejoría en el pronóstico de nuestros pacientes.

2. HIPÓTESIS

1. La mortalidad asociada a la bacteriemia se relaciona con factores del huésped, el origen, la etiología y el tratamiento empírico.
2. El tipo de adquisición de la bacteriemia (comunitaria estricta, relacionada con los cuidados sanitarios o nosocomial) es una variable que se relaciona con el retraso en el tratamiento adecuado y con la mortalidad.

3. OBJETIVOS

1. Estudiar la frecuencia y los factores asociados a la mortalidad por bacteriemia en una cohorte multicéntrica de forma global.
2. Conocer la mortalidad de las bacteriemias en función de la adquisición. Evaluar el impacto del tipo de adquisición en la mortalidad de las bacteriemias.
3. Análizar las variables asociadas a la mortalidad de la bacteriemias de en los distintos grupos de adquisición (comunitario, relacionado con los cuidados sanitarios y nosocomial).
4. Evaluar la frecuencia de tratamiento empírico inapropiado en función del tipo de adquisición, y su impacto en el pronóstico.
5. Analizar el impacto en el pronóstico, y las variables asociadas al tratamiento inapropiado.

MATERIAL Y MÉTODO

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

Este estudio se realizó con el auspicio de la sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y la Sociedad Andaluza de de Microbiología y Parasitología Clínica (SAMPAC). El estudio se llevó a cabo en 10 hospitales andaluces generales y 5 comarcales. Los hospitales generales participantes fueron: Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Universitario de Valme (Sevilla), Hospital de Jerez (Jerez de la Frontera, Cádiz), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Clínico San Cecilio (Granada) y Hospital Torrecárdenas (Almería); y los comarcales: Hospital de Antequera (Antequera, Málaga), Hospital de la Serranía (Ronda, Málaga), Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga), Hospital de La Línea (La Línea de la Concepción, Cádiz) y Hospital Punta de Europa (Algeciras, Cádiz). En cada centro colaboró en la recogida de datos un investigador clínico con experiencia en enfermedades infecciosas y un microbiólogo.

2. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio fue de 2 meses en los hospitales generales (15 de octubre a 15 de diciembre de 2005) y de 5 meses en los hospitales comarcales (15 de octubre de 2005 a 15 de marzo de 2006), con el objeto de obtener suficiente representación de casos de estos centros.

3. DISEÑO

1. Estudio de cohortes prospectivo. El estudio es observacional, por lo que los pacientes fueron tratados de acuerdo con los criterios de sus médicos responsables.
2. Se incluyeron prospectivamente todos los episodios de bacteriemia clínicamente significativa en pacientes mayores de 13 años, informados diariamente por parte de los Servicios de Microbiología de los hospitales participantes. Se informó al facultativo responsable en el momento en que se detectó el crecimiento de microorganismos en las botellas de hemocultivos (información preliminar del resultado de la tinción de Gram, lo que ocurre frecuentemente a las 24 horas de la extracción de los hemocultivos positivos). Desde el punto de vista microbiológico, se consideraron todos los episodios de hemocultivos positivos salvo aquellos en los que un posible contaminante (estafilococos coagulasa negativa, difteroides) se aisló de una sola extracción de sangre.
3. Se consideró que la bacteriemia era clínicamente significativa cuando se constató la presencia de datos clínicos sugestivos de infección en el momento del diagnóstico, descartando la posibilidad de contaminación.
4. Se siguieron todos los pacientes incluidos durante la hospitalización, hasta su defunción o alta.

4. VARIABLES RECOGIDAS

Las variables fueron recogidas por investigadores en cada centro en un protocolo al efecto (se adjunta hoja de recogida de datos en Anexo 1.), tras una reunión explicativa previa de investigadores. Los datos se informatizaron centralizadamente, validándose. Se reclamaron los datos faltantes o dudosos a los distintos centros. De todos los episodios se recogieron los siguientes datos:

4.1 DEMOGRÁFICOS

Edad en años, sexo, hospital y área de hospitalización, fecha de ingreso y de hemocultivo.

4.2 ADQUISICIÓN

La adquisición de la bacteriemia se clasificó en primer lugar, en comunitaria y nosocomial, en base a la definición clásica del CDC (Garner 1988):

1. Adquisición nosocomial: bacteriemia que ocurrió después de 48 horas de ingreso hospitalario, y cuyos síntomas no estaban presentes al ingreso o durante las primeras 48 horas de ingreso; asimismo se incluyeron como tales los casos ocurridos antes de 7 días tras el alta hospitalaria.
2. Adquisición comunitaria: el resto.

A continuación, las bacteriemias comunitarias se subclasificaron en (modificado de Friedman 2002):

- Relacionadas con la atención sanitaria si:

1. las bacteriemias eran secundarias a terapia intravenosa domiciliaria; o a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio.
2. las bacteriemias se aislaban en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que reciban quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.
3. las bacteriemias procedían de pacientes que habían estado ingresado por más de 48 hrs en un centro hospitalario en el año previo.
4. las bacteriemias eran en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.

- Estrictamente comunitarias:

1. cuando no se cumplían ninguna de estas condiciones.

El seguimiento en consultas externas (más de una visita en los últimos 6 meses) no se consideró por sí misma como definitoria de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios, aunque se recogió este dato.

4.3 FACTORES INTRÍNSECOS

La gravedad de la enfermedad de base fue medida por los siguientes índices:

- Índice de Charlson (Charlson 1988): Se trata de un índice que predice la probabilidad de muerte durante el ingreso hospitalario en base a la patología de base. El índice de Charlson se construye mediante la suma de puntos en función de las patologías del paciente:
 - 1 punto: infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus.
 - 2 puntos: hemiplejía, enfermedad renal moderada ó grave, diabetes con afectación en órgano diana, cualquier tumor maligno, leucemia, linfoma.
 - 3 puntos: enfermedad hepática grave.
 - 6 puntos: tumor sólido metastásico, sida.
- Clasificación de McCabe (McCabe 1962): la situación del paciente se clasifica, en función de la situación de las enfermedades crónicas de base, en:
 - No fatal: no enfermedad de base, ó de la que no se espera la muerte en al menos 5 años.
 - Últimamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 5 años.
 - Rápidamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en los próximos 3 meses.

Además, se recogieron las enfermedades y condiciones de base:

- Diabetes mellitus: se consideró que un paciente tenía diabetes mellitus cuando así constaba en la historia, o cuando el paciente estaba en tratamiento con antidiabéticos orales ó insulina, o cuando se objetivó

glucemia igual o superior a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en las glucemias (en estos casos se consideran valores superiores a 200 mg/dl).

- Enfermedad pulmonar crónica: presencia de criterios clínicos de EPOC (enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular pulmonar que induzca insuficiencia respiratoria que impida realizar tareas habituales), o datos analíticos de insuficiencia respiratoria crónica o hipertensión pulmonar (>40 mmHg).
- Hepatopatía crónica: presencia de síntomas o signos de insuficiencia hepática crónica (antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis secundaria, hipertensión portal, hiperesplenismo).
- Insuficiencia renal: presencia de valores de creatinina superiores a 2,5 mg/dl en la analítica más reciente, ó aclaramiento < a 50 ml/min.
- Enfermedad neurológica discapacitante: la que produce imposibilidad para la deambulaci3n independiente.
- Neoplasia maligna s3lida o hematol3gica diagnosticadas en los 3ltimos 5 a3os.
- Inmunodeficiencia: diagn3stico de inmunodeficiencia primaria 3 secundaria. Entre otros se incluir3n leucemias linf3ticas agudas y cr3nicas, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, sida y pacientes con infecci3n VIH con cifra de linfocitos CD4 < 200/ μ L.
- 3lceras cr3nicas: presencia de una 3lceras de m3s de 1 mes de evoluci3n a pesar del tratamiento.
- Uropatía obstructiva: enfermedad del tracto urinario en el que existe obstrucci3n del mismo que requiere de alguna medida terap3utica para evitarla o aliviarla (cirugía, sondaje, nefrostomía, etc.), incluyendo litiasis, malformaci3n, neoplasia renal, vejiga 3 pr3stata y otras.
- Infecciones urinarias de repetici3n: m3s de 2 en un periodo de seis meses en los 3ltimos 3 a3os.
- Enfermedad biliar: obstrucci3n biliar demostrada por pruebas radiol3gicas y analíticas, de origen benigno o maligno.
- Patología intestinal cr3nica: enfermedad inflamatoria intestinal.

- Neutropenia (menos de 500 leucocitos polimorfonucleares por mm).
- ADVP (adictos a drogas por vía parenteral).
- VIH independientemente del grado de inmunosupresión, que ya se contempló en apartado de inmunodeficiencia.

4.4 FACTORES EXTRÍNSECOS

Se recogieron aquellos que estaban presentes al menos en las 24 horas antes del inicio de la bacteriemia; no se señalaban los realizados tras el inicio de la clínica.

Los factores recogidos fueron:

1. Presencia ó ausencia, días y tipo de catéteres venosos (centrales, reservorios tunelizados, periféricos).
2. Sonda urinaria vesical ó uretral (permanente, transitoria).
3. Sonda de nefrostomía.
4. Sonda nasogástrica, indicando si era de aspiración o de alimentación.
5. Ventilación mecánica.
6. Alimentación parenteral.
7. Procedimientos endoscópicos realizados en la semana previa y especificando si se trataba de gastroscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colonoscopia o broncoscopia.
8. Cirugía mayor en el último mes.
9. Uso previo de antimicrobianos en los tres meses previos al ingreso. Se recogió el antimicrobiano, la vía y los días administrados.

4.5 VARIABLES CLÍNICAS

El origen de la bacteriemia se consideró en función de los datos clínicos, analíticos, radiológicos y microbiológicos (aislamiento del microorganismo en otras localizaciones), siguiendo los criterios del CDC (Garner 1988).

También se recogen en este apartado la valoración del índice de Pitt y la presencia y gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica medidos el día de diagnóstico ó en las 24 horas previas.

Índice de Pitt (Paterson 2004). Se trata de un índice validado en pacientes con bacteriemia causada por distintos microorganismos que predice la probabilidad de muerte en función de la situación de gravedad aguda del paciente. Se recogió la peor puntuación (más alta) en el día de la toma del hemocultivo o en las 24 horas previas. El índice se muestra en la tabla 10.

Presencia y gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se clasificó, en base a las definiciones estandarizadas (ACCP/SCCM 2006), de la siguiente manera:

- Sepsis: presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre ($T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$) ó hipotermia ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), taquicardia > 90 sístoles/minuto, taquipnea > 20 respiraciones/minuto ó $\text{Pa CO}_2 < 32$ mmHg, y leucocitosis (> 12.000 /mm³) ó leucopenia (< 4.000 mm³).
- Sepsis grave: presencia además de hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos.
- Shock séptico: hipotensión ó hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos y que precisa de la administración de aminas vasoactivas (dopamina, etc).

Éstos índices de gravedad clínica también pueden ser considerados variables pronósticas.

4.6 TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA

- Tratamiento empírico: se consideró como tal al que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante.
- Tratamiento dirigido: el que se indicó una vez conocida la sensibilidad del microorganismo causante.

En ambos casos se anotó el antimicrobiano, las dosis, las vías y la fecha de inicio y fin de tratamiento.

- Tratamiento antimicrobiano empírico adecuado: cuando se administró al menos un antimicrobiano frente al que el microorganismo aislado era sensible o presentaba sensibilidad intermedia in vitro (en función de los puntos de corte y recomendaciones de interpretación del Clinical Laboratory Standards Institute de 2006) durante las primeras 24 horas, a las dosis habitualmente recomendadas.

4.7 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

Se señalaba si la bacteriemia era monomicrobiana o mixta y se recogió el microorganismo responsable.

Una vez conocido el antibiograma realizado en cada centro se recogió la sensibilidad considerando para:

- *Staphylococcus spp.*: resistencia (R) a oxacilina;
- *Streptococcus spp.*: sensibilidad intermedia a penicilina y la R a penicilina y eritromicina;
- *Enterococcus spp.*: R ampicilina y a vancomicina;
- Enterobacterias: R a amoxicilina/clavulánico, cefotaxima /ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacino y/o gentamicina, señalando si había confirmación de producción de BLEE;

- *P. aeruginosa*: R ceftazidima, imipenem/meropenem, ciprofloxacino y amikacina.

4.8 VARIABLES RESULTADO DEL ANÁLISIS PRONÓSTICO

- Mortalidad a los 30 días: mortalidad ocurrida durante los 30 días siguientes al día de realización del hemocultivo.
- Mortalidad a los 14 días: mortalidad ocurrida durante los 14 días siguientes al día de realización del hemocultivo.

Los pacientes dados de alta antes de los 14 o 30 días se consideraron supervivientes a no ser se hubiera conocido el fallecimiento al revisar las historias electrónicas. Los potenciales factores predisponentes se recogieron en todos los casos mediante revisión de los datos de la historia clínica y mediante entrevista estructurada con el paciente (si no es posible, con su familiar o allegado más cercano). Las variables clínicas y pronósticas se recogieron mediante seguimiento prospectivo de los episodios.

5. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Los cultivos fueron procesados e interpretados en cada centro considerando las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (Loza 2003, Cisneros 2007).

Para el estudio de identificación y sensibilidad se siguieron en todos los centros las recomendaciones del Clinical Laboratory Standard Institute vigentes en el periodo del estudio (CLSI 2006).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizaron utilizando el programa informático estadístico SPSS v12.0.

6.1 TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó un tamaño muestral necesario de aproximadamente 800 episodios en total. Como referencia de estudios previos de cohortes de bacteriemia considerando la relación con los cuidados sanitarios, disponíamos de los estudios de Friedman y de Vallés et al. En el primero se incluyeron 504 pacientes y en el segundo 1157. Ambos consiguieron poder estadístico suficiente para encontrar diferencias pronósticas entre las bacteriemias comunitarias estrictas y las asociadas a la atención sanitaria.

6.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD Y AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

Inicialmente realizamos un análisis univariante para estudiar la relación entre todas las variables recogidas y la mortalidad a los 14 y 30 días; en segundo lugar repetimos el análisis considerando tres cohortes diferenciadas en función de la adquisición. Finalmente estudiamos la relación entre las variables recogidas y el tratamiento empírico inadecuado.

Las variables cualitativas se expresan mediante número absoluto y porcentaje, y las variables continuas, mediante la media y desviación estándar ó mediana y el rango. En cuanto al análisis del pronóstico se calculamos los riesgos relativos (RR) crudos de muerte, con sus intervalos de confianza (IC) al 95%, para la exposición a cada variable cualitativa, mediante el test de la Chi cuadrado o test de Fisher y se realizan tablas de contingencia. Algunas variables continuas se

recodificaron en cualitativas tras examinar la potencial asociación con la mortalidad de distintos rangos. Las variables continuas se compararán mediante el test de la U de Mann-Whitney.

Asimismo, se calcula el valor de p para cada asociación, considerándose como significativo un valor de $p < 0,05$.

6.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD

1. En primer lugar se realizaron análisis multivariantes con la cohorte completa mediante regresión logística hacia atrás, para evaluar la influencia del tipo de hospital y/o el tipo de adquisición en la mortalidad, controlando por otras variables de interés e incluyendo los índices pronósticos evaluados.
2. En segundo lugar se realiza un análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad por subgrupos en función del tipo de adquisición. Dado que el número de eventos (fallecimientos) de cada subcohorte estudiada no aconsejaba la realización de análisis multivariantes exploratorios con el total de variables recogidas (el número de variables a introducir en un modelo de regresión logística está limitado por el número de eventos, aconsejándose no incluir más de 1 variable por cada 10-20 eventos), y dado que ya disponíamos de las variables hipótesis encontradas en el modelo exploratorio global, optamos por realizar análisis hacia delante, donde se introducen las variables una a una, considerando primero el tipo de hospital y/o el tipo de adquisición como variables pronósticas y posteriormente las variables que pudieran presentar un efecto modificador o de sesgo de confusión respecto a la mortalidad. Se presentan finalmente la odds ratio (OR) y su IC al 95% para la relación mortalidad-tipo de adquisición y/o tipo de hospital, ajustada por las otras

variables de interés, en base a los resultados de otros estudios que analizan la mortalidad de pacientes con bacteriemia en general.

3. Finalmente realizamos un estudio mutivariante para estudiar los factores asociados de manera independiente con el tratamiento empírico inadecuado.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue aprobado por la Comisión de Ética de los Hospitales participantes. Se incluyó consentimiento informado para la inclusión de los pacientes (Anexo 2).

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS ANDALUZAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN

Se incluyeron en el estudio **821 episodios de bacteriemia**. De ellos el 18% fueron comunitarios (151/821), el 24% relacionados con los cuidados sanitarios (194/821) y el 58% nosocomiales (476/821). La edad media de los pacientes incluidos en la cohorte completa fue de 66,55 años, siendo el 59% de los pacientes varones. En la tabla 11 se presentan los factores predisponentes de los pacientes estudiados en función del tipo de adquisición.

Entre los factores intrínsecos del paciente, las patologías de base más frecuentemente presentadas fueron la diabetes mellitus y la presencia de neoplasia sólida, tanto en las bacteriemias comunitarias (25% de los pacientes presentaron diabetes y 15% neoplasia), relacionadas con los cuidados sanitarios (30% de los pacientes presentaron diabetes 30% y 17% neoplasia) y nosocomiales (25% presentaron diabetes 25% y 23% neoplasia sólida). Entre las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios aparece también como patología de base frecuente la insuficiencia renal (23% de los pacientes).

Entre los factores extrínsecos (tabla 11) destaca que entre los pacientes con bacteriemia comunitaria el 19% portaban una sonda urinaria y el 17% había consumido antimicrobianos previamente. Entre los pacientes con bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios, el 41% de los pacientes portaban un catéter venoso, el 13% portaban una sonda urinaria y hasta el 32% habían consumido antimicrobianos previamente. Entre los pacientes con bacteriemias nosocomiales el 86% portaba algún tipo de catéter, el 50% sonda urinaria, el 20% habían recibido ventilación mecánica y el 53% habían consumido previamente antibióticos.

Tabla 11. Factores predisponentes del paciente con bacteriemia en función del tipo de adquisición

	COM (n=151)	RCS (n=194)	NOS (n=476)
Edad (Mediana, RIC)	67 (15-94)	69 (16-93)	65 (14-97)
Genero Masculino	79 (53)	113 (59)	282 (60)
Charlson > 3	40 (26)	83 (43)	136 (29)
Diabetes mellitus	37 (25)	58 (30)	117 (25)
EPOC	14 (9)	30 (15)	63 (13)
Insuficiencia crónica	5 (3)	44 (23)	42 (9)
Uropatía obstructiva	10 (7)	13 (7)	17 (4)
Hepatopatía crónica	17 (11)	26 (13)	31 (6)
Neoplasia sólida	22 (15)	33 (17)	112 (23)
Neoplasia hematológica	4 (3)	24 (13)	43 (9)
Infección VIH	6 (4)	5 (3)	5 (1)
Inmunosupresión	9 (6)	31 (16)	62 (13)
Úlcera crónica	2 (2)	12 (6)	9 (2)
Neutropenia	2 (1)	13 (7)	32 (7)
Catéter venoso	0	79(41)	413 (87)
Sonda urinaria	19 (13)	25 (13)	238 (50)
Ventilación mecánica	0	0	93 (20)
Endoscopia	1 (1)	2 (1)	28 (6)
Cirugía	3 (2)	9 (5)	106 (22)
Antimicrobianos previos	26 (17)	62 (32)	253 (53)

COM: Comunitario. RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios. NOS: Nosocomial. RIC: rango intercuartílico.

En nuestra cohorte el origen más frecuente de la bacteriemia fue el desconocido (23%), seguido del urinario (19%) y la infección por catéter (17%) (tabla 12).

En las bacteriemias comunitarias el origen más frecuente fue el urinario (31%). En las relacionadas con los cuidados sanitarios el origen más frecuente fue el desconocido (23%), seguido del urinario (21%). En las bacteriemias nosocomiales el más frecuente fue el desconocido (27%) seguido de la infección del catéter (24%).

El 27% de los episodios presentaron una puntuación ≥ 3 en el *score* de Pitt y el 26% desarrollaron una sepsis grave o *shock* séptico.

Tabla 12. Origen y gravedad clínica de la bacteriemia en función de la adquisición.

	COM (n= 151)	RCS (n=193)	NOS (n=476)
Desconocido	21 (14)	44 (23)	127 (27)
Urinario	46 (31)	41 (21)	73 (15)
Respiratorio	28 (19)	22 (11)	55 (12)
Abdominal	16 (11)	21 (11)	44 (9)
Biliar	18 (12)	18 (9)	26 (5)
Endocarditis	8 (5)	9 (5)	6 (1)
Piel y partes blandas	8 (5)	10 (5)	21 (4)
Osteoarticular	2 (1)	3 (2)	2 (1)
Catéter	0	24 (12)	116 (24)
Otros	3 (21)	1 (1)	6 (1)
Pitt ≥ 3	49 (32)	54 (28)	347 (25)
Sepsis Grave o shock	45 (30)	54 (28)	11 (24)

COM: Comunitario. RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios. NOS: Nosocomial.

En cuanto a la etiología (tabla 13), el 8 % de los episodios correspondieron a bacteriemias polimicrobianas. El 43% fueron originadas por microorganismos Gram positivos, el 53% por microorganismos Gram negativos, 2% por hongos y otro 2% por anaerobios. El microorganismo más frecuente fue *E. coli* (25%) seguido de estafilococos coagulasa negativos (15%).

Considerando las diferentes adquisiciones, en las bacteriemias comunitarias los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (36%) y *S. pneumoniae* (18%). En las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios lo más frecuentes fueron *E. coli* (36%) seguido de *S. aureus* (11%). En las bacteriemias nosocomiales los patógenos más frecuente fueron los estafilococos coagulasa negativo (22%).

Tabla 13. Etiología de la bacteriemia en función del tipo de adquisición.

	COM (n= 151)	RCS (n=193)	NOS (n=476)
Gram positivos	62 (41)	68 (35)	224 (47)
<i>S.aureus</i>	10 (7)	22 (11)	66 (14)
ECN	7 (5)	17 (9)	106 (22)
<i>Enterococcus spp</i>	5 (3)	8 (4)	38 (8)
<i>S. pneumoniae</i>	27 (18)	10 (5)	3 (<1)
Gram negativos	82 (54)	122 (63)	232 (49)
<i>E. coli</i>	55 (36)	70 (36)	88 (19)
<i>Klebsiella spp.</i>	12 (8)	13 (7)	39 (8)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (<1)	8 (4)	17 (4)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (<1)	13 (7)	26 (5)
Anaerobios	7 (5)	3 (1)	5 (1)
Hongos	0	1 (1)	13 (3)
Bacteriemias polimicrobianas	12 (8)	10 (5)	38 (8)

COM: Comunitario. RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios. NOS: Nosocomial.
ECN:estafilococos coagulasa negativo.

2. MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN HOSPITALES ANDALUCES

En la cohorte de **821 de episodios** de bacteriemia en pacientes adultos, la mortalidad a los 14 días fue del 19% (155), y a los 30 días, del 23% (190). Del total de pacientes fallecidos en el seguimiento, 155 (83%) fallecieron en los primeros 14 días y 35 (17%) entre los 14 y 30 días posteriores.

Fig 1. MORTALIDAD POR BACTERIEMIA A LOS 14 DÍAS

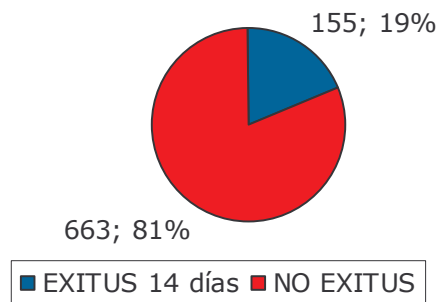
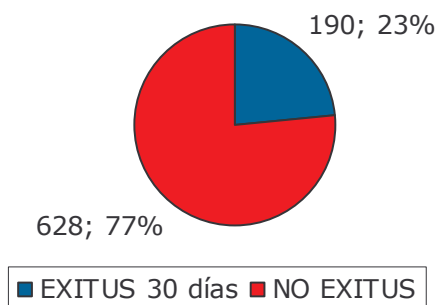


Fig 2. MORTALIDAD POR BACTERIEMIA A LOS 30 DÍAS



2.1 MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN A LOS 14 Y 30 DÍAS

La mortalidad a los 14 días en el grupo de las bacteriemias comunitarias fue del 15% (22 pacientes de los 151 que presentaron bacteriemia comunitaria). En el grupo de bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fue del 19% (36 exitus de 193 pacientes recogidos) y del 20% en el grupo de bacteriemias nosocomiales (97 exitus de los 474 pacientes recogidos) (tabla 14).

La mortalidad a los 30 días en el grupo de las bacteriemias comunitarias fue del 20% (30 pacientes de los 151 que presentaron bacteriemia comunitaria). En el grupo de bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fue del 22% (43 exitus de 193 pacientes recogidos) y del 20% en el grupo de bacteriemias nosocomiales (117 exitus de los 474 pacientes recogidos) (tabla 14).

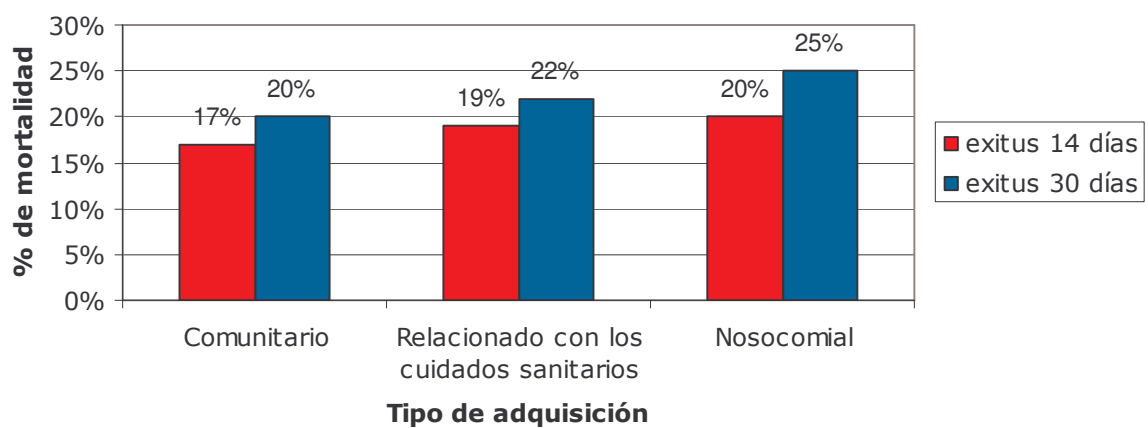
No observamos diferencias en cuanto a la mortalidad en función del tipo de adquisición (tabla 14, figura 3).

Tabla 4. Frecuencia de éxitos a los 14 y 30 días en función del tipo de adquisición.

TIPO DE ADQUISICIÓN	MORTALIDAD	MORTALIDAD
	14 días	30 días
Comunitaria	22/151 (15)	30/151 (20)
Relacionada con Los cuidados Sanitarios	36/193 (19)	43/193 (22)
NOSOCOMIAL	97/474 (20)	117/474(25)

Valor de $P \geq 0.1$ en las comparaciones entre comunitarias, relacionadas con los cuidados sanitarios y nosocomiales para la mortalidad a los 14 y 30 días.

Fig 3. Mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días en función del tipo de adquisición.



2.2 MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN Y DE HOSPITAL A LOS 14 Y 30 DÍAS

La mortalidad cruda en los **hospitales generales** a los **14 días** fue del **18%** (120 éxitus de los 657 episodios recogidos) y en los hospitales **comarcales** del **22%** (35 de los 161 episodios recogidos) ($p=0,3$).

La mortalidad cruda en los **hospitales generales** a los **30 días** fue del **22%** (147 éxitus de los 657 episodios recogidos) y en los hospitales **comarcales** del **27%** (43 de los 161 episodios recogidos) ($p=0,2$).

Al comparar la mortalidad cruda entre los hospitales generales y comarcales en función de la adquisición, no encontramos diferencias significativas excepto en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios a los 14 días (tabla 15).

Tabla 15. Frecuencia de éxitus a los 14 y 30 días en función del tipo de hospital de manera global y según tipo de adquisición.

TIPO DE ADQUISICIÓN	TIPO DE HOSPITAL	FRECUENCIA exitus 14 días	p 14 días	FRECUENCIA exitus 30 días	p 30 días
Comunitaria	General	17/111 (15)	0,7	30/151 (20)	0,4
	Comarcal	5/40 (12)		6/40 (15)	
Relacionada con los cuidados sanitarios	General	23/148 (15)	0,05	43/193 (22)	0,2
	Comarcal	13/45 (29)		13/40 (29)	
Nosocomial	General	80/398 (20)	0,6	117/474(25)	0,1
	Comarcal	17/76 (22)		24/40 (32)	
Global	General	120/657 (18)	0,3	147/657 (22)	0,2
	Comarcal	35/161 (22)		43/161 (27)	

3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS

3.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA

3.1.1 Factores predisponentes del paciente y exitus por bacteriemia

1) Factores intrínsecos del paciente:

Comenzamos por explorar **la edad** como factor de riesgo de mortalidad por bacteriemia. Para ello agrupamos a los pacientes en intervalos de 10 en 10 años y calculamos el porcentaje de exitus a los 14 días en cada intervalo (Tabla 16). Observamos un salto en la mortalidad entre los intervalos 45-54 y 55-65, por lo que dicotomizamos la variable edad estableciendo el punto de corte a este nivel. Calculamos el riesgo de muerte, observando un riesgo de muerte significativamente mayor para los paciente de \geq de 55 años (RR: 2,0; IC: 1,3 – 2,9; $p < 0,001$).

Tabla 16. Edad y mortalidad a los 14 días por bacteriemia.

EDAD	EXITUS	%	EDAD	EXITUS	%	RR	P
	<i>a los 14 días/N</i>			<i>a los 14 días/N</i>		<i>(IC 95%)</i>	
<24	2/22	9%	<24-54	26/215	12%	2,0 (1,3 – 2,9)	<0,001
25-34	0/24	0%					
35-44	11/68	16%					
45-54	13/101	13%					
55-64	39/150	26%	55->85	138/577	24%		
65-74	36/205	18%					
75-84	36/180	20%					
>85	11/42	26%					

A continuación presentamos la frecuencia de mortalidad en función de la patología de base del paciente (tablas 17 y 18).

Tabla 17. Factores intrínsecos del paciente y exitus a los 14 días en 821 pacientes con bacteriemia.

FACTOR		N/total (%)	RR (IC 95%)	p
Edad >55 años	No	26/215 (12)	-	<0,001
	Sí	138/577 (24)	2,0 (1,2 - 2,9)	
Sexo varón	No	55/330 (16)	-	0,1
	Si	99/472 (21)	1,3 (0,9-1,7)	
Diabetes	No	118/607 (19)	-	0,5
	Si	36/210 (17)	0,9 (0,6-1,2)	
EPOC	No	124/710 (17)	-	0,01
	Si	30/107(28)	1,6 (1,3-2,3)	
Insuficiencia renal	No	139/726 (19)	-	0,5
	Si	15/91 (16)	0,9 (0,5-1,4)	
Hepatopatía crónica	No	134/743 (18)	-	0,1
	Si	20/74 (27)	1,5 (1-2,25)	
Neoplasia sólida	No	114/651 (17)	-	0,05
	Si	40/166 (24)	1,4 (1-1,9)	
Neoplasia hematológica	No	138/ 746 (18)	-	0,4
	Si	16/71 (22)	1,2 (0,8-1,9)	
Infección por VIH	No	152/801 (19)	-	0,5
	Si	2/16 (12)	0,7 (0,2-2,4)	
Inmunosupresión	No	130/715 (18)	-	0,2
	Si	24/102 (23)	1,3 (0,9-1,9)	
Neutropenia (<500 PMN/mm)	No	139/770 (18)	-	0,02
	Si	15/47 (32)	1,8 (1,1-2,4)	
Neuropatía invalidante	No	141/732 (19)	-	0,15
	Si	11/85 (15)	0,7 (0,4-1,2)	
Uropatía obstructiva	No	151/777 (19)	-	0,1
	Si	3/40 (7)	0,4 (0,1-1,2)	
Patología biliar	No	147/773 (19)	-	0,6
	Si	7/44 (16)	0,8 (0,4-1,7)	
Patología digestiva crónica	No	145/778 (19)	-	0,5
	Si	9/39 (23,1)	1,2 (0,7-1,2)	
Úlcera de decúbito	No	149/793 (18)	-	0,7
	Si	5/23 (22)	1,2 (0,5-2,5)	

Tabla 18. Factores intrínsecos del paciente y exitus a los 30 días en 821 pacientes con bacteriemia.

FACTOR		N/total (%)	RR (IC 95%)	p
Edad>55	No	39/217 (18)	-	0,04
	Sí	144/577 (25)	1,4 (1,1-1,9)	
Sexo varón	No	63/330 (19)	-	0,03
	Si	121/472 (26)	1,4 (0,9-1,8)	
Diabetes	No	146/607 (21)	-	0,20
	Si	41/210 (19)	1,0 (0,7-1,3)	
EPOC	No	155/710 (22)	-	0,06
	Si	32/107 (30)	1,4 (1-1,9)	
Insuficiencia renal	No	170/726 (23)	-	0,31
	Si	17/91 (19)	0,8 (0,5-1,25)	
Hepatopatía crónica	No	162/743 (22)	-	0,02
	Si	25/74 (34)	1,5 (0,9-2,5)	
Neoplasia sólida	No	137/651(21)	-	0,01
	Si	50/166 (30)	1,4 (0,9-1,9)	
Neoplasia hematológica	No	171/746 (23)	-	0,94
	Si	16/71 (22)	1,0 (0,6-1,5)	
Infección por VIH	No	182/801 (23)	-	0,42
	Si	5/16 (31)	1,4 (0,7-2,9)	
Inmunosupresión	No	161/715 (22)	-	0,50
	Si	26/102 (25)	1,1 (0,8-1,6)	
Neutropenia (<500 PMN/mm)	No	171/770 (22)	-	0,03
	Si	17/47 (36)	1,6 (0,9-2,4)	
Neuropatía invalidante	No	169/732 (23)	-	0,69
	Si	18/85 (22)	0,9 (0,6-1,4)	
Uropatía obstructiva	No	183/777 (19)	-	0,47
	Si	4/40 (10)	0,4 (0,2-1)	
Patología biliar	No	178/773 (23)	-	0,69
	Si	9/44 (20)	0,9 (0,5-1,6)	
Patología digestiva crónica	No	177/778 (23)	-	0,67
	Si	10/39 (26)	1,1 (0,6-1,9)	
Úlcera de decúbito	No	181/793 (23)	-	0,71
	Si	6/23 (26)	1,1 (0,6-2,3)	

Las patologías que se asociaron significativamente con una mayor **mortalidad a los 14 días** fueron, de mayor a menor riesgo, la edad < 55 años (RR=3,0; IC=1,2-2,9), la neutropenia (RR=1,8; IC=1,1-2,4), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RR=1,6; IC=1,3-2,3) y la neoplasia sólida (RR=1,2; IC=0,8-1,9).

La **mortalidad a los 30 días** se asoció con presentar previamente neutropenia (RR=1,6; IC=0,9-2,4), hepatopatía crónica (RR=1,5; IC=0,9-2,5), una neoplasia sólida (RR=1,4; IC=0,9-1,9) y el sexo varón (RR=1,4; IC=0,9-1,8). La edad \geq 55 años también se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días (RR=1,4; IC=1,9 - 1,4).

Por tanto, a los 14 días encontramos asociación entre la EPOC y una mayor mortalidad, pero esta relación no se mantiene con la mortalidad a los 30 días. En cambio el tener una hepatopatía crónica y el ser varón se asociaron con una mayor mortalidad a los 30 días y no a los 14 días. En ambos momentos del seguimiento se asociaron con mayor mortalidad la edad >55 años, la neoplasia sólida y la neutropenia.

2) Factores extrínsecos:

A continuación presentamos el análisis entre la asociación de los factores extrínsecos del paciente y la mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días (Tablas 19 y 20).

Tabla 19. Factores extrínsecos y éxitus a los 14 días en 821 pacientes con bacteriemia.

FACTOR	ÉXITUS		RR (IC 95%)	p
	14 días / total (%)			
Tipo de hospital	General	120/657 (18)	1,2 (0,8-1,7)	0,3
	Comarcal	35/161 (22)		
Servicio de ingreso	Quirúrgico	12/98 (12)	1 (referencia)	
	Médico	54/382 (14)	1,15 (0,6-2,0)	0,6
	Observación	34/196 (17)	1,4 (0,8-2,6)	0,25
	UCI	55/137 (40)	2,6 1,5 - 4,7	<0,001
Catéter venoso	No	52/326 (16)	1 (referencia)	
	Drum	2/18 (11)	0,7 (0,2-2,6)	0,6
	Permanente	8/67 (12)	0,75 (0,4-1,5)	0,4
	Periférico	40/219 (18)	1,15(0,8-1,7)	0,55
	Central	49/185 (26)	1,5 (1,1- 2,2)	0,02
Catéter urinario	No	83/535 (15)	1,7 (1,0 - 2,2)	<0,001
	Si	72/281 (26)		
Ventilación mecánica	No	118/723 (16)	2,4 (1,8 - 3,3)	<0,001
	Si	37/94 (39)		
Nutrición parenteral	No	143/773 (18)	1,5 (0,9-2,4)	0,15
	Si	12/44 (27)		
Sonda nasogástrica	No	153/723 (22)	1,9 (1,4 - 2,4)	<0,001*
	Si	35/94(37)		
Endoscopia	No	145/786 (18)	1,75 (1,0 - 3,0)	0,05
	Si	10/31 (32)		
Cirugía	No	125/699 (18)	1,4 (1,0 -2,0)	0,05
	Si	30/118 (25)		
Antibióticos en 3 meses previos	No	84/475 (18)	1,2 (0,9-1,6)	0,2
	Si	71/339 (21)		

Tabla 20. Factores extrínsecos del paciente y éxitus a los 30 días en 821 pacientes con bacteriemia.

FACTOR	ÉXITUS		RR (IC 95%)	p
	30 días / total (%)			
Tipo de hospital	General	154/657(22)	1,1 (0,85-1,5)	0,4
	Comarcal	43/161(27)		
Servicio de ingreso	Quirúrgico	17/98 (17)	1 (referencia)	
	Médico	71/382(19)	1,0 (0,7-1,7)	0,8
	Observación	41/196(21)	1,2 (0,7-2,0)	0,5
	UCI	59/137(43)	2,3 (1,7-3,1)	<0,001
Catéter venoso	No	63/326(19)	1 (referencia)	
	Drum	2/18(11)	0,6 (0,2-2,2)	0,4
	Permanente	10/67(15)	0,8 (0,4-1,4)	0,4
	Periférico	49/219(22)	12 (0,8-1,6)	0,4
	Central	60/185(26)	1,7(1,2-2,3)	<0,001
Catéter urinario	No	101/535(19)	1,6(1,3- 2,2)	<0,001
	Si	87/281(31)		
Ventilación mecánica	No	146/723(20)	2,2 (1,7-2,9)	<0,001
	Si	42/94(45)		
Nutrición parenteral	No	173/773(22)	1,5 (1,0-2,3)	0,07
	Si	15/44(23)		
Sonda nasogástrica	No	153/723(21)	1,8 (1,0,3-2,4)	<0,001*
	Si	35/94(37)		
Endoscopia	No	176/786(22)	1,7(1,0-2,7)	0,03
	Si	12/31 (39)		
Cirugía	No	150/699(21)	1,5 (1,0-2,0)	0,01
	Si	38/118(32)		
Antibióticos en 3 meses previos	No	101/475(21)	1,2 (0,9-1,55)	0,1
	Si	87/339(26)		

* portar cualquier tipo de sonda.

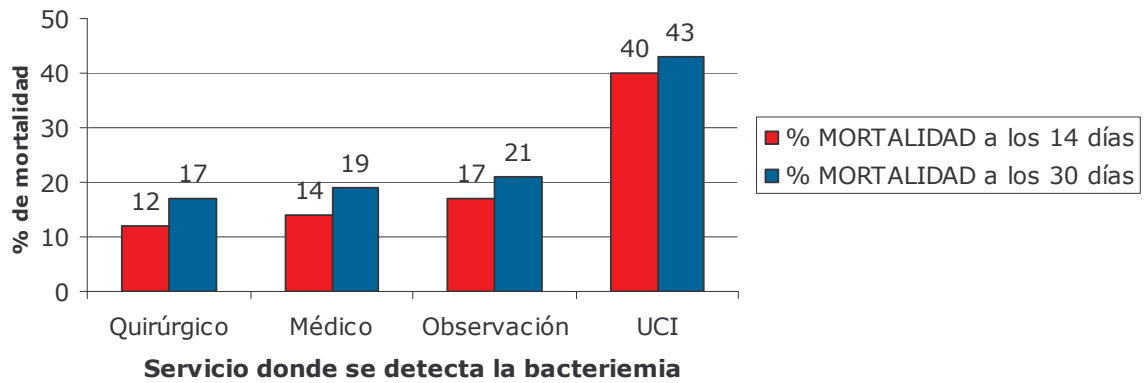
En las variables categóricas no dicotómicas (servicio y tipo de catéter), hemos considerado el riesgo de mortalidad de cada categoría tomando como de referencia aquella que presentaba menor porcentaje de éxitos.

Presentaron asociación con una mayor **mortalidad a los 14 días** (tabla 19), de mayor a menor riesgo: el ingreso en UCI (Fig. 5) (RR=2,6; IC=1,5-4,7), el tratamiento con ventilación mecánica (RR=2,4; IC=1,8-3,3), portar una sonda nasogástrica (RR=1,9; IC=1,4-2,4), un catéter urinario (RR=1,7; IC=1-2,2), un catéter central (RR=1,5; IC=1,1-2,2) o haber sido sometido a cirugía (RR=1,4; IC=1-2) o endoscopia (RR=1,75; IC=1-3) en el mes previo, estos últimos con un riesgo en el límite de la significación estadística.

A los **30 días** los factores extrínsecos del paciente relacionados con la mortalidad (tabla 20) fueron los mismos que a los 14 días (tabla 19): el ingreso en UCI, el tratamiento con ventilación mecánica, portar una sonda nasogástrica, un catéter urinario, un catéter central o haber sido sometido a cirugía o endoscopia en el mes previo.

Como ya hemos comentado, la variable extrínseca de mayor riesgo de mortalidad a los 14 y 30 días fue el ingreso en UCI. En la siguiente figura (fig. 4) representamos el porcentaje de éxitos a los 14 y 30 días en función del servicio donde se detecta la bacteriemia.

Fig 4. Mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días en función del servicio donde se detecta.



3.1.2 Índices pronósticos y mortalidad por bacteriemia

Hemos evaluado la asociación con la mortalidad de distintos índices pronósticos: relacionados con la gravedad de la enfermedad de base (índice de Charlson, la clasificación de McCabe), con la gravedad basal en la presentación de la bacteriemia (score de Pitt) y con la gravedad del SRIS (tablas 21 y 22).

Tabla 21. Índices pronósticos y mortalidad a los 14 días en 821 pacientes con bacteriemia

FACTOR	EXITUS		RR (IC 95%)	P
	14 días / total (%)			
Charlson	1	31/182 (17)	No calculados	-
	2	43/216(20)		
	3	21/102 (26)		
	4	12/45 (27)		
	5	8/31 (26)		
	6	12/52 (23)		
	7	6/13 (46)		
	8	1/6 (17)		
	9	1/7 (14)		
	10	0/2 (0)		
McCabe	No fatal	51/432 (12)	1 (referencia)	
	Últimamente fatal	68/309 (22)	1,8 (1,3 - 2,5)	<0,001
	Rápidamente fatal	36/76 (47)	3,9 (2,8 - 5,6)	<0,001
Score de Pitt	0	21/231 (9)	No calculados	-
	1	29/260 (11)		
	2	15/95(16)		
	3	19/69 (27)		
	4	23/62 (37)		
	5	13/27 (4)		
	6	12/19 (63)		
	7	8/15 (53)		
	8	6/10 (60)		
	9	3/5 (60)		
≥10	4/11 (36)			
Grado del SRIS	No	12/187 (6)	1 (referencia)	
	Sepsis	53/410 (13)	2,0 (1,1 - 3,7)	0,002
	Sepsis grave	32/99 (32)	5,0 (2,7 - 9,1)	<0,001
	Shock séptico	56/110 (56)	7,9 (4,4 -14,1)	<0,001

Tabla 22. Índices pronósticos y mortalidad a los 30 días en 821 pacientes con bacteriemia.

FACTOR	EXITUS		RR (IC 95%)	p
	30 días / total (%)			
Charlson	1	42/182 (23)	No calculados	-
	2	47/216 (22)		
	3	29/102 (28)		
	4	14/45 (31)		
	5	8/31 (26)		
	6	20/52 (38)		
	7	6 /13 (46)		
	8	1/6 (17)		
	9	1/7 (14)		
	10	½ (50)		
McCabe	No fatal	65/432 (15)	1 (referencia)	
	Últimamente fatal	80/309 (26)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,002
	Rápidamente fatal	42/76 (55)	2,7 (2,0 – 3,8)	<0,001
Score de Pitt	0	30/231 (13)	No calculados	-
	1	34/260 (13)		
	2	24/95(25)		
	3	24/69 (35)		
	4	25/62 (40)		
	5	13/27 (48)		
	6	13/19 (68)		
	7	9/15 (60)		
	8	8/10 (80)		
	9	3/5 (60)		
	<10	5/11 (49)		
Grado del SRIS	No	18/187 (6)	1 (referencia)	
	Sepsis	69/410 (17)	1,7 (1,0 – 2,7)	0,04
	Sepsis grave	36/99 (36)	3,0 (1,8 – 5,1)	<0,001
	Shock séptico	62/110 (56)	4,1 (2,5 – 6,7)	<0,001

a) **Índice de Charlson**: si representamos gráficamente el porcentaje de mortalidad a los 14 días en función del índice de Charlson, observamos una mortalidad >20% (mortalidad global de la cohorte) para los valores igual o mayor de tres (figura 5).

Dicotomizamos la variable mediante un corte en el punto 3 (tablas 21, 22 y figura 5), y calculamos el riesgo de muerte por bacteriemia para los casos Charlson ≥ 3 comparado con los de < 3 (tabla 23). Se observa una caída en la mortalidad a partir del valor 7 que se explica por el pequeño número de casos que presentan valores altos.

Fig 5. Índice de Charlson y mortalidad a los 14 y a los 30 días

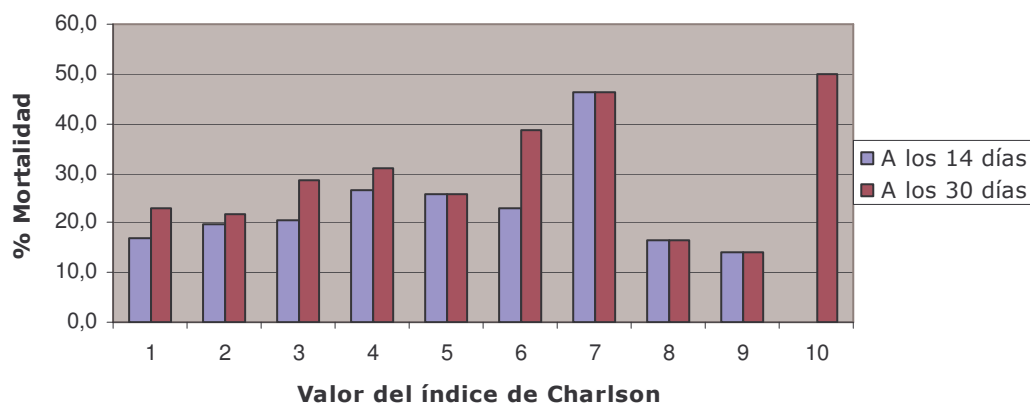


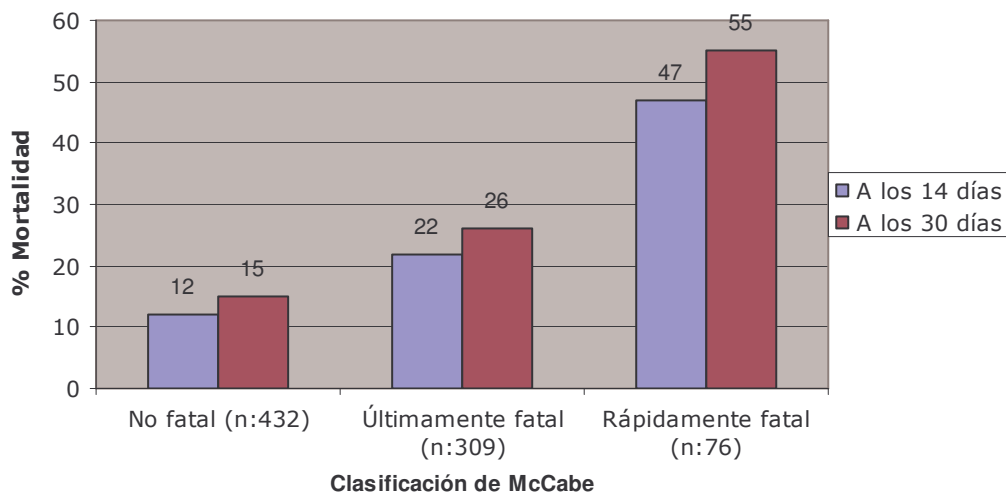
Tabla 23. Riesgo de muerte a los 14 y 30 días para Charlson \geq o $<$ de 3.

Valor	EXITUS	RR (IC 95%)	p 14	EXITUS	RR (IC 95%)	P 30
	14/total (%)			30/total (%)		
<3	88/557 (16)	1,6 (1,2 - 2,2)	<0,001	107/557 (19)	1,6 (1,3 - 2,0)	<0,001
≥ 3	67/258 (26)			80/258 (31)		

b) Clasificación de McCabe:

La clasificación de McCabe clasifica a los enfermos en tres categorías de gravedad. Observamos un aumento progresivo de mortalidad a los 14 y 30 días considerando la categoría de la menos a la más grave (figura 6). En las tablas 21 y 22 observamos la frecuencia de mortalidad de cada categoría así como el riesgo relativo de muerte comparado con una situación basal no fatal.

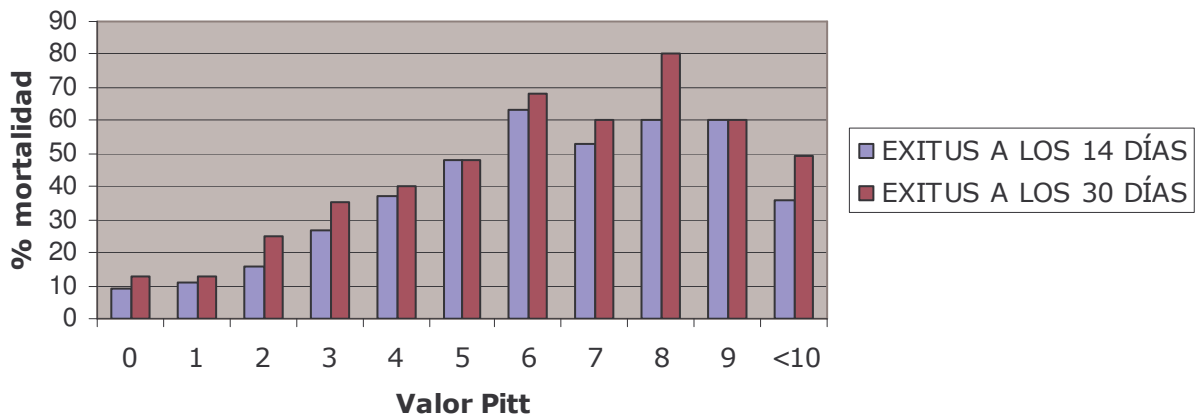
Fig 6. Clasificación de McCabe y mortalidad por bacteriemia los 14 y a los 30 días



El número de pacientes que presentan enfermedad de base últimamente fatal (309) y rápidamente fatal (76) es inferior a los que presentan enfermedad de base no fatal (432). Dado que además, la frecuencia de muerte en estas categorías es significativamente mayor que en el grupo de enfermedad no fatal (Fig. 6), las agrupamos quedando la variable dicotomizada en las categorías "no fatal" y "última o rápidamente fatal", y así será considerada en posteriores análisis. El riesgo relativo de muerte de la nueva categoría "última o rápidamente fatal" respecto a la de enfermedad de base no fatal es 2,2 (IC: 1,6 - 3) a los 14 días y de 2,1 (IC:1,6-2,7) a los 30 días.

- c) **Score de Pitt:** en nuestra cohorte existe una correlación entre el valor de Pitt y la mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días (figura 7, tblas 21 y 22).

Fig 7. Score de Pitt y mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días



Hay un incremento progresivo de mortalidad a mayor valor de Pitt, alcanzando en el valor 6 una mortalidad superior al 60%. A partir de este valor la mortalidad permanece más o menos constante. En los valores > 9 , hay pocos casos recogidos y el porcentaje de mortalidad es poco valorable.

A continuación (tabla 24) dicotomizamos la variable mediante agrupación de intervalos con similar mortalidad.

Tabla 24. Mortalidad por bacteriemia a los 14 días en función del valor en la escala de Pitt.

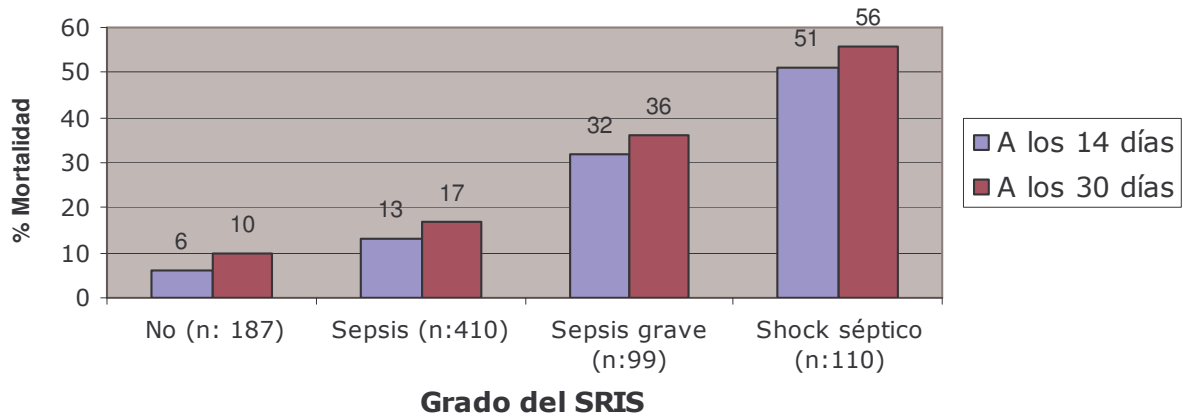
VALOR DE PITT	EXITUS 14/total (%)	VALOR DE PITT	EXITUS 14/total (%)
0	21/231 (9)	0-2	65/586 (11)
1	29/260 (11)		
2	15/95 (16)		
3	19/69 (27)	3->10	86/218 (39)
4	23/62 (37)		
5	13/27 (48)		
6	12/19 (63)		
7	8/15 (53)		
8	6/10 (60)		
9	3/5 (60)		
≥10	4/11 (33)		

El riesgo relativo de muerte por bacteriemia a los 14 días para los pacientes con Pitt ≥ 3 es de 3,6 (IC 95%: 2,7 - 4,7) y a los 30 días de 3 (IC 95%: 2,4 - 3,9).

En posteriores análisis consideraremos la variable dicotomizada.

d) Escala de gravedad del SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

Los pacientes de nuestra cohorte se clasificaron en función del SRIS en: no presentar sepsis, presentar sepsis, sepsis grave o shock séptico. El porcentaje de mortalidad de mortalidad fue incrementándose progresivamente en función de la gravedad del SRIS (figura 8). En las tabla 21 y 22 observamos la frecuencia de mortalidad a los 14 y 30 días de cada categoría así como el riesgo relativo de muerte comparado con "no presentar sepsis".

Fig 8. SRIS y mortalidad por bacteriemia a los 14 y a los 30 días

El número de pacientes que presentan sepsis grave (99) y shock (100) es pequeño comparado con los que no presentan sepsis (187) o sepsis no grave (410). Dado que además, la frecuencia de muerte en estas categorías es significativamente mayor (>32%) que en el grupo de los que presentan sepsis no grave o no presentan sepsis (<17%), dicotomizamos la variable en función de presentar "sepsis grave o shock" frente a no presentarlo, y así será considerada en posteriores análisis. Observamos que el riesgo de muerte asociado a presentar sepsis grave o shock frente no presentarla es de 3,9 (IC 95%: 2,9 – 5,1) a los 14 días y de 3,2 (IC 95%: 2,6-7,3) a los 30 días.

3.1.3 Origen de la bacteriemia y éxitus

A continuación presentamos el riesgo de éxitus a los 14 y 30 días en función del origen de la bacteriemia (tabla 25).

Tabla 25. Origen de la bacteriemia y mortalidad a los 14 y 30 días.

ORIGEN	EXITUS	RR	p	EXITUS	RR	p
	14 días /total (%)	(IC 95%)	14 días	30 días /total (%)	(IC 95%)	30 días
Urinario	16/160 (10)	1,0 (ref.)		20/160(12)	1,0 (ref.)	
Biliar	6/61 (10)	1,0 (0,4-2,4)	1,0	10/61(16)	1,3 (0,6-2,7)	0,6
Catéter	16/140 (11)	1,0 (0,6-2,2)	0,2	19/140(14)	1,0 (0,6-2)	0,9
Endocarditis	3/22 (14)	1,4 (0,4-4,3)	0,7	5/22(23)	1,8 (0,8-4,3)	0,2
Osteoarticular	1/7 (14)	1,4 (0,2-9,3)	0,13	1/7 14)	1,1 (0,2-7,3)	0,9
Piel y partes blandas	8/39 (20)	2,0 (1 - 4,44)	0,08	10/39 (26)	2,0 (1 - 4)	0,04
Desconocido	41/191 (21)	2,5 (1,3 - 4,8)	0,004	48/191(25)	2,0 (1,2- 3,2)	0,002
Otros	3/10 (30)	3,0 (1,0 - 8,6)	0,05	39/105(37)	3,0 (1,8 - 4,8)	<0,001
Abdominal	25/81 (31)	4,0 (1,9 - 8,6)	<0,001	3/10 (30)	3,2 (2 - 5,3)	<0,001
Respiratorio	35/105 (33)	4,5 (2,2 - 9,1)	<0,001	33/81 (41)	3,3 (2 - 5,3)	<0,001

Los orígenes con menor frecuencia de éxitus a los 14 días fueron el urinario (10%), el biliar (10%) y el catéter (11%). Tomamos de referencia el origen urinario para calcular el riesgo de mortalidad asociado a otros orígenes, y obtenemos, asociados con una mayor mortalidad a los 14 días por bacteriemia, el origen desconocido (RR=2,5; IC: 1,3 – 4,8), el abdominal (RR=4; IC:1,9– 8,6) y el respiratorio (RR= 4,5; IC:2,2 – 9,1).

A los 30 días el riesgo de muerte asociado al origen fue significativo para el origen en piel y partes blandas (RR=2; IC: 1 – 4), el origen desconocido (RR=2; IC: 1,25 – 3,25), el origen respiratorio (RR: 3; IC: 1,8 – 4,8), el abdominal (RR=3,3; IC: 2 – 5,3) y para otros orígenes (RR=3,2; IC:2 – 5,3).

Dicotomizamos la variable "origen de la bacteriemia" en orígenes de bajo riesgo (urinario, biliar y catéter), y de alto riesgo (todos los demás). Los orígenes endocárdico y osteoarticular, presentan un riesgo de muerte mayor que el urinario (referencia) pero no alcanza significación estadística, en parte justificado porque el número de casos en estas categorías es muy pequeño (22 casos de endocarditis y 7 de infección osteoarticular frente a 160 de infección urinaria). Creemos, que considerando la limitación del tamaño comentada, y lo descrito en la literatura, la endocarditis y la infección osteoarticular no deben ser considerados orígenes de bajo riesgo.

Calculamos el riesgo de mortalidad a los 14 y 30 días para las bacteriemias con origen de alto riesgo (tabla 26).

Tabla 26. Riesgo de mortalidad a los 14 y 30 días para pacientes con bacteriemias con origen de alto riesgo.

ORIGEN	EXITUS	RR	p	EXITUS	RR	p
	14/total(%)	14 días	14 días	30/total(%)	30 días	30 días
Bajo riesgo	38/361	-		49/361	-	
Alto riesgo	126/455	2,6 (1,9 – 3,7)	<0,001	139/455	2,2 (1,7 - 3)	0,001

3.1.4 Etiología de la bacteriemia y mortalidad

A continuación presentamos la mortalidad a los 14 y 30 días en función de la etiología de la bacteriemia (tabla 27 y 28).

Tabla 27. Mortalidad a los 14 y 30 días en función de la etiología.

ETIOLOGÍA	EXITUS	
	14 días/total (%)	30 días/total (%)
GRAM POSITIVOS AEROBIOS	74/358 (21)	85/358 (24)
<i>Staphylococcus aureus</i>	21/97 (22)	25/97 (26)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	20/130 (15)	22/130 (17)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/40 (22)	11/40 (27)
<i>Streptococcus</i> grupo A	1/3 (33)	1/3 (33)
<i>Streptococcus</i> grupo B	2/8 (25)	2/8 (25)
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	3/15 (20)	3/15 (20)
<i>Enterococcus</i> spp.	13/51 (25)	14/51 (27)
<i>Listeria</i> spp.	0/1 (0)	0/1 (0)
<i>Corinebacterium</i> sp.	1/4 (25)	3/4 (75)
Otros bacilos gram positivos	1/3 (33)	1/3 (33)
GRAM NEGATIVOS AEROBIOS	76/435 (17)	97/435 (23)
<i>Haemophilus</i> spp	¼ (25)	¼ (25)
<i>Escherichia coli</i>	26/213 (12)	34/213 (16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/63 (8)	8/63 (13)
<i>Proteus</i> spp.	3/10 (30)	3/10 (30)
<i>Enterobacter</i> spp.	9/26 (35)	10/26 (38)
<i>Serratia</i> spp.	1 /11 (10)	1/11 (10)
Otras enterobacterias	1/11 (9)	8/20 (40)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/20 (30)	16/40 (40)
<i>Acinetobacter</i> spp.	8/25 (32)	10/25 (40)
Otros bacilos gram negativos	12/40 (30)	6/15 (40)
ANAEROBIOS	4/12 (30)	6/12 (50)
<i>Bacteroides</i> spp.	1/8 (12)	2/8 (25)
<i>Clostridium</i> spp.	2/3 (67)	3/3 (100)
Cocos anaerobios	1/1 (100)	1/1 (100)
HONGOS	3/14 (2)	3/14 (23)
<i>Candida</i> spp.	3/13 (2)	3/13 (23)

Tabla 28. Asociación entre los grupos de etiologías y mortalidad a los 14 y 30 días.

GRUPO	EXITUS	RR	p	EXITUS	RR	p
	14días/total (%)	(IC 95%)		30días/total (%)	(IC 95%)	
Gram Negativos	76/435 (17)	1 (ref.)		97/435 (21)	1 (ref.)	
Gram Positivos	74/358 (21)	1,2 (0,9-1,6)	0,25	85/358 (23)	1,0 (0,8-1,4)	0,7
Anaerobios	4/12 (30)	1,9 (0,8-4,4)	0,2	3/12 (25)	1,1 (0,4-3)	0,7
Hongos	3/12 (25)	1,4 (0,5-3,9)	0,45	6/12 (50)	2,2 (1,2 - 4)	0,02

Las etiologías que presentaron mayor **mortalidad a los 14 días** fueron entre los Gram positivos: *S. aureus* y *S. pneumoniae* (25 %) estreptococos grupo A y B (25%) y *Enterococcus* spp. (25%); y entre los Gram negativos: *Enterobacter* spp. (35%), *Acinetobacter* spp. (32%), *Pseudomonas aeruginosa* (30%) y otros bacilos gram negativos (30%). Los anaerobios también presentan una alta frecuencia de mortalidad, pero difícil de interpretar dado el escaso número de los mismos. A los 30 días los microorganismo que se asocian con mayor mortalidad son los mismos descritos a los 14 días.

La mortalidad a los 30 días en las fungemias originadas por hongos fue mayor que para el resto de los grupos de manera significativa (RR: 2; IC: 1,2 - 4; p: 0,02).

También encontramos diferencias en función del número de microorganismos que originaban la bacteriemia (tabla 29).

Tabla 29. Número de bacterias causantes de la bacteriemia y mortalidad a los 14 y 30 días

	EXITUS 14 días/total (%)	RR (IC 95%)	p	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC 95%)	p
Monomicrobiana	136/758 (18)	1,8	0,01	166/758 (22)	1,7	0,01
Polimicrobiana	19/60 (32)	(1,2-2,6)		22/60 (37)	(1,2-2,4)	

Entre los patógenos que se asociaban a mayor mortalidad a los 14 días con respecto al microorganismo de menor mortalidad (*K. pneumoniae*) tomado de referencia, *S. aureus* (RR=2,7; IC:1- 6,9), *S. pneumoniae* (RR=2,8; IC: 1 - 7,8), *Enterococcus spp.* (RR=3,2; IC: 1,2 - 8,4), *P. aeruginosa* (RR=3,8; IC:1,3-11), *Acinetobacter sp.* (RR=4; IC: 1,5 - 11,1) y *Enterobacter sp* (RR=4,2; IC: 1.6 - 11,8). Estos tres últimos también presentaron un riesgo añadido de mortalidad a los 30 días (tabla 30).

Estos patógenos (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, y *Enterobacter*) serán considerados "de alto riesgo" en posteriores análisis. En base a lo descrito en la literatura, incluimos también en esta categoría a hongos y anaerobios a pesar de que en nuestra muestra, dado el pequeño número de casos recogidos (14 bacteriemias por hongos y 12 por anaerobios) no tenemos poder estadístico suficiente para demostrar un mayor riesgo de muerte asociado a estos.

Tabla 30. Asociación entre etiologías frecuentes y mortalidad a los 14 y 30 días.

ETIOLOGÍA	EXITUS	RR	p	EXITUS	RR	p
	14días/total (%)	(IC 95%)		30días/total (%)	(IC 95%)	
<i>K. pneumoniae</i>	5/63 (8)	1 (ref.)	-	8/63 (13)	1 (ref.)	-
<i>E. coli</i>	26/213 (12)	1,5 (0,6-3,8)	0,3	34/213 (16)	0,9 (0,4-1,8)	0,5
ECN	20/130 (15)	1,9 (0,8-4,9)	0,1	22/130 (17)	1,3 (0,6-2,8)	0,5
<i>S. viridans</i>	3/15 (20)	2,5 (0,7 - 9,4)	0,15	3/15 (20)	1,6 (0,5 - 5,2)	0,5
<i>S. aureus</i>	21/97 (22)	2,7 (1 - 6,9)	0,02	25/97 (26)	2 (1 - 4,2)	0,05
<i>S. pneumoniae</i>	9/40 (22)	2,8 (1 - 7,8)	0,03	11/40 (27)	2,2 (0,9 - 4,9)	0,1
<i>Enterococcus sp.</i>	13/51 (25)	3,2 (1,2- 8,4)	0,01	13/51 (25)	2,0 (0,9 - 4,5)	0,1
<i>P. aeruginosa</i>	6/20 (30)	3,8 (1,3 - 11)	0,01	9/26 (35)	2,7 (1,2-,3)	0,02
<i>Acinetobacter sp.</i>	8/25 (32)	4,0 (1,5-11)	0,004	16/40 (40)	3,1 (1,5-4,7)	0,001
<i>Enterobacter sp.</i>	9/26 (35)	4,2 (1,6-12)	0,002	10/25 (40)	3,15 (1,4-7)	0,004

Aunque la mortalidad en la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE y SARM fue respectivamente mayor que en la bacteriemia por *E. coli* no productor de BLEE y *S. aureus* sensible a meticilina, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 31).

Tabla 31. Asociación entre determinadas resistencias a antimicrobianos y mortalidad a los 14 y 30 días.

ETIOLOGÍA	EXITUS	RR (IC 95%)	p	EXITUS	RR (IC 95%)	P
	14día/total (%)			14día/total (%)		
<i>E. coli</i>	34/213 (16)		0,07	26/213 (12)		0,4
BLEE	9/34 (26)	1,9 (1-3,7)		6/38 (16)	1,4 (0,6-3,2)	
No BLEE	25/179 (14)			20/175 (11)		
<i>S. aureus</i>	25/97 (26)		0,2	21/97 (22)		0,6
SARM	10/29(34)	1,6 (0,8-3,0)		6/24 (25)	1,2 (0,5-2,8)	
No SARM	15/68 (22)			15 /73 (20)		

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SARM: S.aureus resistentes a meticilina

3.1.5 Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad por bacteriemia

En nuestra cohorte el tratamiento empírico fue inadecuado en el 25% de los casos recogidos.

A continuación presentamos la relación entre el tratamiento empírico inadecuado y la mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días (Tabla 32).

Tabla 32. Tratamiento empírico y mortalidad por bacteriemia.

TRATAMIENTO	EXITUS	RR	p	EXITUS	RR	P
EMPÍRICO	14días/total (%)	(IC 95%)		30días/total (%)	(IC 95%)	
INADECUADO						
No	98/595 (17)	1,4 (1-1,9)	0,03	129/595 (22)	0,9 (0,9-1)	0,2
Sí	48/203 (24)			53/203 (26)		

En nuestra cohorte el tratamiento empírico inadecuado se asoció con una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 días (RR=1,4; IC: 1-1,9; p:0,03).

El tratamiento empírico inadecuado no se relacionó con una mayor mortalidad a los 30 días.

3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA.

A continuación presentamos los resultados del análisis mediante regresión logística binaria múltiple de los factores asociados a la mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días.

En un primer análisis exploratorio introdujimos todos los factores predisponentes del paciente que presentaban riesgo asociado de muerte en el análisis univariante (hepatopatía crónica, neoplasia sólida, neutropenia, ingreso en UCI, catéter venoso, catéter urinario, sonda nasogástrica, endoscopia y cirugía), las variables referentes a los índices pronósticos dicotomizadas (Charlson \geq 3, Pitt \geq 3, sepsis grave o shock), la variable origen de alto riesgo, la variable microorganismo de alto riesgo y la variable tratamiento empírico inadecuado.

Dado que los elementos que definen la clasificación de McCabe y el índice Charlson son superponibles y que ambos se refieren a la patología de base del paciente, decidimos introducir sólo una de ellas. Nos declinamos por el índice de Charlson, ya que es una variable más objetiva.

Otras variables introducidas fueron, por formar parte de nuestra hipótesis inicial, las variables "tipo de adquisición" y "tipo de hospital" a pesar de no encontrarse asociación entre ellas y una mayor mortalidad en el análisis univariante. Obviamente introdujimos la variante tratamiento empírico inadecuado por formar parte de nuestra pregunta de investigación.

En relación a la variable tratamiento empírico introdujimos también las interacciones: tratamiento empírico en función del Charlson \geq 3, tratamiento empírico en función del Pitt \geq 3, tratamiento empírico en función de la sepsis grave o shock, en función del origen y en función de microorganismos de alto riesgo.

En las tablas 33 y 34 se presentan las variables asociadas de manera independiente a la mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días.

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad a los 14 días por bacteriemia fueron: la edad mayor de 55 años, presentar un valor de Charlson ≥ 3 , estar ingresado en UCI, un origen de alto riesgo de la bacteriemia, presentar sepsis grave o shock séptico, recibir un tratamiento empírico inadecuado, estar ocasionada por un microorganismo de alto riesgo y presentar una puntuación de Pitt ≥ 3 (tabla 33).

La capacidad de predicción del modelo fue del 83,6%.

Tabla 33. Factores asociados a la mortalidad por bacteriemia a los 14 días en el análisis multivariante.

FACTOR	p	OR	IC 95%
Edad > 55 años	0,01	1,2	1,2-3,3
UCI	0,01	2,0	1,1-3,3
Charlson ≥ 3	0,001	2,1	1,4-3,3
Origen de alto riesgo	<0,001	2,3	1,5-3,7
Sepsis grave o shock	<0,001	3,4	1,9-6,2
Tratamiento empírico inadecuado	0,02	1,7	1,1-2,8
Microorganismo de alto riesgo	0,03	1,6	1,03-2,4
Pitt ≥ 3	0,08	1,5	0,9-2,8
Constante	<0,001	0,02	-

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad a los 30 días por bacteriemia fueron: la edad mayor de 55 años, presentar un valor de Charlson ≥ 3 , estar ingresado en UCI, un origen de alto riesgo de la bacteriemia, presentar sepsis grave o shock séptico, recibir un tratamiento empírico inadecuado, estar ocasionada por un microorganismo de alto riesgo y presentar una puntuación de Pitt ≥ 3 (tabla 34).

Tabla 34. Factores asociados a la mortalidad por bacteriemia a los 30 días en el análisis multivariante.

FACTOR	p	OR	IC 95%
Edad > 55 años	0,07	1,5	1,0-2,4
UCI	0,01	1,9	1,1-3,0
Charlson ≥ 3	<0,001	2,1	1,4-3,1
Origen de alto riesgo	<0,001	2,2	1,5-3,4
Sepsis grave o shock	<0,001	3,0	1,7-5,2
Tratamiento empírico inadecuado	0,2	1,3	0,9-2,0
Microorganismo de alto riesgo	0,01	1,7	1,2-2,5
Pitt ≥ 3	0,1	1,6	0,9-2,8
Constante	<0,001	0,02	-

Las variables que se asociaron con la mortalidad a los 14 días y a los 30 días fueron las mismas a excepción del tratamiento empírico inadecuado que no se asoció con la mortalidad a los 30 días.

4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DE LOS TIPOS DE ADQUISICIÓN

4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN

4.1.1 Factores predisponentes del paciente y exitus por bacteriemia en función de la adquisición

1) Factores intrínsecos del paciente:

En la tablas 35 y 36 se exponen los factores predisponentes del paciente y la relación de estos con la mortalidad a los 14 y 30 días en función de la adquisición de la bacteriemia.

Las patologías que presentaron un mayor porcentaje de mortalidad a los 14 días en las **bacteriemias de origen comunitario** fueron: EPOC (29%), hepatopatía crónica (41%) y neoplasia sólida (27%). De ellas, sólo se asoció de forma significativa a una mayor mortalidad a los 14 días, el padecer una hepatopatía crónica (RR=3,7; IC:1,7-7,7). Las variables que se asociaron con una mayor mortalidad a los 30 días de manera significativa fueron la hepatopatía crónica (RR=2,9; IC: 1,5-5,4) y la neoplasia sólida (RR=2,5; IC:1,3-4,7).

En las **bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios** se asociaron de manera significativa a una mayor mortalidad a los 14 días el presentar neutropenia (RR=3,5; IC: 1,9-6,4) y la inmunosupresión (RR=2,4; IC:1,3-4,4). Las variables que se asociaron de manera significativa con una mayor mortalidad a los 30 días fueron la infección por el VIH (RR=2,9; IC:1,3-

6,2), la neutropenia (RR=3,3; IC:1,9-5,5) y la inmunosupresión (RR=2; IC:1,2-3,6).

Entre las patologías de base de los pacientes con **bacteriemias nosocomiales**, se asoció de manera significativa a una mayor mortalidad a los 14 días el presentar EPOC (RR=1,9; IC: 1,3 - 2,8), que también se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días (RR=1,7; IC:1,2-2,4).

Tabla 35. Factores intrínsecos del paciente y mortalidad a los 14 días por bacteriemia en función del tipo de adquisición.

TABLA 18 FACTORES INTRÍNSECOS DEL PACIENTE		BACTERIEMIAS COMUNITARIAS			BACTERIEMIAS RCS			BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES		
		EXITUS 14 días/total (%)	RR (IC)	p COM	EXITUS 14 días/total (%)	RR (IC)	p RCS	EXITUS 14 días/total (%)	RR (IC)	p NOS
Edad >55	No	4/50 (8)	2,3 (0,8-6,4)	0,1	4/40 (10)	2,0 (0,8-5,4)	0,1	18/127 (14)	1,6 (1,0 - 2,5)	0,05
	Sí	18/98 (18)			30/147 (20)			74/332 (22)		
Sexo varón	No	7/69 (10)	1,7 (0,7-3,9)	0,2	15/77 (19,5)	0,9 (0,5-1,6)	0,6	30/184 (16)	1,4 (1,0 - 2,2)	0,7
	Si	15/79 (19)			19/113 (17)			65/281 (23)		
Diabetes	No	21/114 (18)	0,15 (0,02-1,0)	0,02	27/135 (20)	0,7 (0,3-1,4)	0,3	70/359 (19)	1,2 (0,8-1,8)	0,35
	Si	1/37 (3)			8/58 (14)			27/115 (23)		
EPOC	No	18/137(13)	2,2 (0,9-5,5)	0,1	31/163 (19)	0,7 (0,3-1,8)	0,5	755/411 (18)	1,9 (1,3-2,8)	0,002
	Si	4/14 (29)			4/30 (13)			22/63 (35)		
Insuficiencia renal	No	21/146 (14)	1,4 (0,2-8,4)	0,55	29/149 (19)	0,7 (0,3-1,6)	0,4	89/432 (21)	0,9 (0,5-1,8)	0,8
	Si	1/5 (20)			6/44 (14)			8/42 (19)		
Hepatopatía crónica	No	15/134 (11)	3,7 (1,7-7,7)	0,001	29/167 (17)	1,3 (0,6-2,9)	0,5	90/443 (20)	1,1 (0,6-2,2)	0,8
	Si	7/17 (41)			6/26 (23)			7/31 (23)		
Neoplasia sólida	No	16/129 (12)	2,2 (1-5)	0,1	27/159 (17)	1,4 (0,7-2,8)	0,4	71/363 (20)	1,2 (0,8-1,8)	0,4
	Si	6/22 (27)			8/34 (23,5)			26/111 (23)		
Neoplasia hematológica	No	22/147 (15)	NP	1	30/169 (18)	1,2 (0,5-2,7)	0,8	86 /431 (20)	1,3 (0,7-2,2)	0,4
	Si	0/4 (0)			5/24 (21)			11/43 (26)		
VIH	No	22/145(15)	NP	0,6	33/188 (18)	1,1 (0,2-6,8)	0,2	97/469 (21)	NP	0,6
	Si	0/6 (0)			2/5 (40)			0/5 (0)		
Inmunosupresión	No	21/142 (15)	0,75 (0,1-5,0)	1	24/162 (15)	2,4 (1,3-4,4)	0,01	85/412 (21)	0,9(0,55-1,6)	1
	Si	1/9 (11)			11/31 (35,5)			12/62 (19)		
Neutropenia (<500 PMN/mm)	No	22/149 (15)	NP	1	28/180 (16)	3,5 (1,9-6,4)	0,001	89/442 (20)	1,2 (0,7-2,3)	0,5
	Si	0/10 (0)			7/13 (54)			8/32 (25)		
Neuropatía invalidante	No	21/141 (15)	0,7 (0,1-4,5)	1	32/171 (19)	0,7 (0,2-2,8)	0,8	88/421 (21)	NP	0,5
	Si	1/10 (10)			3/22 (14)			9/53 (17)		
Uropatía obstructiva	No	20/141 (14)	1,4 (0,4-5,2)	0,6	34/180 (19)	1,8 (0,35-9,0)	0,5	97/457 (21)	NP	0,03
	Si	2/10 (20)			1/3 (8)			0/7 (0)		
Patología biliar	No	21/139 (15)	0,5 (0,1-3,7)	0,45	34/185 (18)	0,7 (0,1-4,4)	1	92/450 (20)	1,0 (0,5-2,3)	1
	Si	1/12 (8)			1/8 (12,5)			5/24 (21)		

Tabla 36. Factores intrínsecos del paciente y mortalidad a los 30 días por bacteriemia en función del tipo de adquisición.

TABLA 19 FACTORES INTRÍNSECOS DEL PACIENTE		BACTERIEMIAS COMUNITARIAS			BACTERIEMIAS RCS			BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES		
		EXITUS 30días/total (%)	RR (IC)	p COM	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC)	p RCS	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC)	p NOS
Edad >55	No	11/68 (16)	1,5(0,7-2,9)	0,25	18/64 (18)	0,7 (0,4-1,2)	0,2	22/106 (21)	1,2(0,8-1,9)	0,4
	Sí	19/80 (24)			23/113 (20)			90/353 (25)		
Sexo varón	No	8/69 (12)	2,4 (0,7-5,0)	0,015	19/77 (25)	0,8 (0,5-1,4)	0,4	36/184 (20)	1,4 (1,0 - 2,0)	0,04
	Si	22/79 (28)			22/113 (19)			79/281 (28)		
Diabetes	No	28/114 (25)	0,2(0,05-0,9)	0,01	32/135 (24)	0,7 (0,4-1,4)	0,3	87/359 (24)	1 (0,7-1,5)	0,8
	Si	2/37 (5)			10/58 (17)			30/115 (26)		
EPOC	No	26/137(19)	1,5 (0,6-3,7)	0,4	38/163 (23)	0,6 (0,2-1,5)	0,2	93/411 (23)	1,7(1,2-2,4)	0,01
	Si	4/14 (29)			4/30 (13)			24/63 (38)		
Insuficiencia renal	No	29/146 (20)	1,0 (0,2-6)	1	34/149 (23)	0,8 (0,4-1,6)	0,7	109/432 (25)	0,7(0,4-1,4)	0,4
	Si	1/5 (20)			8/44 (18)			8/42 (19)		
Hepatopatía crónica	No	22/134 (16)	2,9(1,5-5,4)	0,003	32/167 (20)	2,0 (1,1-3,6)	0,02	107/443 (24)	1,3(0,8-2,3)	0,3
	Si	8/17 (41)			10/26 (31)			10/31 (32)		
Neoplasia sólida	No	21/129 (16)	2,5(1,3-4,7)	0,01	32/159 (20)	1,5 (0,8-2,7)	0,2	85/363 (23)	1,2(0,9-1,7)	0,2
	Si	9/22 (41)			10/34 (29)			32/111 (29)		
Neoplasia hematológica	No	30/147 (20)	NP	0,6	37/169 (22)	1,0 (0,4-2,2)	0,9	106/431 (25)	1,0 (0,6-1,8)	1
	Si	0/4 (0)			5/24 (21)			11/43 (26)		
VIH	No	28/145(19)	1,7 (0,5-1,6)	0,4	39/188 (21)	2,9 (1,3-6,25)	0,07	117/469 (25)	NP	0,3
	Si	2/6 (33)			3/5 (60)			0/5 (0)		
Inmunosupresión	No	28/142 (20)	1,1 (0,3 - 4,0)	1	30/162 (18)	2,0 (1,2-3,6)	0,01	105/412 (25)	0,8(0,4-1,3)	0,3
	Si	2/9 (22)			12/31 (39)			12/62 (19)		
Neutropenia (<500 PMN/mm)	No	29/149 (19)	1,0 (0,3-3,7)	1	34/180 (19)	3,3 (1,9-5,5)	<0,001	109/442 (25)	1,0 (0,5-1,9)	0,9
	Si	2/10 (20)			8/13 (61)			8/32 (25)		
Neuropatía invalidante	No	28/141 (20)	1,0 (0,3-3,6)	1	38/171 (22)	0,8 (0,3-2,0)	0,8	88/421 (25)	0,8(0,4-1,5)	0,5
	Si	2/10 (20)			4/22 (18)			9/53 (23)		
Uropatía obstructiva	No	28/141 (20)	1,0 (0,3-3,6)	1	41/180 (23)	1,5 (0,3-7,4)	0,3	116/457 (25)	0,6(0,1-3,5)	0,7
	Si	2/10 (20)			1/3 (8)			1/7 (6)		
Patología biliar	No	28/139 (20)	0,8 (0,2-3,0)	1	41/185 (22)	0,6(0,1-3,6)	1	111/450 (25)	1,0 (0,5-2)	0,8
	Si									

2) Factores extrínsecos del paciente:

En las tablas 37 y 38 se exponen los factores extrínsecos del paciente y la relación de estos con la mortalidad a los 14 y 30 días en función de la adquisición.

En la cohorte de **bacteriemias comunitarias** el único factor que se asoció con una mayor mortalidad a los 14 y 30 días fue el ingreso en UCI (RR a los 14 días=4,5, IC 95%: 1,2-17; y RR 30 días=3, IC:1-9).

En las **bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios** los factores asociados a una mayor mortalidad a los 14 días fueron: ingreso en un hospital comarcal (RR=1,99; IC95%:1-3,4), ingreso en UCI (RR=4,5; IC:2-9,7) y la toma de antibióticos previos (RR=0,4; IC:0,2-0,9). A los 30 días el único factor que se asoció con una mayor mortalidad fue el ingreso en UCI (RR=3,3; IC: 1,6-6,7).

En las **bacteriemias nosocomiales** los factores extrínsecos al pacientes asociados con una mayor mortalidad a los 14 días fueron el portar un catéter venoso central (RR=3,4; IC: 1,4-8), una sonda urinaria (RR=1,7; IC: 1,2-2,4), haber recibido ventilación mecánica (RR=2,5; IC 95%:1,8-3,5) y portar sonda nasogástrica (RR=1,9; IC: 1,3-2,8). A los 30 días, los factores extrínsecos asociados a una mayor mortalidad, fueron los mismos asociados a la mortalidad a los 14 días y además, el ingreso en UCI (RR=4,4; IC: 0,7-28,8) y la intervención quirúrgica en el mes previo (RR=1,5; IC: 1-2).

Tabla 37. Factores extrínsecos del paciente y mortalidad a los 14 días por bacteriemia en función del tipo de adquisición.

TABLA 20 FACTORES EXTRÍNSECOS DEL PACIENTE		BACTERIEMIAS COMUNITARIAS			BACTERIEMIAS RCS			BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES		
		EXITUS 14días/total (%)	RR (IC)	p COM	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC)	p RCS	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC)	p NOS
Tipo de hospital	General	17/111 (15)	–	0,7	23/148 (15)	–	0,04	80/398 (20)	–	0,8
	Comarcal	5/40 (12)	0,8 (0,3 - 2,0)		13/45 (29)	1,9 (1,0 - 3,4)		17/76 (22)	1,1 (0,7-1,8)	
Servicio de ingreso	Observación	0	NP	–	11/79 (14)	1 (ref.)	1	1/10 (10)	1 (ref.)	–
	Médico	3/43 (7)	1 (ref.)	–	19/100 (19)	1,4 (0,7-2,7)	0,4	40/260 (15)	1,5 (0,2-10,0)	1
	Quirúrgico	14/86 (16)	2,3 (0,7-7,7)	0,1	1/5 (20)	1,4 (0,2-9,0)	0,5	11/85 (13)	1,3 (0,2-9,0)	1
	UCI	5/14 (36)	4,5 (1,2-17,0)	0,03	5/8 (62)	4,5 (2,0 -9,7)	0,005	45/115 (39)	4,0 (0,6-25,5)	0,1
Catéter venoso	No	NP			25/114 (22)	1 (Ref.)	–	5/62 (8)	1 (ref.)	–
	Drum				0/4 (0)	NP	1	2/17 (12)	1,5 (0,3-6,9)	0,6
	Permanente				0/1 (0)	NP	1	5/35 (14)	1,8 (0,5-5,7)	0,5
	Periférico				3/32 (9)	0,4 (0,1-1,3)	0,2	32/176 (18)	2,25 (1,0 - 5,5)	0,1
	Central				8/43 (19)	0,8 (0,4-1,7)	0,8	49/181 (27)	3,4 (1,4 - 8,0)	0,002
Catéter urinario	No	17/32 (13)	–	0,1	30/169 (18)	–	0,4	36/235 (15)	–	0,005
	Si	5/19 (26)	0,5 (0,2-1,1)		6/25 (24)	1,3 (0,6-2,9)		61/237 (26)	1,7(1,2-2,4)	
Ventilación mecánica	No	NP			NP			60/380 (16)	–	<0,001
	Si							37/93 (40)	2,5 (1,8-3,5)	
Nutrición parenteral	No	NP			NP			85/429 (20)	1,4 (0,8-2,3)	0,2
	Si							12/44 (27)		
Sonda nasogástrica	No	22/149 (14)	NP	1	35/190	1,4 (0,2-7,6)	0,6	67/384 (17)	1,9 (1,3-2,8)	0,001
	Si	0/2 (0)			1/3 (33)			30/89 (30)		
Endoscopia	No	21/150 (14)	–	0,1	36/192 (19)	NP	1	88/445 (20)	–	0,1
	Si	1/1 (100)	7,1 (4,8-10,6)		0/2 (0)			9/28 (32)	1,6(0,9-2,9)	
Cirugía	No	20/148 (13)	–	0,1	35/185 (19)	–	1	70/367 (19)	–	1
	Si	2/3 (67)	4,9 (2,0 -12,1)		1/9 (11)	0,6 (0,1-3,8)		27/106 (25)	1,3 (0,9-2,0)	
Antibióticos en 3 meses previos	No	19/124 (15)	–	0,8	30/132 (23)	–	0,03	41/220 (19)	–	0,004
	Si	3/26 (11)	0,2 (0,1 - 0,6)		6/62 (10)	0,4 (0,2-0,9)		76/251 (30)	1,6 (1,2-2,3)	

Tabla 38. Factores extrínsecos del paciente y mortalidad a los 30 días por bacteriemia en función del tipo de adquisición.

TABLA 21 FACTORES EXTRÍNSECOS DEL PACIENTE		BACTERIEMIAS COMUNITARIAS			BACTERIEMIAS RCS			BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES		
		EXITUS 30días/total (%)	RR (IC)	p COM	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC)	p RCS	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC)	p NOS
Tipo de hospital	General	24/111 (22)	–	0,4	30/148 (20)	–	0,2	93/398 (23)	–	0,1
	Comarcal	6/40 (15)	0,7 (0,3-1,6)		13/45 (29)	1,4 (0,8-2,5)		24/76 (32)	1,35 (0,9 - 2,0)	
Servicio de ingreso	Observación	5/43 (12)	1 (ref.)	1	15/79 (19)	1 (ref.)	1	1/10 (10)	1 (ref.)	–
	Médico	1/8 (12)	1 (0,1-8,0)	1	21/100 (21)	1,1 (0,6 - 2)	0,7	14/85 (16)	1,6 (0,2 - 11,2)	1
	Quirúrgico	19/86 (22)	1,9 (0,8-4,7)	0,15	2/5 (40)	2,1 (0,7-6,8)	0,3	51/260 (20)	2(0,3-12,8)	0,7
	UCI	5/15 (36)	3,0 (1,0 – 9,0)	0,04	5/8 (62)	3,3 (1,6 – 6,7)	0,02	51/115 (44)	4,4 (0,7-8,8)	0,04
Catéter venoso	No	NP			28/114 (25)	1 (ref.)	–	6/62 (10)	1 (ref.)	–
	Drum				0/4 (0)	NP	1	2/17 (12)	1,2 (0,3 - 5,5)	1
	Permanente				0/1 (0)	NP	1	5/35 (14)	1,5 (0,5 - 4,5)	0,5
	Periférico				10/43 (23)	1,0 (0,5-1,8)	0,9	39/176 (22)	2,3 (1,0 - 5,1)	0,03
	Central				5/32 (16)	0,6(0,3-1,5)	0,4	61/181 (34)	4,7 (1,8-13,0)	<0,001
Catéter urinario	No	24/132 (18)	–	0,2	36/169 (21)	–	0,45	42/235 (18)	–	<0,001
	Si	6/19 (32)	1,7 (0,8-3,7)		7/25 (28)	1,3 (0,7-2,6)		75/237 (32)	1,8 (1,3-2,5)	
Ventilación mecánica	No	NP			NP			74/380 (19)	–	<0,001
	Si							43/93 (46)	2,4 (1,8-3,2)	
Nutrición parenteral	No	NP			NP			102/429 (24)	–	0,1
	Si							15/44 (34)	1,4 (0,9-2,4)	
Sonda nasogástrica	No	30/149 (20)	NP	1	42/190 (22)	1,1 (0,2-6,3)	1	83/384 (22)	1,8 (1,0 - 2,0)	0,025
	Si	0/2 (0)			1/3 /33)			34/89 (38)		
Endoscopia	No	1/1 (100)	–	0,2	43/192 (22)	NP	1	106/445 (24)	–	0,65
	Si	28/148 (19)	0,2 (0,1-0,3)		0/2 (0)			11/28 (39)	1,65 (1,0 - 2,7)	
Cirugía	No	2/3 (67)	–	0,1	41/185 (22)	–	1	82/367 (22)	–	0,025
	Si	27/124 (22)	3,0 (1,3-7,3)		2/9 (22)	1,0 (0,3-3,5)		35/106 (33)	1,5 (1,0 - 2,0)	
Antibióticos en 3 meses previos	No	3/26 (11)	–	0,4	34/132 (26)	–	0,8	41/220 (19)	–	0,004
	Si	30/149 (20)	1,7 (0,6-5,3)		9/62 (14,5)	0,6(0,3-1,1)		1,6 (1,2-2,3)		

4.1.2 Índices pronósticos y mortalidad por bacteriemia en función de la adquisición

1) Bacteriemias comunitarias:

En las bacteriemias comunitarias, un valor de Charlson ≥ 3 , pertenecer a la categoría de McCabe última y rápidamente fatal, una puntuación en el score de Pitt ≥ 3 y presentar sepsis grave o shock séptico se asociaron de manera significativa con una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días.

En la tabla 39 y figuras 9-11 se describen las frecuencias y el riesgo de mortalidad en función del valor obtenido en estos índices.

Tabla 39. Índices pronósticos y mortalidad a los 14 y 30 días en las bacteriemias puramente comunitarias.

FACTOR		EXITUS 14 días/ total (%)	RR (IC 95%)	P 14 días	EXITUS 30 días/total (%)	RR (IC 95%)	p 30 días
Charlson	<3	12/111 (11)	2,8 (1,4-4,6)	0,003	9/89 (10)	3,3 (1,6 - 6,8)	<0,001
	(≥ 3)	15/40 (37)			21/62(34)		
McCabe	No fatal	11/106 (10)	2,4 (1,1 - 5,0)	0,025	14/106(13)	2,7 (1,4 -5,0)	<0,001
	Últimamente y rápidamente fatal	11/45 (24)			8/80(10)		
Score de Pitt	<3	7/102 (7)	4,5 (2,0-10,0)	<0,001	12/102 (12)	3,1 (1,6-6,0)	<0,001
	≥ 3	15/49 (31)			18/49 (37)		
Grado del SRIS	No	8/103 (8)	2,8 (1,3 - 6,2)	0,01	9/89 (10)	3,3 (1,6 - 6,8)	<0,001
	Sepsis grave y shock séptico	14/45 (31)			16/45 (35)		

Fig.9. Clasificación de McCabe y mortalidad en las bacteriemias comunitarias

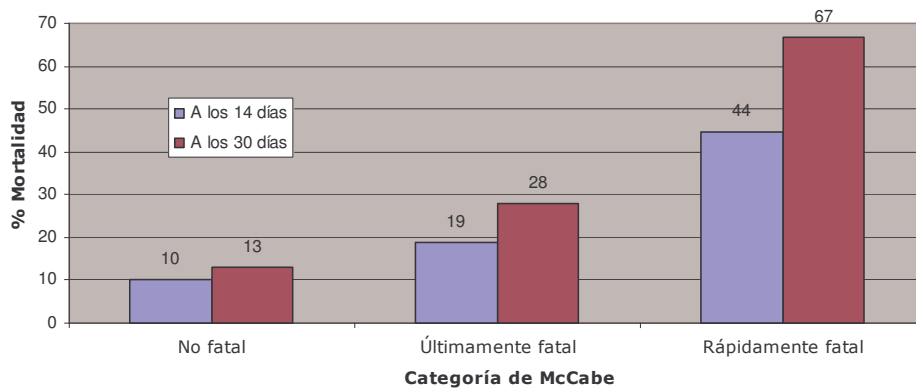


Fig10.Score de Pitt y mortalidad en las bacteriemias comunitarias

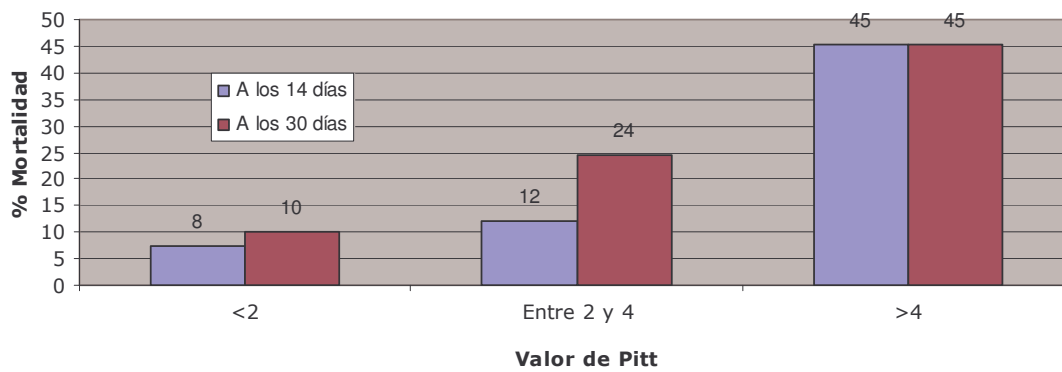
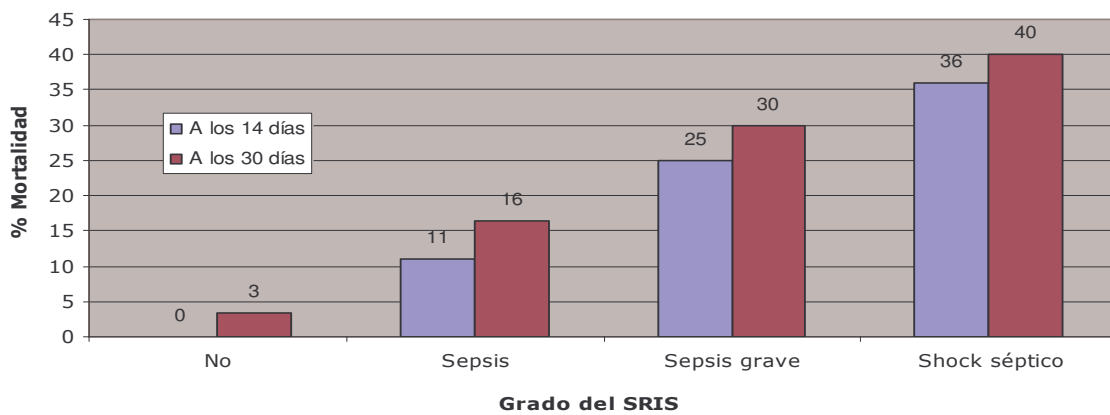


Fig 11. Grado del SRIS y mortalidad en las bacteriemias puramente comunitarias



2) Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios:

En las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios un valor en el índice de Charlson ≥ 3 no se asoció con una mayor mortalidad a los 14 ni a los 30 días.

Pertenecer a la categoría de McCabe última y rápidamente fatal, una puntuación en el Score de Pitt ≥ 3 y presentar sepsis grave o shock séptico sí se asociaron de manera significativa con una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días.

En la tabla 40 y figuras 12-14 se describen las frecuencias y el riesgo de mortalidad en función del valor obtenido en estos índices.

Tabla 40. Índices pronósticos y mortalidad a los 14 y 30 días en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios.

FACTOR		EXITUS 14/ total (%)	RR (IC 95%)	P 14 días	EXITUS 30/total (%)	RR (IC 95%)	p 30 días
Charlson	<3	16/99 (16)	1	0,1	19/99 (19)	1	0,09
	(≥ 3)	20/83 (24)			23/83 (28)		
McCabe	No fatal	6/90 (7)	4,37 (1,9-10,0)	<0,001	9/90 (10)	3,3 (1,7-6,5)	<0,001
	Últimamente y rápidamente fatal	30/103 (30)			34/103 (33)		
Score de Pitt	<3	11/138 (8)	5,9 (3,1-11,2)	<0,001	18/138 (13)	3,6 (2,1-6,0)	<0,001
	≥ 3	25/53 (47)			25/53 (47)		
Grado del SRIS	No	11/139 (8)	20,7 (2,9-47,1)	<0,001	17/143 (12)	5,4 (2,0-14,3)	<0,001
	Sepsis grave y shock séptico	25/53 (50)			23/53 (50)		

Fig 12. Clasificación de McCabe y mortalidad en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios

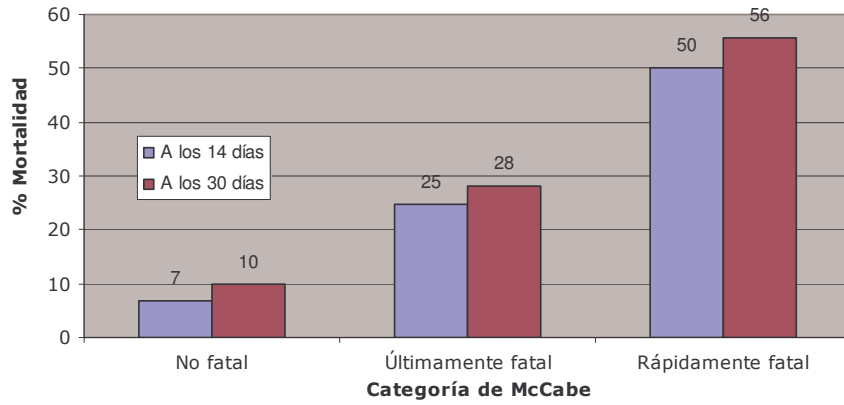


Fig13. Score de Pitt y mortalidad en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios

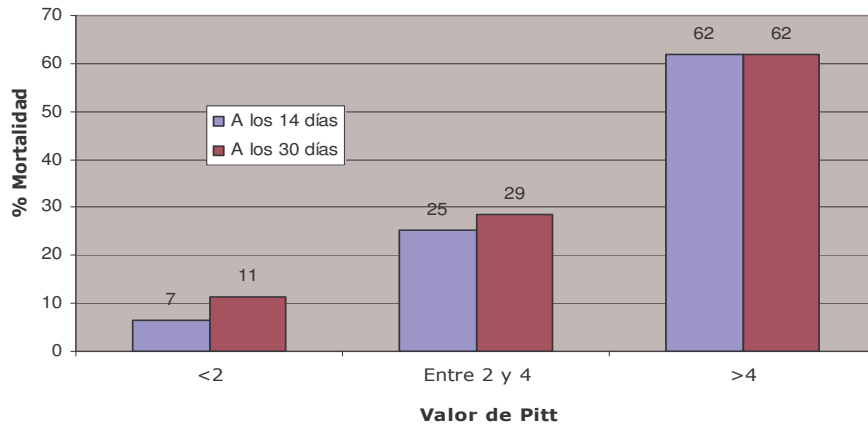
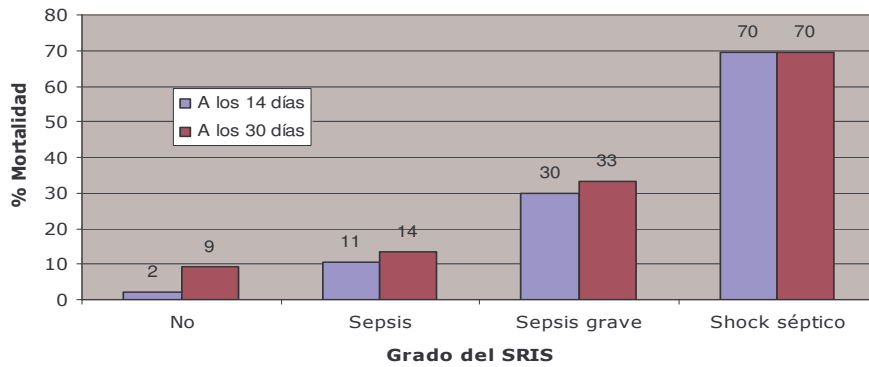


Fig 14. Grado del SRIS y mortalidad en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios



3) **Bacteriemias nosocomiales:**

En las bacteriemias nosocomiales un valor en el índice de Charlson ≥ 3 , pertenecer a la categoría de McCabe última y rápidamente fatal, una puntuación en el Score de Pitt ≥ 3 y presentar sepsis grave o shock séptico sí se asociaron de manera significativa con una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días.

En la tabla 41 y figuras 15-17 se describen las frecuencias y el riesgo de mortalidad en función del valor obtenido en estos índices.

Tabla 41. Índices pronósticos y mortalidad a los 14 y 30 días en las bacteriemias nosocomiales.

FACTOR		EXITUS 14/ total (%)	RR (IC 95%)	P 14 días	EXITUS 30/total (%)	RR (IC 95%)	p 30 días
Charlson	<3	60/337 (18)	1,5 (1,1-2,2)	0,02	75/337 (22)	1,4 (1,04-1,9)	0,04
	(≥ 3)	37/135 (27)			42/135 (31)		
McCabe	No fatal	34/236 (14)	1,85 (1,3-2,7)	<0,001	43/236 (18)	1,7 (1,2-2,35)	0,001
	Últimamente y rápidamente fatal	63/237 (26)			73/237 (31)		
Score de Pitt	<3	47/346 (14)	3,0 (2,14-4,3)	<0,001	58/346 (17)	2,9 (2,2-3,9)	<0,001
	≥ 3	48/116 (41)			57/116 (49)		
Grado del SRIS	No	46/355 (13)	4,5 (2,5-8,3)	<0,001	57/355 (16)	4,5 (2,6-7,8)	<0,001
	Sepsis grave y shock séptico	49/111 (48)			58/111(52)		

Fig 15. Clasificación de McCabe y mortalidad en las bacteriemias nosocomiales

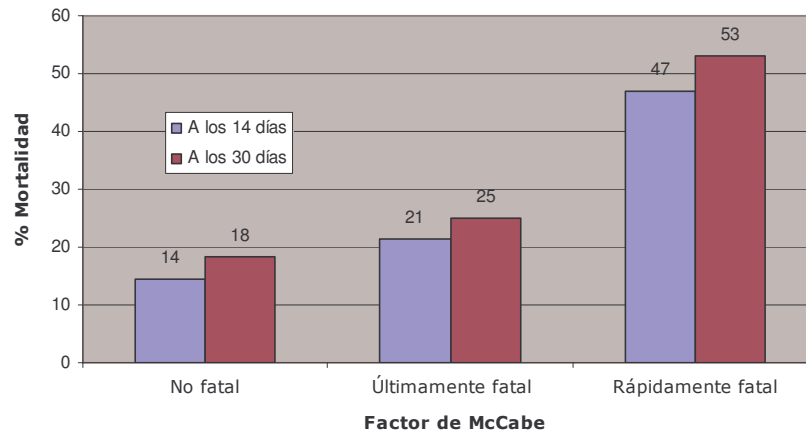


Fig 16. Score de Pitt y mortalidad en las bacteriemias nosocomiales

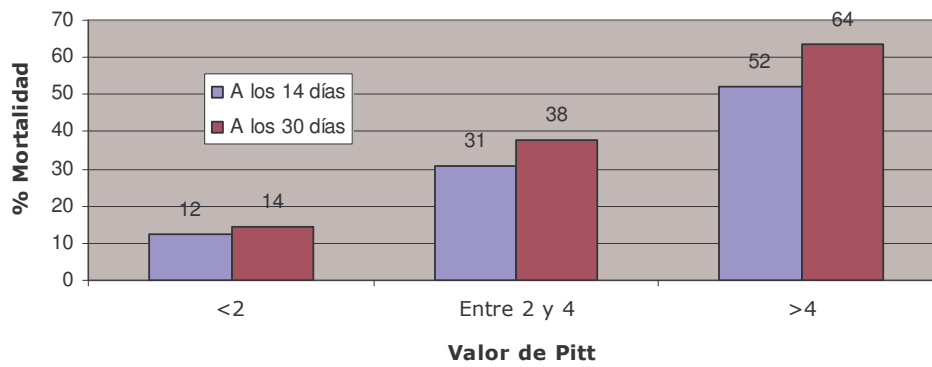
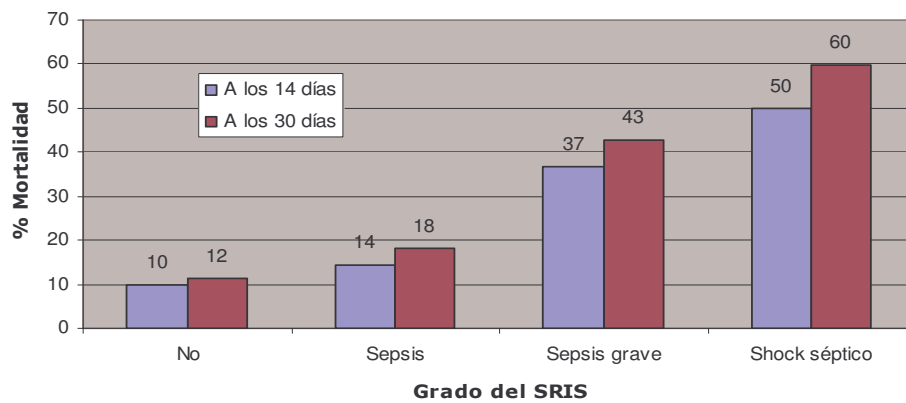


Fig 17. Grado del SRIS y mortalidad en las bacteriemias nosocomiales



4.1.3 Origen de la bacteriemia y mortalidad en función del tipo de adquisición

En la tabla 42 presentamos la frecuencia de mortalidad a los 14 días para cada origen de la bacteriemia considerando los diferentes tipos de adquisición. Los datos de interés en relación a la mortalidad a los 30 días se citan en el texto.

1) Bacteriemias comunitarias:

No encontramos asociación entre ningún origen de la bacteriemia y mayor mortalidad a los 14 días.

Se asociaron a una mayor mortalidad a los 30 días el origen abdominal (RR=8,6; IC 95%: 1,7-43,7) y la endocarditis (RR=8,6; IC 95%:1,7 -43,7).

2) Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios:

En las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios, los orígenes que se relacionaron con una mayor mortalidad fueron el abdominal (RR=9,1; IC 95%:1,2-64,3) y el respiratorio (RR=8,7; IC:1,2-64,3).

A los 30 días los orígenes que se relacionaron con una mayor mortalidad fueron los mismos (abdominal: RR=7,7; IC:1 - 55,2; y el respiratorio: RR=6,5; IC: 0,9-47,6).

3) Bacteriemia nosocomial:

Los orígenes que se asociaron a una mayor mortalidad a los 14 días en las bacteriemias nosocomiales fueron el abdominal (RR=2,6; IC 95%: 1,2-5,5) y el respiratorio (RR=3,2; IC 95%:1,6-6,5).

A los 30 días los orígenes que se asociaron con una mayor mortalidad fueron los mismos (RR del abdominal=2,6; IC 95%:1,5-5,2; y del respiratorio: RR=3; IC 95%:1,6-5,6).

Tabla 42. Origen de la bacteriemia y mortalidad a los 14 días en función del tipo de adquisición.

TABLA 25 ORIGEN		COMUNITARIAS			RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS			NOSOCOMIAL		
		EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P
Urinario		2/46 (4)	1 (ref.)	—	5 /41 (12)	1	0,4	9/73 (12)	1 (referencia)	—
Biliar		2/18 (11)	2,6 (0,4-16,8)	0,3	1/24 (4)	1 (referencia)		4/25 (16)	1,3 (0,4-3,8)	0,7
Catéter		-	-	-	0/18 (0)	NP	1	15/116 (13)	1,0 (0,5-2,3)	0,9
Endocarditis		2/8 (25)	5,7 (0,9-36,1)	0,1	1 /8 (12)	3 (0,2-42,6)	0,4	0/6 (0)	NP	1
Osteoarticular		1/7 (14)	3,3 (0,3-31,6)	0,35	0 /3 (0)	NP	0,4	0/2 (0)	NP	1
Piel y partes blandas		1/8 (12)	2,9 (0,3-28,1)	0,4	3 /10 (30)	7,2 (0,8-67,2)	0,1	4/21 (19)	1,5 (0,5-4,5)	0,5
Desconocido		4/21 (19)	4,4 (0,9-22)	0,07	10/44 (23)	5,45 (0,7-40)	0,1	27/126 (21)	1,7 (0,9-3,5)	0,15
Otros		1/3 (33)	7,7 (0,9-42,4)	0,2	-	-	-	2/6 (33)	2,7 (0,7-9,8)	0,2
Abdominal		3/16 (19)	4,3 (0,8-23,5)	0,1	8/22 (36)	8,7 (1,2 - 64,3)	0,01	12/44 (32)	2,6 (1,2 - 5,5)	0,01
Respiratorio		5/28 (18)	4,1 (0,9-17,8)	0,1	8/21 (38)	9,1 (1,2 - 67,2)	0,01	22/55 (40)	3,2 (1,6 - 6,5)	<0,001
Origen de alto riesgo	No	4/64 (6)	3,3 (1,1-9,3)	0,01	6/83 (7) 30/110(27)	6,5 (1,0 - 46,0)	0,01	28/214 (13)	2,0 (1,4-3)	<0,001
	Sí	18/87 (21)						69/260 (26)		

4.1.4 Etiología de la bacteriemia y mortalidad en función de la adquisición

En la tabla 43 presentamos la frecuencia de mortalidad a los 14 días para cada etiología de la bacteriemia considerando los diferentes tipos de adquisición. Las asociaciones entre la etiología de la bacteriemia y la mortalidad a los 30 días en función de la adquisición se describen en el texto.

1) Bacteriemias comunitarias:

Entre las bacteriemias comunitarias, las bacteriemias ocasionadas por microorganismos grampositivos se asociaron con una mayor mortalidad a los 14 días respecto a las ocasionadas por gramnegativas.

Entre los patógenos, considerando de referencia al que presentó menor mortalidad (*E. coli*, con una mortalidad a los 14 días del 9%), *S. aureus* se asoció con una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 días (50% de mortalidad).

Las bacteriemias por grampositivos, y entre ellas de manera especial *S. aureus*, también se asociaron con una mayor mortalidad a los 30 días.

2) Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios:

Ningún microorganismo concreto se asoció con mayor mortalidad a los 14 días de manera significativa en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios.

Las bacteriemias ocasionadas por bacterias anaerobias se asociaron con una mayor mortalidad a los 30 días (50% de mortalidad) respecto a las de referencia, las ocasionadas por gramnegativos (18% de mortalidad).

3) Bacteriemias nosocomiales:

Ningún grupo microbiológico se asoció con una mayor mortalidad a los 14 días en las bacteriemias nosocomiales.

Entre los microorganismos, *Enterobacter spp.* y *Acinetobacter spp.* se asociaron con una mayor de mortalidad a los 14 días con un RR=4 (IC:1,1-14) y 3,5 (IC:1,1-12,2) respectivamente.

A los 30 días las etiologías que se asociaron con una mayor mortalidad en las bacteriemias nosocomiales fueron: *P. aeruginosa* (RR=2,9; IC: 1-8,3); *Enterobacter spp.* (RR=3; IC:1-9,4) y *Acinetobacter spp.* (RR=3,2; IC:1,1-9,2). Estos riesgos se calcularon en referencia al microorganismo que presentó menor riesgo de muerte, que fue *Klebsiella pneumoniae*.

No encontramos diferencias en cuanto a la mortalidad a los 14 días en bacterias resistentes frente a las cepas sensibles en ninguno de los subgrupos en función de la adquisición (tabla 44).

Tabla 43. Etiología de la bacteriemia y mortalidad a los 14 días en función del tipo de adquisición.

TABLA 26 ETIOLOGÍA	COMUNITARIAS			RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS			NOSOCOMIAL		
	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P
GRAM POSITIVOS	14/63 (22)	2,7 (1-6,6)	0,025	12/68 (18)	1 (ref.)	1	46/224 (20)	1 (ref.)	—
ECN	1/7 (14)	2,6 (0,3-21,9)	0,4	0/17 (0)	-	-	19/106 (18)	2,3 (0,7-7,2)	0,1
<i>S.aureus</i>	5/10 (50)	6,4 (1,7-24)	0,01	2/21 (9)	1 (ref.)	1	14/66 (21)	2,7 (0,8-8,7)	0,1
<i>S.pneumoniae</i>	4/27 (15)	2,7 (0,6-11,3)	0,2	4/10 (40)	4,2 (0,9-19,2)	0,1	1/3 (33)	4,2 (0,6-29,2)	0,7
<i>Enterococcus spp.</i>	0/5 (0)	-	-	3/8 (37)	3,9 (0,8-19,4)	0,1	10/38 (26)	3,3(1-11,2)	0,03
GRAM NEGATIVOS	6/82 (7)	1 (ref.)		22/122 (18)	0,4 (0,2-1,0)	0,9	48/231 (21)	1,0 (0,7-1,4)	1
<i>E.coli</i>	3/55 (5)	1 (ref.)		11/70 (16)	1,8 (0,4-7,6)	0,5	12/88 (14)	1,7 (0,5-7,8)	0,5
<i>K.pneumoniae</i>	0/12 (0)	-	-	2/13 (15)	1,6 (0,3-10,1)	0,6	3/38 (8)	1 (ref.)	—
<i>P. aeruginosa</i>	0/1 (0)	-	-	5/13 (38)	4,0 (0,9-17,9)	0,1	7/26 (27)	3,4 (1,0 - 12,0)	0,1
<i>Enterobacter spp.</i>	0/1 (0)	-	-	2/8 (25)	NP	0,6	7/17 (41)	4,0 (1,1-14)	0,03
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	-	-	0/2 (0)	-	-	8/23 (35)	3,5 (1,0 - 12,2)	0,01
HONGOS	0	-	-	0/1 (0)	-	-	3/13 (23)	1,1 (0,4-3,1)	0,7
ANAEROBIOS	2/5 (40)	5,5 (1,5-20,5)	0,1	2/2 (100)		0,1	0/6 (0)	-	-

ECN: *Estafilococo coagulasa negativo*.

Tabla 44. Etiologías resistentes y mortalidad a los 14 días en función del tipo de adquisición.

		COM	RCS	NOS
		Exitus	Exitus	Exitus
		14/total(%)	14/total(%)	14/total(%)
<i>E.coli</i>	No BLEE	3/50 (6)	9/64 (14)	9/69 (13)
	BLEE	0/5 (0)	2/6 (33)	3/18 (17)
<i>S.aureus</i>	MS	5/10 (50)	2/16 (12)	8/43 (19)
	MR	0	0/5 (0)	6/24 (25)

Valor de $P \geq 0.1$ para la comparación de la mortalidad entre no BLEE vs BLEE o MS vs VR en cualquier subgrupo de adquisición. MS: meticilinsensible; MR: meticilinresistente; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

4.1.5 Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad por bacteriemia en función del tipo de adquisición

A continuación presentamos la frecuencia de mortalidad por bacteriemia a los 14 y 30 días en función de la adecuación del tratamiento empírico y considerando el tipo de adquisición (tabla 45).

El tratamiento empírico inadecuado se relacionó con una mayor mortalidad a los 14 días en las bacteriemias comunitarias (RR=1,4; IC: 1-1,9). En el grupo de bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios y en las bacteriemias nosocomiales, la mortalidad fue mayor en los subgrupos que presentaban tratamiento empírico inadecuado pero la diferencia con la mortalidad en el subgrupo de pacientes con tratamiento adecuado no alcanzó significación estadística. Las diferencias tampoco fueron significativas en el día 30.

Tabla 45. Mortalidad de la bacteriemia a los 14 y 30 días en función de la adecuación del tratamiento empírico y el tipo de adquisición.

BACTERIEMIAS COMUNITARIAS (n=151)						
TRATAMIENTO EMPIRICO INADECUADO	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC 95%)	P
No	15/127 (12)	2,6 (1,2-5,6)	0,02	23/127 (18)	1,7 (0,8-3,4)	0,2
Si	7/23 (30)			7/23 (30)		
BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON LOS CUIDADOS SANITARIOS (n=194)						
TRATAMIENTO EMPIRICO INADECUADO	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC 95%)	P
No	24/154 (16)	1,8 (0,9-3,4)	0,1	30/154 (19)	1,6 (0,9-2,8)	0,1
Sí	10/36 (28)			11/36 (31)		
BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES (n=476)						
TRATAMIENTO EMPIRICO INADECUADO	EXITUS 14días/total (%)	RR (IC 95%)	P	EXITUS 30días/total (%)	RR (IC 95%)	P
No	60/314 (19)	1,1 (0,8-1,7)	0,5	76/314 (24)	1,0 (0,7-1,4)	1
Sí	31/144 (21)			35 /144 (24)		

4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DE SU ADQUISICIÓN

4.2.1 Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad a los 14 días en las bacteriemias comunitarias

En el grupo de bacteriemias comunitarias, las variables que se asociaban con la mortalidad a los 14 días en el análisis univariante fueron: ser mayor de 55 años, presentar una hepatopatía crónica, una neoplasia sólida, estar ingresado en UCI, el tratamiento empírico inadecuado, presentar un McCabe última o rápidamente fatal, un valor de Pitt mayor de tres, una sepsis grave o shock, origen de alto riesgo, estar originada por un Gram positivo y estar originada por *S.aureus*. Incluimos en el análisis univariante estas variables. Al analizar por subgrupos, el valor de Charlson mayor de tres presenta una asociación en los límites de la significación estadística y por ello, preferimos incluir la clasificación de McCabe para controlar adecuadamente el efecto de la enfermedad de base.

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad a los 14 días por bacteriemia comunitaria fueron: la edad mayor de 55 años, presentar una enfermedad última o rápidamente fatal (clasificación de McCabe), un origen de alto riesgo de la bacteriemia, presentar sepsis grave o shock séptico, recibir un tratamiento empírico inadecuado y estar ocasionada por *S. aureus* (tabla 46). Los resultados a los 30 días fueron similares y no se muestran.

Tabla 46. Factores asociados a la mortalidad a los 14 días en 151 pacientes con bacteriemia comunitaria.

FACTOR	p	OR	IC 95%
Edad > 55 años	0,025	5,6	1,2-25,3
McCabe última o rápidamente fatal	0,03	3,8	1,1-13,0
Origen de alto riesgo	0,01	7,3	1,6-34,0
Sepsis grave o shock	<0,001	10,2	2,9-36,0
Tratamiento empírico inadecuado	0,01	6,0	1,45-25,0
<i>S. aureus</i>	0,003	15,3	2,5-93,0
Constante	<0,001	0,02	-

4.2.2 Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios

En el grupo de bacteriemias asociadas a los cuidados sanitarios, las variables que se asociaban con la mortalidad a los 14 días en el análisis univariante fueron: presentar neutropenia, inmunosupresión, el tipo de hospital, estar ingresado en UCI, tomar antibióticos previos, el tratamiento empírico inadecuado, presentar un McCabe última o rápidamente fatal, un valor de Pitt mayor de tres, una sepsis grave o shock, el origen abdominal, respiratorio y de alto riesgo (que incluye los dos previos). Incluimos en el análisis univariante estas variables, a excepción del origen respiratorio y abdominal que ya estaban incluidas en el origen de alto riesgo.

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad a los 14 días en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fueron: la inmunosupresión, presentar una enfermedad última o rápidamente fatal (clasificación de McCabe), un origen de alto riesgo de la bacteriemia, presentar sepsis grave o shock séptico, recibir un tratamiento empírico inadecuado y estar ocasionada por un microorganismo de alto riesgo (tabla 47).

Los resultados a los 30 días fueron similares y no se muestran.

Tabla 47. Factores asociados a la mortalidad a los 14 días en 194 pacientes con bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios.

FACTOR	p	OR	IC 95%
Inmunosupresión	0,04	3,5	1,08-11,2
McCabe última o rápidamente fatal	0,001	6,6	2,0-21,1
Origen de alto riesgo	0,04	3,2	1,05-9,9
Sepsis grave o shock	<0,001	18,0	6,0-53,8
Tratamiento empírico inadecuado	0,04	3,75	1,04-13,6
Microorganismo de alto riesgo	0,1	2,3	0,8-6,5
Constante	<0,001	0,02	-

4.2.3 Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad en las bacteriemias nosocomiales

En el grupo de bacteriemias nosocomiales, las variables que se asociaban con la mortalidad a los 14 días en el análisis univariante fueron: ser EPOC, estar ingresado en UCI, portar un catéter venoso central, una sonda urinaria, una sonda nasogástrica, estar en ventilación mecánica, tomar antibióticos previos, el tratamiento empírico inadecuado, presentar un McCabe última o rápidamente fatal, un valor de Pitt mayor de tres, una sepsis grave o shock, el origen abdominal, respiratorio y de alto riesgo (que incluye los dos previos), y que la bacteriemia esté originada por *P. aeruginosa*, *Enterobacter ssp.* o *Acinetobacter ssp.* Incluimos en el análisis univariante estas variables, a excepción del origen respiratorio y abdominal que ya están incluidas en el origen de alto riesgo. Incluimos también la variable microorganismo de alto riesgo que incluye a *P. aeruginosa*, *Enterobacter ssp.* o *Acinetobacter ssp.*

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad a los 14 días en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fueron: el ingreso en UCI, presentar una enfermedad última o rápidamente fatal (clasificación de McCabe) y presentar sepsis grave o shock séptico.

El origen y microorganismo de alto riesgo se encuentran en los límites de la significación estadística si consideramos como tal $p < 0,1$ (dado que es un análisis multivariante). No pudimos demostrar que recibir un tratamiento empírico inadecuado se asociara con una mayor mortalidad a los 14 días en las bacteriemias nosocomiales (tabla 48).

Tabla 48. Factores asociados a la mortalidad a los 14 días en 476 pacientes con bacteriemia nosocomiales.

FACTOR	p	Coefficiente β	IC 95%
UCI	0,01	2,1	1,2-3,9
McCabe última o rápidamente fatal	0,01	2,105	1,2-3,6
Origen de alto riesgo	0,1	1,6	0,9-2,7
Sepsis grave o shock	<0,001	3,3	1,8-5,8
Tratamiento empírico inadecuado	0,4	1,3	0,7-3,9
Microorganismo de alto riesgo	0,1	1,6	0,9-2,6
Constante	<0,001	0,05	-

Los análisis a los 30 días no fueron significativamente distintos, por lo que no se muestran.

5. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

5.1 ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN

El tratamiento empírico fue inadecuado en 203 de los pacientes (n: 821) lo que representa el 25% del total de la cohorte de 821 casos.

En las bacteriemias comunitarias fue inadecuado en el 15% de los pacientes, en las relacionadas con los cuidados sanitarios fue inadecuado en el 19% de los casos y en el grupo de bacteriemias nosocomiales, en el 31% de los episodios. La frecuencia de tratamiento inadecuado fue significativamente mayor en las nosocomiales que en las relacionadas con los cuidados sanitarios ($p=0,001$) y que en las comunitarias ($p<0,01$).

En la tabla 49 presentamos la frecuencia de tratamiento empírico inadecuado y las diferencias en función de la adquisición.

Tabla 49. Tratamiento empírico inadecuado en función de la adquisición.

TIPO DE ADQUISICIÓN	N tto. inadecuado/total (%)
Comunitaria	23/150 (15)
Relacionada con los cuidados sanitarios	36/191 (19)
Nosocomial	144/459 (31)

Valores de p: COM vs RCS, $p=0,4$; RCS vs NOS, $p=0,001$; NOS vs COM, $p<0,001$. COM: comunitarias, RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios; NOS: nosocomial.

5.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

5.2.1 Factores predisponentes del paciente y tratamiento empírico inadecuado

Entre los **factores intrínsecos** del pacientes se asociaron con un tratamiento empírico inadecuado el presentar un Charlson \geq 3 (RR=1,3; IC:1-1,6), un McCabe última o rápidamente fatal (RR=1,3; IC:1-1,6) y una neoplasia hematológica (RR=1,3; IC:1-1,6) (tabla 50).

Entre los **factores extrínsecos** del paciente, los que se asociaron con una mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado fueron (tabla 51): el tipo de servicio (la UCI presentó el mayor riesgo con un RR=2; IC:1,3-3), el catéter venoso (siendo el de mayor riesgo el catéter central con un RR=2; IC: 1,3-3), portar sonda urinaria (RR=1,6; IC: 1,2-2), la nutrición parenteral (RR=1,2; IC: 1,2-2,4), la cirugía (RR=1,4; IC: 1,1-1,9) y el uso de antimicrobianos previos (RR=1,4; IC:1,1-1,7; p 0,01) (tabla 51).

Tabla 50. Factores intrínsecos al paciente y tratamiento inadecuado.

Factor	Tto inadecuado/Total (%)		RR (IC 95%)	p
Edad > 55	No	46/212 (22)	1,3 (0,9-1,6)	0,15
	Si	151/564 (27)		
Genero Masculino	No	81/320 (25)	1,0(0,8-1,3)	1
	Si	117/465 (25)		
Charlson ≥ 3	No	130/543 (24)	1,3 (1,0-1,6)	0,05
	Si	72/234 (28)		
McCabe última o rápidamente fatal	No	95 /421 (22)	1,3 (1,0-1,6)	0,05
	Sí	108/379 (28)		
Diabetes mellitus	No	156/592 (26)	0,8 (0,6-1,1)	0,8
	Si	46 /207 (22)		
EPOC	No	177 /694 (26)	0,9 (0,6-1,3)	0,7
	Si	25/105 (76)		
Insuficiencia renal crónica	No	184/709 (26)	0,8 (0,5-1,2)	0,2
	Si	18/90 (20)		
Hepatopatía crónica	No	185 /726 (25)	0,9 (0,6-1,4)	0,7
	Si	17/73 (23)		
Neoplasia sólida	No	157 /636 (25)	1,1 (0,8-1,5)	0,4
	Si	45 / 163 (28)		
Neoplasia hematológica	No	178/731 (24)	1,5 (1,01-2)	0,05
	Si	24 /68 (35)		
Infección VIH	No	198 /783 (25)	1,0 (0,4-2,3)	1
	Si	4 /16 (25)		
Inmunosupresión	No	173 /698 (25)	1,2 (0,8-1,6)	0,4
	Si	29 /101 (29)		
Ulcera crónica	No	193/776 (25)	1,7 (1-2,7)	0,9
	Si	9/22 (41)		
Neutropenia	No	193 /753 (26)	0,8 (0,4-1,4)	0,35
	Si	9/46 (20)		

Tabla 51. Factores predisponentes extrínsecos al paciente y tratamiento inadecuado.

Factor	Tto inadecuado/Total (%)	RR (IC 95%)	p
Tipo de hospital	General	160/639 (25)	1,0 (0,8-1,4)
	Comarcal	43/161 (27)	
Tipo de servicio	Observacion	27/169 (24)	1 (ref.)
	Médico	104/374 (28)	1,7 (1,2-2,5)
	Quirúrgico	28/93 (30)	1,9 (1,2-3,0)
	UCI	42/132 (30)	2,0 (1,3 – 3)
Catéter venoso	No	60/325 (19)	1 (ref.)
	Drum	4/16 (25)	1,0 (0,4-2,7)
	Permanente	17/66 (26)	1,4 (0,9-2,2)
	Periférico	63/212(30)	1,6 (1,2-2,2)
	Central	58/179 (32)	1,8 (1,3-2,4)
Nutrición parenteral	No	185/755 (25)	1,6 (1,0 -2,4)
	Sí	17/44 (39)	
Sonda urinaria	No	120/524 (23)	1,6 (1,2-2,0)
	Si	82 /274 (70)	
Ventilación mecánica	No	176 /707 (25)	1,1 (0,8-1,6)
	Si	26/92 (28)	
Endoscopia	No	193 /768 (25)	1,0 (0,6-1,9)
	Si	8/31 (29)	
Cirugía	No	163/685 (24)	1,4 (1,1-1,9)
	Si	39/114 (34)	
Antimicrobianos previos	No	103 /467 (22)	1,4 (1,1-1,7)
	Si	99/ 329 (30)	

5.2.2 Origen de la bacteriemia, gravedad clínica y tratamiento empírico inadecuado

El tratamiento empírico fue más inadecuado para bacteriemias con origen respiratorio (RR=1,7; IC:1-2,7) , en piel y partes blandas (RR=2; IC:1-3,65), origen en el catéter (RR=2,5; IC:1,6-3,9) y origen desconocido (RR=2; IC:1,3-3) (tabla 52).

Tabla 52. Origen y gravedad clínica de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado.

ORIGEN		TTo inadecuado / total (%)	RR (IC 95%)	p
Urinario		24/159 (15)	1 (ref.)	
Osteoarticular		1/7(15)	1,0 (0,15-6)	1
Endocarditis		4/23 (17)	1,15 (0,4-3)	0,7
Otros		2/10 (20)	1,3 (0,4-4,8)	0,65
Biliar		12/59 (20)	1,35 (0,7-2,5)	0,35
Abdominal		17/80 (21)	1,4 (0,8-2,5)	0,2
Respiratorio		25/101 (25)	1,7 (1-2,7)	0,05
Piel y partes blandas		11/37 (30)	2,0 (1-3,65)	0,04
Desconocido		56/188 (30)	2,0 (1,3-3)	0,001
Catéter		51/134(38)	2,5 (1,6-3,9)	<0,001
Pitt Score	<3	138/574 (24)	1,2 (1-1,6)	0,1
	≥3	63/212 (30)		
Sepsis Grave o shock	No	159/585	0,7 (0,55-1)	0,05
	Si	41/203		

5.2.3 Etiología de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado

Las etiologías que presentaron mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado fueron, como grupo, los grampositivos (RR=1,5; IC:1,2-2) y los hongos (RR=3,2; IC:2-5). Las bacteriemias polimicrobianas también se asociaban con mayor frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado (RR:1,9; IC:1,4-2,6; $p < 0,001$). Entre los microorganismos, los que se asociaron con mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado fueron: SAMR (RR=3,6; IC:1,3-10), *Enterococcus ssp.* (RR=3,2; IC:1,2-8,6), estafilococos coagulasa negativo (RR=4,4; IC:1,7-11,2), *P. aeruginosa* (RR:2,7; IC:0,9-7,7), *E. coli* productor de BLEE (RR=2,85; IC:1-8,4), *Enterobacter ssp.* (RR=3,3; IC: 1,1-9,6) y *Acinetobacter ssp* (RR=5,8; IC:2,1-15,4). Estos riesgos se calcularon en referencia al microorganismo que presentó menor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado, que fue *S. pneumoniae*. A partir de ahora consideramos estas etiologías como "microorganismo de difícil tratamiento" (tabla 53).

Tabla 53. Etiología de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado.

		N/Total (%)	RR (IC 95%)	p
Gram positivos		107/349 (31)	1,5 (1,2-2)	<0,001
<i>S. pneumoniae</i>		4/38 (2)	1 (ref.)	
<i>S. aureus</i>		23/97 (24)	2,25 (0,8-6)	0,08
<i>S. aureus</i> MS		11/65 (17)	1,6(0,55-4,7)	0,4
SARM		12/32 (40)	3,6 (1,3-10)	0,01
<i>Enterococcus spp</i>		17/51 (33)	3,2 (1,2-8,6)	0,02
ECN		57/124 (46)	4,4 (1,7-11,2)	<0,001
Gram negativos		85/426 (20)	1	
<i>E. coli</i>		30/211 (14)	1,35 (0,5-3,6)	0,5
<i>E.coli</i> no BLEE		21/181 (11)	1,1 (0,4-3)	1
<i>E.coli</i> BLEE		9/30 (31)	2,85 (1- 8,4)	0,04
<i>Klebsiella spp.</i>		10/61(16)	1,6 (0,5-4,6)	0,4
<i>P.aeruginosa</i>		11/39 (28)	2,7 (0,9-7,7)	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>		9/26 (35)	3,3 (1,1-9,6)	0,01
<i>Acinetobacter spp.</i>		14/23 (61)	5,8 (2,1-15,4)	<0,001
Anaerobios		3/15 (20)	1(0,4 - 2,8)	1
Hongos		9/14 (64)	3,2 (2-5)	<0,001
Bacteriemia polimicrobiana	No	176/741 (24)	1,9 (1,4-2,6)	°<0,001
	Sí	27/59 (46)		

MS: meticilina sensibles. SARM:S. aureus meticilina resistentes. BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

Las variables que se asociaban con el tratamiento empírico inadecuado en el análisis univariante fueron: presentar una neoplasia hematológica, estar ingresado en UCI, portar un catéter venoso central, una sonda urinaria, una sonda nasogástrica, estar en ventilación mecánica, haber recibido antibióticos previos, recibir nutrición parenteral, cirugía previa, el tratamiento empírico inadecuado, presentar un McCabe última o rápidamente fatal, un valor de Pitt mayor de tres, una sepsis grave o shock, el origen abdominal, respiratorio y de alto riesgo (que incluye los dos previos), y que la bacteriemia esté originada por SAMR, ECN, *Enterococcus ssp*, *E. coli* productor de BLEE, *P. aeruginosa*, *Enterobacter ssp.* o *Acinetobacter ssp.* Incluimos en el análisis univariante estas variables, a excepción de los microorganismos, que los agrupamos mediante la variable "microorganismos de difícil tratamiento".

Los factores asociados de manera independiente con el tratamiento empírico inadecuado fueron: el Charlson mayor de tres, la bacteriemia monomicrobiana y presentar una etiología de riesgo para tratamiento empírico inadecuado (tabla 54). El origen en catéter, la neoplasia hematológica y el presentar sepsis grave o shock se encuentran en los límites de la significación estadística si consideramos $p: 0,1$.

Tabla 54. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado.

FACTOR	p	OR	IC 95%
Charlson mayor de tres	0,05	1,4	1-2
Neoplasia hematológica	0,07	1,7	1-3
Origen en catéter	0,08	1,5	0,9-2,25
Sepsis grave o shock	0,09	0,7	0,4-1
Monomicrobiana	0,01	0,5	0,3-0,8
Microorganismo de difícil tratamiento	<0,001	3,4	2,4-4,8
Constante	>0,01	0,05	-

DISCUSIÓN

La mortalidad atribuible a la bacteriemia ha sido estimada en un 16-40 % en diferentes estudios (Bearman 2005). Esta gran variabilidad se debe a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la diversidad en la metodología utilizada en los mismos (Tabla 10 en introducción.) A pesar de existir multitud de información en relación al pronóstico de la bacteriemia, la mayoría de los estudios hacen referencia a poblaciones de pacientes con características concretas o a episodios de bacteriemias originados por un solo microorganismo; y por tanto la información es difícilmente extrapolable. En nuestro estudio hemos considerado todos los episodios de bacteriemia en adultos detectados por los laboratorios de Microbiología de los hospitales participantes, sin seleccionar ningún subgrupo de pacientes o microorganismo concreto, con el fin de analizar los factores asociados a la mortalidad por bacteriemia de forma global.

Los factores que afectan a la mortalidad por bacteriemia son múltiples y de ellos el que suscita más interés, por ser el único manipulable por el clínico, es el tratamiento. Existen muchos estudios que describen la relación entre el tratamiento y el pronóstico de la bacteriemia y entre ellos muchas conclusiones dispares. McGregor et al. revisaron el método utilizado en muchos de estos estudios para establecer la relación entre el tratamiento empírico y el pronóstico de la bacteriemia, y concluyeron, que esta relación debe ser establecida controlando por el resto de factores que afecten el pronóstico de la bacteriemia (McGregor 2007). Esta consideración ya la tuvimos en cuenta en el diseño de nuestro estudio antes de la publicación de estas recomendaciones, por lo que en nuestro análisis hemos considerado, además del tratamiento, las características predisponentes del huésped, el origen de la bacteriemia, la gravedad clínica y el agente etiológico de la misma.

Tras realizar un análisis global, hemos analizado los factores asociados a la mortalidad considerando el tipo de adquisición de la bacteriemia como nosocomial, relacionada con los cuidados sanitarios o comunitaria. Clasificar

cualquier síndrome infeccioso en un tipo de adquisición lleva implícito considerar ciertos patógenos como agentes más probables del síndrome al que nos enfrentamos, y por tanto, plantear el tratamiento empírico en base a la adquisición considerada. En los últimos años se ha descrito la categoría “adquisición relacionada con los cuidados sanitarios” como un grupo diferenciado dentro de las clásicamente comunitaria (Friedman 2002, Siegman-Igra 2003) y en algunos estudios se ha concluido que esta nueva clasificación tiene connotaciones pronósticas (Friedman 2002, Siegman-Igra 2003, Shorr 2006, Vallés 2008). Hasta el momento actual no existe ningún estudio que haya analizado los factores asociados a la mortalidad por bacteriemia considerando los diferentes tipos de adquisición en base a esta nueva clasificación y controlando de manera adecuada la implicación de otras variables. Por último, hemos analizado los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado en nuestra cohorte.

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS ANDALUZAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ADQUISICIÓN

Aunque no es el objeto principal de nuestro estudio, hemos descrito brevemente las características de nuestra cohorte.

Como ya comentamos en la introducción, los criterios que hemos asumido para clasificar las bacteriemias en función de la adquisición, han sido los descritos por Friedman et al., considerando en lugar de la hospitalización en tres meses previos, un año previo (Friedman 2002). Esta modificación creemos que se justifica por la permanencia de la colonización por patógenos multirresistentes por encima de los tres meses (Morin 2001, Baden 2001, Jarvis 1996) y porque en otros estudios, se ha descrito que ampliando este plazo la sensibilidad para predecir bacteriemias por patógenos poco habituales en la comunidad es mayor (Cheong 2007).

Se incluyeron en el estudio 821 episodios, de los cuales el 18% fueron comunitarios, el 24 % relacionados con los cuidados sanitarios y el 58% nosocomiales. La proporción de bacteriemia en función del tipo de adquisición fue distinta en el estudio de Friedman et al. y en el de Vallés et al. (Friedman 2002, Vallés 2008), donde el número de bacteriemias nosocomiales fue muy inferior al nuestro (35% en el estudio de Friedman, 25,5% en el estudio de Vallés frente a un 58% en el nuestro). En el estudio de Friedman et al. ésto puede deberse a las diferencias en los sistemas sanitarios. No encontramos explicación clara para la diferencia que encontramos con respecto al estudio de Vallés.

En nuestra cohorte las patologías de base más frecuente en los tres tipos de adquisición fueron la diabetes mellitus y presentar una neoplasia sólida, aunque

ésta era más frecuente entre los pacientes con bacteriemia nosocomial. Llama la atención que la comorbilidad, expresada mediante el índice de Charlson ≥ 3 fue mayor entre los pacientes con bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios, y que en este grupo, además era especialmente frecuente la presencia de insuficiencia renal crónica. Esta frecuencia puede explicarse, en cuanto que el estar en tratamiento con hemodiálisis se considera criterio para ser clasificado como bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios; y la frecuencia de Charlson alto se entiende, de la misma manera, ya que el colectivo de pacientes pluripatológicos requiere por su condición mayor relación con los cuidados sanitarios (asistencia domiciliaria, hospital de día, residencias sociosanitarias...).

En relación a los factores extrínsecos, observamos que hasta el 41% de los pacientes con bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios eran portadores de catéter venoso y que el 32% habían consumido antimicrobianos previamente (frente al 17% entre los pacientes con bacteriemia puramente comunitaria). En la cohorte de Friedman, las bacteriemias clasificadas como relacionadas con los cuidados sanitarios se asemejaban a las nosocomiales en cuanto a la frecuencia de neoplasias e infección VIH, el origen frecuente de la bacteriemia en la infección del catéter y la frecuencia de *S. aureus* y SARM. En la cohorte estudiada por Vallés el origen más frecuente en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fue el urinario, y el patógeno más frecuente en este grupo fue *E. coli*. En nuestra cohorte, el origen y la etiología más frecuente en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fueron, al igual que en la cohorte de Vallés, el urinario (21%) y *E. coli* (36%) (Tabla 55). La infección del catéter fue el origen más frecuente de bacteriemia nosocomial en el estudio de Vallés y en el de Friedman, mientras que en el nuestro fue el desconocido. Es posible que muchas de las bacteriemias nosocomiales clasificadas de origen desconocido en nuestro estudio correspondieran a infección por catéter. Estas diferencias en relación al origen y a la etiología comparando con la cohorte de Friedman, pudieran explicarse por el frecuente uso de la vía venosa en las asistencia a domicilio en Estados Unidos,

práctica menos habitual en nuestro medio. En cuanto a los patógenos multirresistentes se aislaron 5 casos de SARM entre las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios y ninguna en la comunidad. En nuestro medio, a diferencia de EEUU, SARM es un patógeno muy poco frecuente en la comunidad. La gravedad clínica, medida mediante el Score de Pitt y el grado de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fueron similar en las tres categorías.

Tabla 55. Origen y etiología más frecuente en función de la adquisición en diferentes estudios.

		Friedman <i>et al.</i>	Vallés <i>et al.</i>	Este estudio
COM	Etiologías más frecuentes	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i>
	Orígenes más frecuentes	Urinario Respiratorio	Urinario Respiratorio	Urinario Respiratorio
RCS	Etiologías más frecuentes	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>
	Orígenes más frecuentes	Catéter Urinario	Urinario Catéter	Desconocido Urinario
NOS	Etiologías más frecuentes	<i>S. aureus</i> ECN	<i>E. coli</i> ECN	ECN <i>E. coli</i>
	Orígenes más frecuentes	Catéter Urinario	Catéter Urinario	Desconocido Catéter

COM: comunitario. RCS: relacionado con cuidados sanitarios. NOS: nosocomial. ECN: estafilococo coagulasa negativo.

2. MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN HOSPITALES ANDALUCES

La mortalidad cruda en nuestra cohorte fue del 19% a los 14 días y del 23% a los 30 días. Si observamos el criterio asumido por los estudios revisados por McGregor et al., vemos que muchos de estos estudios consideraron sólo la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad atribuible a la bacteriemia o la mortalidad cruda en un periodo de tiempo concreto. En esa revisión los autores recomiendan que la mortalidad sea medida de la manera que mejor sea representada en una "ventana de efecto plausible desde el punto de vista biológico". Nosotros hemos considerado la mortalidad cruda a los 14 y 30 días desde el episodio de la bacteriemia, periodos de tiempo que son tomados de referencia en múltiples estudios pronósticos. Creemos que considerar todos los casos fallecidos, en lugar de los "atribuidos a la infección", disminuye la subjetividad del clínico que juzga si la mortalidad es atribuible o no a la bacteriemia; considerar la mortalidad a los 14 días, razonablemente se relaciona más directamente con el efecto biológico de la bacteriemia, podría ser considerado un periodo "más específico"; y la mortalidad a los 30 días pudiera tener en cuenta otros factores que contribuyen a la mortalidad previos o posteriores al episodio de bacteriemia y nos permite perder menos casos de pacientes fallecidos, podríamos considerarlo un "periodo más sensible". En nuestra cohorte, si el paciente era dado de alta antes del día 30, se comprobaba el posible fallecimiento posterior en base a los registros electrónicos de las historias clínicas de los pacientes, aunque caso de que el fallecimiento no hubiera sido registrado de esta manera, la mortalidad pudiera estar infraestimada. De los pacientes fallecidos, 155 (83%) lo hicieron en los primeros 14 días, y 34 (17%) entre los 14 y 30 días posteriores.

Si consideramos la mortalidad en función de los tipos de adquisición, en el estudio de Friedman hubo diferencias de mortalidad entre la categoría de las relacionadas con los cuidados sanitarios y las comunitarias en el seguimiento de

los pacientes hasta 6 meses después del episodio, pero no considerando la mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad fue menor en las bacteriemias comunitarias y relacionadas con los cuidados sanitarios que en las nosocomiales, pero ésta no fue mayor si se consideraba la mortalidad a los seis meses. En el estudio de Vallés, la mortalidad en el grupo de bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fue del 27% frente al 10% en las comunitarias, siendo considerada sólo la mortalidad a los 30 días. En nuestro estudio la mortalidad fue del 15% y del 22% a los 14 y 30 días para las bacteriemias comunitarias, del 19 y 22% a los 14 y 30 días para las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios, y del 20 y 25 % a los 14 y 30 días respectivamente para las nosocomiales; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La diferencia con los estudios previamente comentados pudieran explicarse porque la medida de la mortalidad fue distinta y el criterio de inclusión de los pacientes con relación con los cuidados sanitarios solo consideraba los hospitalizados en los tres meses previos. De cualquier manera, el estudio de Friedman fue publicado en 2002 y el de Vallés se desarrolló durante 2003, por lo tanto es lógico pensar que desde entonces exista, por parte de los clínicos, más conciencia de la importancia de la relación con los cuidados sanitarios a la hora de plantear el tratamiento empírico de la bacteriemia y ello, pudiera condicionar el desenlace. De hecho, como comentaremos en el apartado referente al tratamiento, el tratamiento empírico en nuestro estudio fue inadecuado en el 15% de los episodios de las bacteriemias comunitarias, el 19% de las relacionadas con los cuidados sanitarios y el 31% de las nosocomiales. No encontramos diferencias significativas. En cambio en el estudio de Vallés el tratamiento empírico fue inadecuado en el 8,3% de las bacteriemias comunitarias, en el 15,8% de las relacionadas con los cuidados sanitarios y en el 27,9% de las nosocomiales, siendo significativa la diferencia entre la frecuencia de tratamiento empírico inadecuado en las bacteriemias comunitarias con las relacionadas con los cuidados sanitarios ($p=0,001$). El hecho de que en nuestro estudio no haya diferencias en cuanto a la adecuación del tratamiento empírico entre las bacteriemias comunitarias y relacionadas con los cuidados sanitarios puede explicar, en parte, que tampoco haya diferencias en cuanto a la mortalidad.

En algunos estudios se ha planteado que la complejidad del tipo de hospital también pudiera condicionar la mortalidad por bacteriemia (Mylotte 2001, Elhanan 1995, Friedman 2002). En nuestro estudio también hemos considerado el tipo de hospital donde se detecta la bacteriemia, encontrando que la mortalidad es mayor en los hospitales comarcales cuando la bacteriemia se relacionaba con los cuidados sanitarios aunque esta relación no se mantuvo en los análisis multivariantes. De todas formas, es posible que en hospitales de menor complejidad se haya infraestimado la importancia de la relación con los cuidados sanitarios.

3. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS EN ANDALUCÍA

Como ya hemos comentado previamente, muchos son los factores que afectan el pronóstico de la bacteriemia y todos deben ser tenidos en cuenta para interpretar los que tienen mayor importancia. Inicialmente hemos realizado un análisis univariante de todos los factores recogidos de cada episodio.

Consideramos inicialmente los factores predisponentes del paciente. En los ancianos se estima una mortalidad cruda por bacteriemia del 14-38% (Bearman 2005). Hay estudios en contra de considerar la edad un factor de riesgo en sí mismo (Diekema 2002) y otros que describen lo contrario (Raymond 2006, Lee 2007). En nuestra cohorte hemos estudiado la frecuencia de mortalidad por bacteriemia considerando rangos de edad de 10 en 10 años. Observamos un salto de frecuencia de mortalidad a partir de los 55 años, siendo en este grupo de edad la mortalidad el doble que en los menores de 55 años (24% y 12 % respectivamente). Existe cierta controversia en considerar algunas enfermedades de base como factores de riesgo para una mayor mortalidad por bacteriemia. En nuestro análisis univariante, las enfermedades del paciente que presentaron una mortalidad a los 14 días mayor de forma significativa fueron padecer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentar neutropenia o una neoplasia sólida. Estas mismas patologías y el presentar hepatopatía crónica se asociaron con la mortalidad a los 30 días. Existen varios estudios en contra de considerar la EPOC factor de riesgo de mortalidad por bacteriemia (Rubin 1999, Calbo 2009) aunque se ha descrito la asociación entre el tabaquismo y un peor pronóstico (Huttunen 2007). La neutropenia sí se ha relacionado previamente con una mayor mortalidad (Lin 2008) y la neoplasia se ha descrito asociada a mayor mortalidad cuando no está controlada, se asocia a hipotensión, infiltrados pulmonares, foco de infección múltiple o los pacientes presentaban neutropenia (Velasco 2009). La hepatopatía crónica ha sido considerado en varios estudios signo de mal pronóstico en las bacteriemias (Kuo 1991, Thulstrup 2000, Chen

2009). Otros factores descritos clásicamente como predictivos de mal pronóstico son la diabetes (Cisneros 2005), la insuficiencia renal (Sarmak 2000, Shmuely 2000) y la infección por VIH (Krumholz 1989). En estudios recientes se describe que la diabetes mellitus (Steggenoga 2010) y el VIH (Rodríguez-Creixens 2006) no se relacionan con una mayor mortalidad. Es probable que este cambio se deba a la mejora terapéutica desarrollada en los últimos años para tratar la patología de base de estos grupos de pacientes. No hemos encontrado asociación entre estas patologías y una mayor mortalidad por bacteriemia en nuestro estudio. Estas conclusiones deben ser tenidas en cuenta considerando las limitaciones del análisis univariante.

Entre los factores extrínsecos al paciente se asociaron con una mayor mortalidad a los 14 y 30 días el ingreso en UCI (frente a los servicios con menor mortalidad, que fueron los quirúrgicos), portar un catéter venoso central, estar bajo ventilación mecánica, portar una sonda nasogástrica o haber sido sometido a un proceso endoscópico o quirúrgico en el mes previo. Sin duda el significado de estas asociaciones deberá ser reconsiderado tras el análisis multivariante, pues es lógico pensar que exista colinealidad entre variables como UCI y ventilación mecánica o UCI y catéter venoso central, y que estas asociaciones pudieran representar un mismo factor, la exposición microorganismos de difícil tratamiento. Como ya hemos dicho, estas consideraciones serán comentadas a la vista de los resultados de los análisis multivariantes.

Cuando revisamos las discusiones que hacen referencia al estudio del pronóstico de la bacteriemia, todas inciden en lo mismo, la gravedad al diagnóstico de la bacteriemia es un factor pronóstico importante y todas las consideraciones que se hagan en relación al pronóstico deben ser controladas en base a ésta (Bearman 2005, Kollef 2000, Vallés 2003, Blot 2002, Harbarth 20003, Garnacho-Montero 2003, Diekema 2002). Mc Gregor et al., en su revisión metodológica, recomiendan que se considere la gravedad clínica antes de la detección de la bacteriemia y que se controle hasta el análisis final. Para que un estudio sea comparable a otro y las conclusiones sean fácilmente aplicables a la

práctica clínica, las variables deben ser medidas con herramientas sencillas, objetivas y fácilmente reproducibles. El APACHE II (Knaus 1985) y otros índices similares frecuentemente utilizados en los estudios referentes al pronóstico de la bacteriemia, precisan de múltiples variables analíticas que no suelen estar disponibles salvo en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Nosotros hemos utilizados cuatro índices para medir la situación clínica del paciente. De ellos dos hacen referencia a la situación clínica basal: el índice de Charlson (Charlson 1987) y la clasificación de McCabe (McCabe 1962); y otros dos a la situación clínica aguda: la escala de gravedad del SRIS (Levy 2003, Dellinger 2008) y el índice de Pitt, que ha sido validado en algunos estudios de bacteriemia (Paterson 2004, Yu 2003, Rodríguez-Baño 2003). El índice de Charlson predice la mortalidad a un año en base al número de comorbilidades, cada una de ellas con una puntuación previamente establecida. El *score* de Pitt se calcula en base a parámetros clínicos objetivables y sencillos (temperatura, tensión, uso de ventilación mecánica...) y de la misma manera la presencia de sepsis grave o shock. Algunos autores han cuestionado el valor de considerar la presencia de sepsis grave o shock séptico como factor de riesgo para mortalidad por bacteriemia, ya que lo consideran una variable intermedia en la sucesión de eventos hasta la muerte. Esto podría entenderse así si lo que se analiza es la influencia de variables previas al desarrollo del shock. Sin embargo, la presencia de sepsis o shock condiciona el tratamiento de la bacteriemia; por lo tanto, si lo que se investiga es el impacto del tratamiento antibiótico en el pronóstico, es necesario considerar esta variable en el análisis (Marcos 2007). El índice de McCabe, clasifica a los pacientes en enfermedades de base fatal o no fatal, en función de la probabilidad de muerte esperada en relación a la patología de base. Este índice, a pesar de tener un importante componente de subjetividad, se ha mostrado útil en numerosos estudios (McGregor 2007). Rhee et al. compararon la eficacia del índice de Pitt, de la clasificación de Charlson y del APACHE II como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes ingresados en UCI. Encontraron que el *score* de Pitt se correlacionaba con el APACHE; que los tres índices eran predictores independientes de mortalidad; y que el más sensible de todos era el *score* de Pitt

(Rhee 2009). Como ya hemos citado previamente, el *score* de Pitt ha sido validado en algunas cohortes de bacteriemias concretas (bacteriemias por *K. pneumoniae* productor de BLEE estudiadas por Paterson et al.; bacteriemias por *E. coli* BLEE estudiadas por Rodríguez-Baño et al.; pacientes ingresados en UCI por Rhee et al.; Bacteriemias por *Enterobacter spp.* estudiadas por Chow et al.; bacteriemias por *A. baumannii* por Rodríguez-Baño et al.) pero hasta la fecha, no hemos encontrado estudios que hayan analizado su aplicación en una cohorte de bacteriemias global, y considerando también otros índices pronósticos. En nuestro estudio, los cuatro índices se correlacionaron con una mayor mortalidad por bacteriemia tanto a los 14 como a los 30 días con una fuerte asociación en todos los casos. De ellas la que presentó un riesgo relativo mayor, fue la presencia de sepsis grave o shock con una probabilidad de muerte de hasta siete veces más, respecto a los que no lo presentaban. Estos índices no son excluyentes entre sí, por medir en realidad conceptos distintos; salvo los índices de Charlson y McCabe (ya que ambos miden la probabilidad de muerte en función de la enfermedad de base del paciente). Así el *score* de Pitt indica la gravedad aguda del paciente en las 48 horas previas en el día de la detección de la bacteriemia y la escala de gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, indica la gravedad de la afectación sistémica del paciente como respuesta a la infección.

En nuestra cohorte los orígenes de la bacteriemia que se asociaron con un peor pronóstico fueron el respiratorio, el abdominal y el desconocido, tanto a los 14 como a los 30 días. Los focos abdominal y respiratorio se relacionan en múltiples estudios con mayor mortalidad (Ortega 2007, Vallés 2003, Bearman 2005). En el estudio de Vallés et al., el origen desconocido también se asoció a un peor pronóstico. En cambio, el origen urinario, a pesar de ser el más frecuente, el de catéter y el biliar fueron los orígenes asociados a una menor mortalidad. Se cree que el buen pronóstico de las bacteriemias de origen urinario se deba a la facilidad en su detección, a la alta concentración que algunos antimicrobianos alcanzan en la orina y al drenaje natural (salvo obstrucción), que la orina realiza. El manejo de la infección urinaria y biliar lleva implícita la

desobstrucción de la vía afecta si la vía estaba obstruida, y la del catéter, la retirada del mismo salvo en muy determinadas circunstancias. Este hecho contribuye en gran medida a resolver la infección (Torrabadella 1999, Rez 2006, Bergogne 1999), pudiendo justificar, en parte, el mejor pronóstico de la bacteriemia asociada a estos orígenes.

En relación a la etiología de la bacteriemia y su relación con la mortalidad, en el estudio de Wisplinghoff et al., que sólo incluyó bacteriemias nosocomiales, las bacteriemias que presentaron mayor mortalidad fueron *Candida spp.* (39%), *P. aeruginosa* (38,7%), *A. Baumannii* (34%) y *Enterococcus spp.* (33,9%) (Wisplinghoff 2004). En otros estudios, los patógenos que habitualmente se asociaron a un peor pronóstico fueron *S. aureus*, bacilos gram negativo no fermentadores y *Candida spp.* (Ibrahim 2000, McArthur 2003, Diekema 2002, Harbarth 2003, Kollef 1999). En algunos estudios también se han considerado de alto riesgo los anaerobios (Diekema 2002). En nuestro análisis univariante, los patógenos que se asociaron a una mayor mortalidad a los 14 días fueron de menor a mayor riesgo *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Enterobacter spp.* A los 30 días la mortalidad en los grampositivos no fue significativamente mayor. En los estudios previamente citados los microorganismos que se asociaron a menor mortalidad fueron *E. coli*, ECN y *S. pneumoniae*. En nuestro estudio así fue para los tres primeros pero no para *S. pneumoniae*, que presentó una mortalidad intermedia, similar a la de *S. aureus*. Los pacientes ancianos y aquellos con determinadas patologías de base son grupos de riesgo para la infección neumocócica invasiva, por lo que está indicada la vacunación de estos pacientes. La generalización del uso de vacunas antineumocócicas en los últimos años probablemente está causando algunos cambios en la epidemiología de estas infecciones.

Se estudió como variable independiente principal del estudio la relación entre la adecuación del tratamiento empírico y la mortalidad. McGregor et al. en su revisión metodológica insisten en la necesidad de que los estudios definan adecuadamente la variable tratamiento empírico inadecuado y la diferencien del

definitivo. Nosotros hemos medido ambas variables y hemos considerado el tratamiento empírico adecuado como aquel que incluye al menos un antimicrobiano frente al que el microorganismo aislado era sensible o presentaba sensibilidad intermedia *in vitro* (en función de los puntos de corte y recomendaciones de interpretación del Clinical Laboratory Standards Institute, 2006) durante las primeras 24 horas, a las dosis habitualmente recomendadas. En nuestro estudio univariante encontramos asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y una mayor mortalidad por bacteriemia a los 14 días, y no para los 30 días. Discutiremos las implicaciones de este hallazgo en el análisis multivariante.

Por cuestiones éticas la asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y la mortalidad no puede ser estudiada en ensayos clínicos, y por tanto la única manera de medir esta asociación es mediante estudios observacionales. Estos deben diseñarse y analizarse intentando eliminar todas las posibles variables confusoras. Hay varias técnicas para controlar la confusión, algunas aplicables durante el diseño del estudio (por ejemplo, mediante cohortes apareadas) o en el momento del análisis (mediante análisis estratificados o multivariante) (Fdez 1995, Elm 2007, McGregor 2007). Nosotros hemos utilizado la técnica del análisis multivariante para medir el impacto del tratamiento empírico inadecuado después de ajustar por múltiples factores de confusión. Antes de plantear nuestro análisis multivariante realizamos un proceso de selección de variables, intentando seleccionar un número adecuado de las mismas para crear un modelo razonablemente explicativo. Por ello, se incluyeron todas las variables asociadas con una mayor mortalidad en el estudio univariante, agrupando los orígenes y las etiologías de alto riesgo, como ya se ha comentado previamente. En un primer análisis exploratorio incluimos todas las variables, además de las interacciones entre el tratamiento y los orígenes y microorganismos de alto riesgo y las interacción tratamiento empírico inadecuado y gravedad clínica. No incluimos las variables, que en base a los análisis estratificados, pudieran crear efecto de colinealidad (como ya hemos citado previamente, por ejemplo, ventilación mecánica y UCI). Además incluimos las variables "tipo de adquisición"

y “tipo de hospital” por formar parte de la hipótesis inicial de nuestro estudio, a pesar de que las diferencias de mortalidad entre las categorías de cada variable, no alcanzaron significación estadística en el análisis univariante.

Realizamos dos modelos, uno que considerara como variable dependiente la mortalidad a los 14 días y otro que considerara la mortalidad a los 30 días, pues como ya hemos comentado previamente, pensamos que los determinantes de la mortalidad pudieran variar entre uno y otro periodo. Los factores asociados de manera independiente a una mayor mortalidad a los 14 días fueron: la edad mayor de 55 años, presentar un valor de Charlson ≥ 3 , un origen de alto riesgo de la bacteriemia (todos menos el urinario, el biliar y el catéter), presentar sepsis grave o shock, recibir un tratamiento empírico inadecuado, estar ingresado en UCI, estar ocasionada por un microorganismo de alto riesgo y presentar una puntuación de Pitt ≥ 3 . Es decir en nuestra cohorte, el tratamiento empírico inadecuado fue factor independiente para mortalidad por bacteriemia a los 14 días a pesar de controlar por la edad y comorbilidad del paciente, independientemente de cual fuera el origen de la bacteriemia o el microorganismo responsable e independientemente de presentar un situación clínica grave medida en función de la escala de gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el índice de Pitt.

Esta asociación ha sido descrita previamente, sobre todo en cohortes seleccionadas de pacientes con bacteriemia nosocomial o ingresados en UCI, encontrándose en algunos estudios que la mortalidad es de hasta siete veces más en los pacientes con tratamiento empírico inadecuado (Ibrahim 2000, Garnacho-Montero 2003). Harbarth et al. en un estudio multicéntrico de pacientes con sepsis grave concluyeron que el tratamiento antimicrobiano empírico estaba relacionado con una mayor mortalidad pero que esta asociación pudiera no mantenerse en el caso de pacientes no graves. En nuestra cohorte, el tratamiento se relacionó con una mayor mortalidad por bacteriemia a pesar de controlar por la gravedad clínica del paciente (Harbarth 2003). En otros estudios, se ha descrito, que el tratamiento antimicrobiano inadecuado se relacionaba con

una mayor mortalidad solo en ciertos grupos de pacientes en función de la enfermedad de base. Así Lin et al. describieron que esta asociación solo se mantenía en los pacientes neutropénicos (Lin 2008). En nuestro estudio, hemos incluido a todo tipo de pacientes, y aunque la mortalidad se asociaba con una mayor comorbilidad (medida mediante el Charlson \geq 3), el tratamiento inadecuado se asociaba con una mayor mortalidad a los 14 días tras controlar por la comorbilidad.

Otro de los factores que pudieran explicar la asociación entre un tratamiento empírico inadecuado y la mayor mortalidad es la etiología de la bacteriemia. En algunos estudios el peor pronóstico se atribuye a la mayor frecuencia con los que ciertos patógenos son tratados de forma indebida (McArthur 2003, Kollef 1999). En cambio, en otros, la mortalidad asociada con la etiología no se relaciona con el tratamiento empírico inadecuado sino con la diferente virulencia de los patógenos. En nuestro estudio, tras controlar por los microorganismos considerados de alto riesgo (*S. aureus*, *S. pneumonie*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, bacilos gram negativos no fermentadores, *Candida spp.*, y anaerobios) el tratamiento empírico inadecuado se seguía relacionando con una mayor mortalidad. De igual manera, ciertos microorganismos se relacionaron con una mayor mortalidad a los 14 días de manera independiente al tratamiento. En diversos estudios, las bacteriemias originadas por microorganismos de alto riesgo (*S. aureus*, bacilos gram negativos no fermentadores y *Candida spp.*) se han asociado a un riesgo de hasta tres veces más de mortalidad (Garrouste-Orgeas 2006, Ibrahim 2000, McArthur 2003, Kollef 1999, Diekema 2002).

Como ya comentamos, existen ciertos orígenes de la bacteriemia que se asocian con un peor pronóstico. En nuestro estudio univariante, estos orígenes fueron todos menos el urinario, el biliar y el catéter y los agrupamos en la variable "orígenes de alto riesgo". Se ha justificado el peor pronóstico de estos orígenes en base a que se relacionan más frecuentemente a bacteriemias polimicrobianas, a que el manejo de foco de infección es más complejo o a que se deben a patógenos más virulentos. En nuestro estudio, los orígenes

considerados de alto riesgo se asociaron a una mayor mortalidad a pesar de controlar por la etiología de la bacteriemia y el tratamiento empírico inadecuado. El ingreso en UCI también se relacionó con una mayor mortalidad por bacteriemia a pesar de controlar por patógenos de alto riesgo y por la gravedad clínica del paciente. En relación a nuestra pregunta inicial de investigación, el tipo de adquisición de la bacteriemia en función de los criterios de Friedman, y el tipo de hospital no se asociaron con una mayor mortalidad por bacteriemia en el estudio multivariante. Esta diferencia podrían explicarse por las diferencias entre el sistema sanitario americano y el nuestro, o en que la importancia de la relación con los cuidados sanitarios ya ha sido asimilada en nuestro medio. Hay que decir también, que el patógeno más frecuente en la relación con los cuidados sanitarios en el estudio de Friedman, fue *S. aureus*, patógeno como ya hemos descrito de muy alto riesgo, y que fue más frecuente que en nuestro estudio y el de Vallés.

En el modelo multivariante en el que incluimos como variable dependiente a la mortalidad a los 30 días, las variables que se asociaron a ésta de manera independiente fueron: charlson \geq 3, el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock, el microorganismo de alto riesgo y el ingreso en UCI. La edad > de 55 años y el score de Pitt presentaron asociación en el límite de la significación estadística ($p=0,07$ y $0,1$ respectivamente). El tratamiento empírico inadecuado no fue factor de riesgo para una mayor mortalidad a los 30 días. Si consideramos que la mortalidad a los 14 días está más directamente relacionada con en el episodio de la bacteriemia y que la mortalidad a los 30 días pudiera depender de otros factores añadidos además del efecto deletéreo de la bacteriemia en sí mismo, tiene sentido que sea más difícil encontrar que el tratamiento se relacione con la mortalidad a los 30 días, donde es previsible que la comorbilidad y la gravedad basal del enfermo jueguen un papel más importante.

4. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA EN ANDALUCÍA EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN

Aunque la mortalidad fue mayor en las bacteriemias nosocomiales que en las relacionadas con los cuidados sanitarios, y mayor en ésta que en las bacteriemia comunitarias, no encontramos diferencias significativas de mortalidad en función de la adquisición en el análisis crudo. Esta asociación si ha sido descrita en otros estudios (Friedman 2002, Vallés 2008, Shorr 2007). Como ya hemos comentado previamente, el tratamiento empírico en estos estudios, fue con más frecuencia inadecuado en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios que en las comunitarias. En cambio, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas ni en relación a la mortalidad ni en relación al tratamiento empírico inadecuado. Creemos, como ya hemos comentado, que el no encontrar estas diferencias se deba a que ya se ha asumido la categoría de la relación con los cuidados sanitarios por parte de los clínicos y planteen los tratamientos en consecuencia, o a que nuestro estudio no tenga suficiente poder estadístico para percibir la diferencia. Nosotros hemos estudiado si los elementos que determinan la mortalidad por bacteriemia pudieran variar en función de la adquisición. Para ello hemos realizado inicialmente un estudio univariante y posteriormente hemos diseñado un modelo multivariante de las variables asociadas a la mortalidad por bacteriemias considerando separadamente cada tipo de adquisición.

En el estudio multivariante de la cohorte de **bacteriemias comunitarias** se asociaron a una mayor mortalidad a los 14 días la edad >55 años, un Mc Cabe última o rápidamente fatal, el origen de la bacteriemia de alto riesgo, el presentar una sepsis grave o shock, el estar ocasionada por *S. aureus* y el tratamiento empírico inadecuado. Introdujimos en el modelo las interacciones del tratamiento con la enfermedad de base y gravedad clínica y éstas no fueron significativas. Este modelo predecía el 89% de los exitus. Si en vez de considerar la gravedad en el momento de diagnóstico en relación al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, considerábamos el score de Pitt, la capacidad de

predicción era del 90%, pero parece haber confusión entre uno y otro factor. En el estudio univariante los orígenes respiratorio y abdominal no se relacionaban con una mayor mortalidad. Como ya comentamos en la descripción de la cohorte inicial, en la comunidad *E. coli* y *S. pneumoniae* son los patógenos que con más frecuencia originan bacteriemia (Cisneros 2005), y probablemente, aunque no haya sido analizado en nuestro estudio, uno y otro sean los responsables de la mayoría de las bacteriemias de origen urinario y respiratorio en la comunidad respectivamente. En cambio, en el caso de las infecciones abdominales y respiratorias en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios y nosocomiales aparecen como agentes etiológicos más frecuentemente bacilos gram negativos no fermentadores y *S. aureus*, que son en general, y en nuestro análisis, patógenos asociados a mayor mortalidad y con frecuencia de difícil tratamiento (Vidal 1996, Kang 2003, Rodríguez-Baño 2003, McArthur 2003, Jeunsen 2002, González-Barca 2002, Hill 2001). Cisneros et al., describen como factores asociados a un peor pronóstico en las bacteriemias comunitarias la gravedad clínica y el padecer previamente diabetes mellitus (Cisneros 2007). En un estudio realizado por Sanz et al. (Sanz 2006) que describía los factores pronósticos asociados a la bacteriemia comunitaria, encontraron que el tratamiento antibiótico empírico incorrecto no influía en la mortalidad. Los factores asociados con el pronóstico fueron la concentración plasmática de albúmina, el índice de Pitt y la gravedad de la enfermedad de base medida por el índice de McCabe y Jackson. El tratamiento empírico de la bacteriemia en nuestra cohorte de bacteriemias si fue predictor de mal pronóstico de manera significativa a pesar de controlar por la gravedad de base, la gravedad aguda, el origen de la bacteriemia y el microorganismo causante. Si comparamos con el estudio de Sanz et al., al igual que nosotros, encontraron que la mortalidad se relacionaba con la enfermedad de base medida por el índice de McCabe y la gravedad clínica medida por el índice de Pitt. Ellos describieron que la concentración baja de albúmina también se relacionaba con un peor pronóstico, es posible que ello pudiera ser relacionado, como hemos encontrado nosotros, con una patología hepática. El grupo de Sanz no encontró asociación entre el tratamiento y la mortalidad, y es posible, dado que el estudio solo incluyó 75

pacientes, que no tuviera potencia estadística para percibir la diferencia, ya que el número de pacientes con tratamiento empírico inadecuado que fallecieron fue de 3. En cambio, Kollef et al. describieron un riesgo de muerte de hasta 4 veces más en los pacientes con bacteriemia comunitaria y un tratamiento empírico inadecuado (Kollef 2009) y Vallés et al. describieron que el tratamiento empírico inadecuado era el determinante pronóstico más importante en una cohorte de bacteriemias comunitarias ingresadas en UCI (Vallés 2003). *S. aureus* fue el patógeno asociado a mayor mortalidad en ese estudio. Los factores asociados a un peor evolución por bacteriemia por *S. aureus* en otros estudios son la edad mayor de 60 años, la presencia de endocarditis, el shock, el tratamiento empírico inapropiado, la neutropenia, el origen respiratorio o no filiado y el origen nosocomial (Jeunsen 2002, González-Barca 2002, Hill 2001). En nuestro estudio, *S. aureus* fue predictor de mal pronóstico tras controlar por todos estos factores. En el estudio de Shorr et al., *S. aureus* fue el factor independiente con mayor riesgo de relativo de mortalidad por bacteriemia, pero sin considerar ninguna adquisición concreta (Shorr 2006).

En el estudio multivariante de la cohorte de **bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios** los factores que se relacionaron de manera independiente con una mayor mortalidad a los 14 días fueron la inmunosupresión, el McCabe última o rápidamente fatal, el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock, el tratamiento empírico inadecuado y los microorganismos de alto riesgo. Las diferencias que observamos en relación al modelo que predice la mortalidad en las bacteriemias comunitarias, son la presencia de inmunosupresión y los microorganismos de alto riesgo, que incluye entre ellos *S. aureus*. La categoría de la relación con los cuidados sanitarios, en base a su definición, es probable que seleccione una población más inmunodeprimida que en la comunidad, y es esperable que esta condición se relacione con el pronóstico de la bacteriemia en esta categoría. El tratamiento empírico también fue predictor de peor pronóstico en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios, tras controlar por la comorbilidad, la gravedad aguda, el origen y la etiología de la bacteriemia.

En múltiples estudios, la adquisición **nosocomial** se ha asociado a una mayor mortalidad (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002, Shorr 2006, Bischoff 2002, Diekema 2002). En las bacteriemias nosocomiales los factores que relacionaron con mayor mortalidad a los 14 días de manera independiente fueron: el ingreso en UCI, McCabe última o rápidamente fatal, el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock y los microorganismos de alto riesgo. A pesar de que en algunas cohortes de bacteriemias nosocomiales, se ha descrito una mortalidad de hasta siete veces más en los pacientes con tratamiento empírico inadecuado (Ibrahim2000, Garnacho-Montero 2003, Garnacho-Montero 2008), en nuestra cohorte nosocomial el tratamiento empírico inadecuado no se asoció con una mayor mortalidad. Es posible que esto se deba a que al dividir la cohorte por subgrupos de adquisición, el tamaño muestral no sea suficiente para percibir la diferencia.

En resumen, podemos decir, que la situación basal según el índice de McCabe, la gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el origen de la bacteriemia de alto riesgo (todos menos el biliar, urinario y la infección del catéter) son factores de riesgo de mayor mortalidad independientes sea cual fuere el tipo de adquisición de la bacteriemia. Que en relación a la etiología, *S. aureus* en las bacteriemias comunitarias y los microorganismos de alto riesgo (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa spp.* y *Candida spp.*) en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios se relacionan con una mayor mortalidad a los 14 días por bacteriemias. En las bacteriemias nosocomiales estos últimos se asociaron con una mayor mortalidad en los límites de la significación estadística. Y que además los factores predisponentes del huésped como ser hepatópata en las bacteriemias comunitarias, estar inmunodeprimido en las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios y estar ingresado en UCI en las bacteriemias nosocomiales también se relacionan de manera independiente con una mayor mortalidad por bacteriemia. El tratamiento empírico inadecuado fue

factor independiente de mortalidad a los 14 días en las bacteriemias comunitarias y en las relacionadas con los cuidados sanitarios.

5. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

Partiendo del dato de que el tratamiento inadecuado se asociaba a un peor pronóstico, hemos creído indicado analizar los factores que se asocian a un tratamiento empírico inadecuado en nuestro estudio.

En nuestra cohorte global, el tratamiento empírico fue inadecuado en 203 pacientes (25% de los casos recogidos). Al estudiar la frecuencia de tratamiento empírico inadecuado en función de los tipos de adquisición, observamos que éste es más frecuente de forma significativa en las bacteriemias nosocomiales. McDonald et al., describieron que la probabilidad de recibir tratamiento inadecuado en los pacientes con bacteriemia relacionado con los cuidados sanitarios era tres veces mayor que en los que presentaban bacteriemia de adquisición comunitaria (McDonald 2005), aunque esto ocurría solo para la condición "hospitalización en los 90 días previos", condición que no ha sido considerada como tal en nuestro estudio. En el estudio de Vallés et al. el tratamiento empírico fue inadecuado en 15% de los episodios, siendo inadecuado en el 8% de las bacteriemias comunitarias, 16% de las relacionadas con los cuidados sanitarios y el 28% de las nosocomiales; encontraron diferencias entre todas las categorías (Vallés 2008). Nosotros no hemos encontrado diferencias en cuanto a la frecuencia de tratamiento empírico inadecuado entre las bacteriemias comunitarias y relacionadas con los cuidados sanitarios, y como ya hemos comentado previamente esto pudiera deberse a la mayor consideración por parte de los clínicos de esta nueva categoría.

Otros factores que se han relacionado con el tratamiento empírico inadecuado de la bacteriemia en anteriores estudios han sido: la edad del paciente, la gravedad clínica y la toma previa de antibióticos, la infección no comunitaria, la bacteriemia originada por un patógeno multirresistente, fúngica o enterocócica y la no consulta a un especialista de enfermedades infecciosas (Kollef 1999,

Harbarth 2003, Vallés 2003, Garnacho-Montero 2003, McDonald 2005, Kollef 2000). Inicialmente realizamos un estudio univariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado. Cómo acabamos de describir, el tipo de adquisición, en concreto la nosocomial, sí se asoció con el tratamiento empírico inadecuado. Entre los factores predisponentes del huésped, el presentar una mayor comorbilidad expresado mediante un índice de Charlson ≥ 3 o una enfermedad de base fatal expresado mediante las categorías de McCabe última y rápidamente fatal, una neoplasia hematológica, estar ingresado en UCI, portar un catéter venoso (siendo el de mayor riesgo el catéter venoso central), una sonda urinaria, la nutrición parenteral, la cirugía y el consumo de antimicrobianos en los tres meses previos fueron factores de riesgo para recibir un tratamiento empírico inadecuado en el estudio univariante. Considerando el origen, aquellos que se asociaron con riesgo de tratamiento empírico inadecuado fueron el catéter y el desconocido frente al de menos riesgo que fue el urinario. En relación a la etiología, los episodios de bacteriemias que presentaron mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado eran las originadas por microorganismos grampositivos y hongos. Entre los microorganismos concretos los que se asociaron con mayor frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado fueron SARM, *Enterococcus* spp., los estafilococos coagulasa negativo, *P. aeruginosa*, *E. coli* productor de BLEE, *Enterobacter* spp., y *Acinetobacter* spp. En el análisis multivariante estos microorganismos los hemos considerado "de difícil tratamiento". Las bacteriemias polimicrobianas también presentaron un mayor riesgo de tratamiento empírico inadecuado.

Los factores que se asociaron de manera independiente en el estudio multivariante a un tratamiento inadecuado fueron los microorganismos de difícil tratamiento, el Charlson >3 y la bacteriemia polimicrobiana. El origen en catéter, la neoplasia hematológica y el presentar sepsis grave o shock también se asociaron con un tratamiento empírico inadecuado, pero en el límite de la significación estadística. El presentar mayor comorbilidad expresado mediante un índice de Charlson mayor o igual a tres y en concreto, una neoplasia hematológica predispone a recibir un tratamiento empírico inadecuado, y esto

podiera estar en relación con la frecuencia con que este tipo de pacientes presenta infección por microorganismos de difícil tratamiento (úlceras de decúbito, sondaje crónico...) o con la presentación atípica de los síndromes infecciosos en estos colectivos de pacientes, que frecuentemente motivan el retraso en el tratamiento antibiótico. El presentar sepsis grave y shock séptico se asoció como factor protector. Esta asociación tiene sentido, ya que habitualmente, ante la presencia de un paciente con un cuadro séptico grave, es más frecuente la utilización de tratamientos antimicrobianos combinados y de más amplio espectro hasta el conocimiento de la sensibilidad del agente causal de la bacteriemia. En relación al tratamiento antimicrobiano previo, que en múltiples estudios se ha relacionado con un tratamiento empírico inadecuado, no encontramos esa asociación en nuestro estudio. No podemos descartar que este factor haya sido infraestimado, pues algunos pacientes con bacteriemia no nosocomial pudieran no recordarlo (puede haberse producido un sesgo de memoria).

Por tanto, en base a los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que el tratamiento empírico de la bacteriemia importa en el pronóstico independientemente de las demás circunstancias. Que existen colectivos de pacientes más susceptibles de recibir tratamiento inadecuado y que éste es más frecuente en síndromes infecciosos provocados por microorganismos de difícil tratamiento o en pacientes portadores de catéter venoso.

Sería interesante, considerando estos resultados, plantear líneas de investigación para el estudio de los factores asociados a microorganismo de difícil tratamiento. En base a éstos, podrían crearse modelos predictivos que nos ayudaran a establecer tratamientos empíricos más acertados hasta el conocimiento de los informes de microbiología. Habría que replantear las conclusiones de nuestro estudio en base a los patrones de sensibilidad actuales considerando además el tratamiento empírico adecuado en términos pk/pd, pues sabemos que los puntos de sensibilidad planteados en estos términos son más correlacionables con la situación clínica real y por tanto, las conclusiones de estudios a partir de ellos, serían más extrapolables.

El origen en el catéter se asoció a una mayor probabilidad de tratamiento empírico inadecuado (en el límite de la significación estadística). La bacteriemia por catéter cursa frecuentemente (cuando se trata de catéteres venosos centrales) sin signos focales, y entre las causas habituales están los microorganismos grampositivos resistentes y *Candida* sp. Por tanto, algunos antibióticos frecuentemente utilizados en infecciones nosocomiales (betalactámicos, quinolonas) no serían adecuados. Es necesario concienciar a los clínicos de la necesidad de sospechar infección relacionada con el catéter en todos los pacientes portadores de este dispositivo con sepsis sin foco.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En los estudios observacionales siempre se debe considerar la potencial limitación de no haber incluido en el análisis variables confusoras importantes. Es posible que el factor de estudio no se controle por este tipo de variables, sobreestimando o infraestimando su impacto sobre la variable resultante. En nuestro estudio hemos intentado evitar este sesgo, mediante la revisión previa de todas las posibles variables que participan en el pronóstico de la bacteriemia, pero asumimos que es imposible controlar todas las posibles variables de confusión.

El efecto del tratamiento en el pronóstico de la bacteriemia tiene relación con la etiología, los patrones de resistencia, los intervencionismo, etc. es decir, de factores que pueden variar de un área a otra, por lo que creemos que nuestras conclusiones pueden ser importantes en nuestro medio, pero quizás no transferibles a otras áreas en las cuales el sistema sanitario y la epidemiología de los microorganismos sean diferentes a la nuestra.

En nuestro estudio los puntos de corte para considerar el tratamiento, han sido los de CLSI 2006, y probablemente los patrones de sensibilidad de algunos microorganismos hayan variado desde entonces. Además, como ya hemos comentado, podríamos plantear en los próximos estudios, considerar los puntos de corte en términos pk/pd. Además, recientemente se han modificado algunos de estos puntos de corte, y sería conveniente saber si esto ha tenido impacto en los resultados.

En el diseño inicial de nuestro estudio no incluimos como variable la estancia hospitalaria posterior a la bacteriemia y por tanto no hemos podido estudiar las estancias en relación al episodio de la bacteriemia ni los factores asociados a ésta. Creemos que en posteriores análisis podría ser interesante considerar la

estancia previa como posible factor de riesgo, y la posterior, como medida indirecta del gasto asociado a la bacteriemia.

Como ya comentamos previamente, ha podido existir un sesgo de memoria en relación a la toma previa de antibióticos en pacientes con bacteriemia no nosocomial. De la misma manera, se pueden haber perdido algún caso de los enfermos fallecidos tras el alta antes de los 30 días posteriores al episodio de bacteriemia si la defunción no se recogió adecuadamente en los sistemas informáticos de los hospitales.

En el estudio de la mortalidad en función de la adquisición, el tamaño muestral podría no haber sido suficiente para encontrar relación entre la mortalidad y determinadas variables (por ejemplo, entre el tratamiento y un mayor mortalidad en las bacteriemias nosocomiales) que quizás sí se hubieran relacionado con la mortalidad con una muestra más grande.

CONCLUSIONES

1. La bacteriemia es un síndrome clínico-microbiológico con importante mortalidad asociada. La adquisición de la bacteriemia (comunitaria, relacionada con los cuidados sanitarios y nosocomial) o el tipo de hospital (comarcal o general) no se asociaron con la mortalidad de manera independiente.
2. En el análisis global de nuestra cohorte, las variables que se asociaron de manera independiente con mayor mortalidad a los 14 días fueron la edad mayor de 55 años, presentar un valor de Charlson ≥ 3 , un origen de alto riesgo de la bacteriemia (todos menos el urinario, el biliar y el catéter), presentar sepsis grave o shock, recibir un tratamiento empírico inadecuado, estar ingresado en UCI, estar ocasionada por un microorganismo de alto riesgo y presentar una puntuación de Pitt ≥ 3 .
3. En el análisis a los 30 días, las variables que se asociaron a la mortalidad de manera independiente fueron: charlson ≥ 3 , el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock, el microorganismo de alto riesgo y el ingreso en UCI. La edad $>$ de 55 años y el score de Pitt presentaron asociación en el límite de la significación estadística.
4. Por tanto, el tratamiento empírico inadecuado fue factor de riesgo para una mayor mortalidad a los 14 días pero no a los 30 días, reflejando el diferente impacto de las variables asociadas a la mortalidad precoz y tardía.
5. Las variables asociadas con la mortalidad entre las **bacteriemias comunitarias** fueron la edad > 55 años, una enfermedad de base última o rápidamente fatal, el origen de la bacteriemia de alto riesgo, el presentar una sepsis grave o shock, el estar ocasionada por *S. aureus* y el tratamiento empírico inadecuado.

6. En las **bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios** los factores que se relacionaron de manera independiente con una mayor mortalidad a los 14 días fueron la inmunosupresión, la enfermedad de base última o rápidamente fatal, el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock, el tratamiento empírico inadecuado y los microorganismos de alto riesgo.
7. En las **bacteriemias nosocomiales** los factores que relacionaron con mayor mortalidad a los 14 días de manera independiente fueron: el ingreso en UCI, McCabe última o rápidamente fatal, el origen de alto riesgo, la sepsis grave o shock y los microorganismos de alto riesgo.
8. En nuestra cohorte global, el tratamiento empírico fue inadecuado en el 25% de los casos. Los factores que se asociaron de manera independiente a un tratamiento inadecuado fueron los microorganismo de difícil tratamiento (ECN, SARM, *E. coli* BLEE, *Cándida spp.*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*) el Charlson ≥ 3 y la bacteriemia polimicrobiana. El origen en catéter, la neoplasia hematológica y el presentar sepsis grave o shock (como protector) también se asociaron con un tratamiento empírico inadecuado, pero en el límite de la significación estadística.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- **Retamar P**, López-Prieto MD, Nátera C, de Cueto M, Nuño E, González V, Arco A, Pérez MJ, Téllez F, Torres M, García A, Pérez-Cortés S, Acosta F, Corzo J, Navas P, Muñoz I, Carazo I, Rodríguez-Baño J, y SAEI-SAMPAC. *Bacteriemias de origen biliar: características epidemiológicas, etiológicas y pronósticas. Estudio multicéntrico Bacteriemias SAEI-SAMPAC*. Congreso SEIMC 2010.
- **Retamar P**, López-Prieto MD, Portillo MM, Natera C, Nuño E, Herrero M, del Arco A, Muñoz A, Téllez F, Torres-Tortosa M, Martín-Aspas M, Arroyo A, Ruiz A, Moya R, Corzo JE, León L, Pérez-López JA, Rodríguez-Baño J. *Bacteriemias relacionadas con el catéter venoso (BRCV) en función del tipo de catéter. Estudio multicéntrico Bacteriemia SAEI/SAMPAC*. Congreso SAEI 2009.
- **Retamar P**, Portillo MM, de Cueto M, Gálvez J, del Toro MD, Muniaín M, Pascual A y Rodríguez-Baño J. *Baja incidencia de bacteriemias nosocomiales por patógenos multirresistentes en un hospital de tercer nivel*. Congreso SEIMC 2009.
- **Retamar P**, Rodríguez Baño J, Portillo MM, de Cueto M, Rey M, Reveriego J, Aguayo M. *Bacteriemias comunitarias, relacionadas con los cuidados sanitarios y nosocomiales en los servicios médicos de un hospital andaluz de tercer nivel*. Congreso SADEMI 2009.
- **Retamar P**, Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Rodríguez F, et al., and SAEI-SAMPAC. *Nosocomial, community and health care-associated bloodstream infections in Spain*. Oral presentation. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ECCMID) Helsinki 2009.
- Rodríguez-Baño J, López-Prieto MM, **Retamar P**, Natera C, de Cueto M, Nuño E, González V, Arco A, Pérez MJ, Téllez F, Torres M, García A, Pérez-Cortés S, Acosta F, Corzo F, Navas P, Muñoz I, Carazo I, Portillo M, and SAEI-SAMPAC.

Prognosis of Health Care-Associated and Strict Community-Acquired Bloodstream Infections in Spain. ICAAC/IDSA 2008.

- **P Retamar**, MM Portillo, A Valiente, J Reveriego, M Rey, J Rodríguez Baño, M Aguayo, M de Cueto. *Sepsis y patología crónica*. SEMI, Sitges 2007.
- **P Retamar**, M Rey, J Reveriego, J Rodríguez Baño, A Prados, M Aguayo, M de Cueto. *Adecuación de tratamiento antimicrobiano empírico en un hospital de tercer nivel*, poster, SEMI 2007.
- J Rodríguez-Baño J, **P Retamar**, C Natera, M de Cueto, E Nuño, V González-Galán, A del Arco, MJ Pérez-Santos, F Téllez, A García-Tapia, S Pérez-Cortés, F Acosta, J Corzo, P Navas, L Muñoz, I Carazo, M Torres, MM Portillo, MD López-Prieto, y SAEI-SAMPAC. *Capacidad predictiva de los criterios de Friedman para etiologías no esperables en las bacteriemias comunitarias y modelos alternativos*, SAEI, Málaga 2007.
- MD López Prieto, MM. Portillo, F Rodriguez, **P Retamar**, MV García, M Herrero, F Fernández-Sánchez, A Muñoz, Sánchez-Porto A, Martín-Aspas A, Alados JC, Moya R, Florez C, León L, Escobar T, Arroyo A, Becerril B, Rodríguez-Baño J y SAEI-SAMPAC. *Bacteriemia comunitaria, nosocomial y asociada a los cuidados sanitarios en Andalucía*, SAEI, Málaga 2007.

2. PUBLICACIONES

- Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, **Retamar P**, Natera C, Nuño E, Herrero M, Del Arco A, Muñoz A, Téllez F, Torres-Tortosa M, Martín-Aspas A, Arroyo A, Ruiz A, Moya R, Corzo JE, León L, Pérez-López JA; on behalf of the SAEI/SAMPAC Bacteraemia Group. *Epidemiology and Clinical Features of Community-Acquired, Healthcare Associated and Nosocomial Bloodstream Infections in Tertiary and Community Hospitals*. Clin Microbiol Infect. 2009 Oct 20. [Epub ahead of print].

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbot KC, Napier MG, Agodoa LY. *Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list.* J Nephrol. 2002;15: 248.
2. Alvarez-Lerma F, Pavesi M, Calizay M, Valles J, Palomar M. *Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos.* Med Clin (Barc). 2001;117:721-6.
3. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. *Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2002.* Med Intensiva 2005; 29: 1-12.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit Care Med 1992; 20:864-74.
5. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M et al. *Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in 9 Western European countries.* Clin Infect Dis. 2009; 49:997-1005.
6. Arias CA, Murray BE. *Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-a clinical super-challenge.* N Engl J Med. 2009; 360:439-43.
7. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, Chambers R, Strymish J, Gold HS, et al. *Prolonged colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in long-term care patients and the significance of "clearance."* Clin Infect Dis. 2001; 33:1654-60.

-
8. Baine WB, Yu W, Summe JP. *The epidemiology of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991-1998. Application of Medicare claims data.* An Epidemiol. 2001; 11:118-26.
 9. Bates DW, Sands K, Miller E, Lankester PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. *Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome.* J Infect Dis. 1997; 176: 1538-51.
 10. Bearman RP and Wenzel GML. *Bacteremias: a leading cause of death.* Arch Med Res. 2005; 36: 646-659.
 11. Becker KL, Snider R, Nylen ES. *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations.* Crit Care Med. 2008; 36:941-52.
 12. Bergogne-Bérézin E. *Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections.* Drugs. 1999; 58:51-67.
 13. Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study.* Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.
 14. Bishara J, Leibovici L, Hummer D, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Pitlik S. *Five-Year Prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a Single Institution.* Eur J Microbiol Infect Dis 1997; 16:563-567.
 15. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D and Colardyn F. *Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients: Clinical Outcome and Length of Hospitalization.* Clin Inf Dis. 2002; 34:1600-6.
-

-
16. Blot, Vandewoude and Colardyn. *Evaluation of Outcome in Critically Ill Patients With Nosocomial Enterobacter Bacteremia: Results of a Matched Cohort Study*. Chest 2003; 123;1208-13.
 17. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. *A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study)*. European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect. 2001;7:532-42.
 18. Brun-Bruissson C, Doyon F, Carlet J, and de French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals*. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:617-24.
 19. Brun-Bruissson C. *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive Care Med. 2000; 26:64-74.
 20. Calbo E, Valdés E, Ochoa de Echagüen A, Fleites A, Molinos L, et al. *Bacteraemic pneumococcal pneumonia in COPD patients: better outcomes than expected*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Aug;28(8):971-6.
 21. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas maltophilia) as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10 year surveillance study*. Infection. 2003; 31:155.
 22. Cercenado E. *Resistencia de los enterococos a antibióticos glucopeptídicos*. Rev Clin Esp. 1995; 195: 22-26.
-

-
23. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. *Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria.* BMC Infect Dis. 2008; 26;8:38.
 24. Charlson ME, Pompei P, Alex KNL, Mackencie CR. *A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chron Dis. 1987; 40: 373-83.
 25. Chen SY, Wu GH, Chang SC, Hsueh PR, Chiang WC, Lee CC, et al. *Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections.* Ann Emerg Med. 2008 May; 51: 639-46.
 26. Chen SY, Tsai CL, Lin CH, Lee CC, Chiang WC, Wang JL, et al. *Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 64:124-30. Epub 2009 Mar 21.
 27. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K, Sang-Won P, Young-Ju C, Myoung-don O, et al. *Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome.* Clin Infect Dis 2003; 37:745-51.
 28. Cheong HS, Kan CL, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. *Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset Escherichia coli bacteraemia.* J Antimicrob Chemother. 2007; 60, 1355-60.
 29. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy.* Ann Intern Med. 1991; 115:585-90.
-

-
30. Cisneros JM, Sánchez-González M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto-Espinosa B, et al. *Hemocultivos en el servicio de Urgencias*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 135-39
 31. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia*. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 111-30.
 32. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). *Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*. Approved standard M7-A5 and international supplement M100-S10.2006.
 33. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. *Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:1108-15.
 34. Coolin BA, Leather HL, Wingard JR, Rampal R. *Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:947-53.
 35. Cosgrove SG, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. *Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis*. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53-9.
 36. Crnich CJ, Maki DG. *Infections of vascular devices*. In: Cohen J, Podwerly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. London: Mosby-Elsevier; 2004: 629-39.
-

-
37. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. *Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients.* J Clin Oncol. 2003; 21:4127-37.
 38. Davidson RN, Wall RA. *Prevention and management of infections in patients without a spleen.* Clin Microbiol Infect. 2001;7: 657-60.
 39. Daza Pérez. *Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria.* Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 57-67.
 40. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T. et al. *Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.* Crit Care Med 2004; 32; 858-73.
 41. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Ruden H, et al. *Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project.* Clin Infect Dis. 2005; 40:926-31.
 42. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. *Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000.* Int J Antimicrob Agents 2002; 20:412-18.
 43. Elhanan G, Raz R, Pitlik SD, Sharir R, Konisberger H, Samra Z, et al. *Bacteraemia in a community and a university hospital.* Antimicrob Chemother. 1995; 36:681-95.
-

-
44. von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J for the STROBE Initiative. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies*. Ann Intern Med 2007; 147:573-7.
 45. European Antibiotics Resistance Surveillance System 2008. www.rivm.nl/earss/database/2008.
 46. Fernández. Análisis de supervivencia. Cad Aten Primaria 1995; 2:130-135.
 47. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. *Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia*. Arch Intern Med. 2003;163:2066-72.
 48. Fowler VG, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. *Persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein*. J Infect Dis 2004; 190:1140-9.
 49. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress*. JAMA. 2005; 293:3012-21.
 50. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. *Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality*. Clin Infect Dis. 1992; 15: 414-213.
 51. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. *Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. Ann Intern Med 2002; 137: 791-7.
-

-
52. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. *Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. Crit Care Med 2003; 31:2807-8.
 53. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Palla T, Cayuela A, Marquez-Vacaro JA, et al. *Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study*. J Antimicrob Chemother. 2008; 61:436-41.
 54. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, and Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infections*. Am J Infect Control. 2008;16:128-40.
 55. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. *Excess Risk of Death from Intensive Care Unit–Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal*. Clin Infect Dis. 2006; 42:1118–26.
 56. Gaynes R. *Health Care–Associated Bloodstream Infections: A Change in Thinking*. Ann Intern Med. 2002; 137:791-7.
 57. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, et al. *Catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications*. Medicine (Baltimore). 2007;86:54–60.
 58. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. *Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient?* Intensive Care Med. 2002; 28:1351-6.
 59. Gold HS, Moellering JR. *Antimicrobial-drug resistance*. New Eng J Med 335: 1445-53.
-

-
60. Gómez J, Baños V, Simarro E, Ruiz J, Requena L, Pérez J. *Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998.* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:304-307.
 61. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Granena A et al. *Prognostic Factors Influencing Mortality in Cancer Patients with Neutropenia and Bacteremia.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18 :539-544.
 62. González-Barca E, Carratalá J, Mykietiuik A, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. *Predisposing factors and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in neutropenic patients with cancer.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 20:117-120.
 63. Goosens H. *Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe.* *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 546-551.
 64. Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. *Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers.* *Am J Med.* 2002; 112:204-9.
 65. Guarner C, Soriano G. *Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis.* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17:27-31.
 66. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. *Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27:105-15.
-

-
67. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, and Pittet D. *Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy and Its Effect on Survival in a Clinical Trial of Immunomodulating Therapy for Severe Sepsis*. Am J Med. 2003;115:529–535.
 68. Ho PL, Chan WM, Tsang KWT, Wong SSY, Yuong K. *Bacteremia caused by Escherichia coli producing extended spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes*. Scand J Infect Dis 2002; 34: 567–573.
 69. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control. 2008;36:309-32.
 70. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
 71. Huttunen R, Laine J, Lumio J, Vuento R, Syrjänen J. *Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia*. BMC Infect Dis. 2007;7:13.
 72. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting*. Chest. 2000; 118:146-55.
 73. Jarvis WR. *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species*. Clin Infect Dis. 1995; 20:1526-30.
 74. Jarvis WR. *Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention*. Infect Control Hosp Epidemiol.1996; 17:552.
-

-
75. Jenny-Avital ER. *Catheter-related bloodstream infections*. N Engl J Med. 2007;356:1267.
 76. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. *Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases*. Arch Intern Med 2002; 162:25-32.
 77. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. *Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis*. Ann Emerg Med. 2007; 50:34-41.
 78. Kallman O, Lundberg C, Wretling B, Ortqvist A. *Gram-negative bacteria from patients seeking medical advice in Stockholm after the tsunami catastrophe*. Scand J Infect Dis. 2006;38:448.
 79. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med. 1985; 13:818-29.
 80. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. *Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critical ill patients*. Chest. 1999; 115: 462-7.
 81. Kollef MH. *Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients*. Clin Infect Dis. 2000; 31:131-8.
 82. Kollef MH, Iregui J, Ward S, Sherman G, Fraser J. *Clinical importance of delay on the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia*. Chest. 2002; 122:262-268.
 83. Krumholz HM, Sande MA, Lo B. *Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology, and outcome*. Am J Med. 1989; 86:776-9.
-

-
84. Kuehnert MJ, Jernigan JA, Pullen AL, Rimland D, Jarvis WR. *Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in hospitalized cancer patients*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:660–663.
 85. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. *Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial*. *Lancet* 2005;366:1435-42.
 86. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. *Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial*. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
 87. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med*. 2006;34:1589.
 88. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. *Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver*. *Liver*. 1991; 11:334-9.
 89. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, Chen SC, Wu SC. *Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients*. *Medicine*. 2007; 86:138-44.
 90. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS *International Sepsis Definition Conference*. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250-1256.
-

-
91. Michael Y. Lin, Robert A. Weinstein, and Bala H. *Delay of Active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patients with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia*. Ant Ag Chem. 2008, p. 3188–3194.
 92. Lizarralde E, Gutiérrez A, Martínez P, Franco R, García N, Miguel F. *Bacteriemia adquirida en la comunidad: elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna*. Med Clin (Barc) 2004; 123: 241-6.
 93. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, and Rybak MJ. *Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Staphylococcus aureus Bacteremia*. Clin Infect Dis. 2003; 36:1418–23.
 94. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. *3a. Hemocultivos*. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editores: Cercenado E y Cantón R. 2003. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia>.
 95. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. *Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia*. Eur Respir J. 2006;27:158-64.
 96. Madani TA. *Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia*. Infection. 2000; 28:367–373.
 97. Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MP, Limon E, Hornero A, et al. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: an emerging threat in Spain*. Clin Microbiol Infect. 2008; 14:377-80.
-

-
98. Marcos M, Soriano A, Martínez JA, Mensa J. *Septic shock should be included in multivariable models analyzing the effect of empirical antibiotic therapy on mortality*. Clin Infect Dis. 2007; 45:1401.
 99. Marcos JF, Iñurrieta A, Soriano A, Martínez JA, Almela JM, Marco F and Mensa J. *Effect of antimicrobial therapy on mortality in 377 episodes of Enterobacter spp. bacteraemia*. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 397–403.
 100. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med 2003;348:1546-54.
 101. McArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. *Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial*. Clinical Infectious Diseases. 2004; 38:284–8.
 102. McCabe WR, Jackson GG. *Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology*. Arch Intern Med. 1962; 110:847-55.
 103. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. *Risk Factors for Ineffective Therapy in Patients With Bloodstream Infection*. Arch Intern Med. 2005; 165:308-313.
 104. McGregor J, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, et al. . *A Systematic Review of the Methods Used to Assess the Association between Appropriate Antibiotic Therapy and Mortality in Bacteremic Patients*. Clin Infect Dis 2007; 45:329–37.
 105. Mermel LA, Farr B, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JA, et al. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-72.
-

-
106. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. *Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial.* Arch Intern Med. 1999;159:53-8.
 107. Morin CA, Hadler JL. *Population-based incidence and characteristics of community-onset Staphylococcus aureus infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998.* J Infect Dis. 2001;184:1029-34
 108. Munoz P, Blanco JR, Rodriguez-Creixems M, Garcia E, Delcan JL, Bouza E. *Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures.* Arch Intern Med. 2001;161:2110-2115.
 109. Munoz P, Bouza E, San Juan R, Voss A, Pascau J, Desco M. *Clinical epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study).* Clin Microbiol Infect. 2004; 10:843-845.
 110. Muñoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. *Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalised patients.* Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 237-41.
 111. Mylotte JM, Kahler L, McCann C. *Community-acquired bacteremia at a teaching versus a nonteaching hospital: impact of acute severity of illness on 30-day mortality.* Am J Infect Control. 2001;29:13-9.
 112. Mylotte JM, Tayra A, Goodnough S. *Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes.* Clin Infect Dis. 2002; 35:1489.
 113. Mylotte JM. *Nursing home-acquired bloodstream infection.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 833-837.
-

-
114. Naber CK. *Staphylococcus aureus Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies*. Clin Infect Dis. 2009; 48:231-7.
 115. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. *Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit*. Shock. 2009 Jun;31: 586-91
 116. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2006 Jul;13:199-204.
 117. Nolan CN, Beaty HN. *Staphylococcus aureus bacteremia: current clinical patterns*. Am J Med 1976; 60: 495-500.
 118. Pachón J, Cisneros JM, Ramón Collado-Romacho A, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J y Rivero-Román A por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). *Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 254-63.
 119. Palmer Pol LA y Losilla Vidal JM. *El modelo de azar proporcional: la regresión de Cox*. Revista de teoría, investigación y práctica educativa. ISSN 1130-5371. 1991pg47.
 120. Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, et al. *International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections*. Ann Intern Med. 2004; 140:26-32.
 121. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. *Betalactam monotherapy versus betalactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2004; 328:668.
-

-
122. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, Tacconelli E, Almanasreh N, Fraser A, et al. *Prediction of bacteremia using TREAT, a computerized decision-support system*. Clin Infect Dis. 2006 ;42:1274-82.
123. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. *Guidelines for treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.
124. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, et al. *Epidemiology and successful control of large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum β -lactamases*. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 42: 53-8.
125. Peralta G, Sanchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martinez-Martinez L. *Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with Escherichia coli bacteraemia*. J Antimicrob Chemother. 2007; 60, 855–863.
126. Petti CA, Sanders LL, Trivette SL, Briggs J, Sexton DJ. *Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection*. Clin Infect Dis 2002; 34: 305-8.
127. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. *Sabino . Pilot Study Evaluating C-Reactive Protein Levels in the Assessment of Response to Treatment of Severe Bloodstream Infection*. Clin Infect Dis. 2005; 40:1855–7.
128. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. *Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:96-102.
-

-
129. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. *Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains*. Am J Med 1996; 100: 509-16.
 130. Raymond NJ, Blackmore TK, Humble MW and Jones MR. *Bloodstream infections in a secondary and tertiary care hospital setting*. Int Med J. 2006; 36:765-772.
 131. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, et al. *Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes*. Intensive Care Med. 1994;20:94-8.
 132. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, et al. *Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems*. Shock. 2009; 31:146-50.
 133. Rex JH, Walksh TJ, Sobel JD, et al. *Practice guidelines for the treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis. 2000;30:662-678.
 134. Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. *Bloodstream infections among Heart transplant recipients*. Transplantation. 2006; 81:384-91.
 135. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J, Muniain MA, Ríos MJ, Martínez-Martínez L, et al. *Bacteriemias por Acinetobacter baumannii: características clínicas y pronósticas*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 242-7.
-

-
136. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in non hospitalized patients*. J Clin Microbiol 2004; 42:1089-94.
137. Rodríguez Baño J, Paterson DL. *A change in the epidemiology of infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms*. Clin Infect Dis. 2006; 42: 935-7.
138. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D, et al. *Vigilancia y control de Staphylococcus aureus resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:285-98
139. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. *A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Arch Intern Med. 2008; 168:1897-902.
140. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Millán A, Borraz C, Pau González M, Almirante B, et al. *Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Spain*. Clin Microbiol Infect. 2009; 15:1111-8
141. Rodríguez-Creixems M, Muñoz P, Miranda E, Pelaez T, Alonso R, Bouza E. *Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency*. Arch Intern Med. 1996; 156: 1429–1434.
142. Rodríguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, and Bouza E. *Bloodstream Infections. Evolution and Trends in the Microbiology Workload, Incidence, and Etiology, 1985–2006*. Medicine 2008; 87:234–249.
-

-
143. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, et al. *Device associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries*. Ann Intern Med. 2006;145: 582–591.
 144. Rubins JB, Cheung S, Carson P, Rubins HB, Janoff EN. *Identification of clinical risk factors for nosocomial pneumococcal bacteremia*. Clin Infect Dis. 1999; 29:178-83.
 145. Rybak MJ. *Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance*. Am J Infect Control. 2006 ;34 (5 Suppl 1).
 146. Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR. *Increased rate of catheter-related bloodstream infection associated with use of a needleless mechanical valve device at a long-term acute care hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28: 684–688.
 147. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. *Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years*. J Hosp Infect 2003; 53: 6-13.
 148. Sanz P, Ramos A, Vegas A, García MJ, Linares M. *Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad*. An Med Int. 2006; 23: 66-72,
 149. Sarnak MJ, Jaber BL. *Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population*. Kidney Int. 2000; 58:1758-64.
 150. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, et al. *Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should Pseudomonas aeruginosa be suspected?* Clin Infect Dis. 2009; 48:580-6
-

-
151. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. *Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci*. Infection. 2007; 35:352-5.
 152. Shmuely H, Pitlik S, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Leibovici L. *Prediction of mortality in patients with bacteremia: the importance of pre-existing renal insufficiency*. Ren Fail. 2000; 22:99-108.
 153. Shorr AF, Tabak YP, Killian A, Gupta V, Liu L, Kollef M. *Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database*. Crit Care Med 2006; 34:2588.
 154. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. *Reappraisal of community acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1431-39.
 155. Smith, Pearson, Wilcox, Cruz, Lancaster, Robinson-Dunn, Tenover, Zervos, Band, White and Jarvis. *Emergence of vancomycin resistance in staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340: 493-501.
 156. Søggaard M, Schønheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. *Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study*. J Am Geriatr Soc. 2008 ;56:1593-600.
 157. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova V, et al. *Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200.
-

-
158. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD et al. *Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis*. Crit Care Med. 2010; 38:539-45.
 159. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. *The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections*. Swiss Med Wkly 2008; 138: 512–519.
 160. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D. Paton S. *Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients*. Am J Infect Control. 2004; 32:155-60.
 161. Thomsen RW, Hundborg HH, et al. *Diabetes mellitus as risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a year, population-based study among adults*. Clin Infect Dis. 2005; 40:628.
 162. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, MollerJK, Tage-Jensen U. *Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis*. Clin Infect Dis. 2000; 31:1357-61.
 163. Tong MJ. *Septic complications of war wounds*. JAMA. 1972; 219:1044.
 164. Torrabadella de Reynoso P, Salgado Remigio A. *Nuevos tratamientos de la sepsis grave. Una encrucijada científica, económica y ética*. Med Clinic (Barc) 1999; 113: 18-19.
 165. Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De La Mata M, Gomez-Bravo MA. *High mortality related with Staphylococuss aureus bacteremia after liver transplantation*. Eur J Microbiol Infect Dis. 2002; 21:385-8.
 166. Tunkel AR, Sepkowitz KA. *Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia*. Clin Infect Dis. 2002; 34:1524–1529.
-

-
167. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J and Alcalá MA. *Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival*. Chest 2003;123;1615-1624.
168. Vallés J. *Bacteremias in intensive care*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997; 15 Suppl 3:8-13.
169. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. *Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival*. Chest. 2003; 123: 1615-24.
170. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. *Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections*. J Infect 2008; 56: 34.
171. Velasco E, Byington R, Martins CA, et al. *Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center*. Eur J Clin Infect Dis. 2002; 21:849.
172. Velasco E, Portugal RD, Salluh JIF. *A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections*. J Infect. 2009; 59:332-36.
173. Viallon A, Guyomarch S, Marjollet O, Berger C, Carricajo A, Robert F, et al. *Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin*. Eur J Emerg Med. 2008;15:26-33.
174. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez JA, Marco F, Casals C, et al. *Epidemiology and outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes*. Arch Intern Med 1996;156: 2121-6.
-

-
175. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. *Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gramnegative bacilli other P. aeruginosa*. QJM. 2003; 96:227.
176. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med. 1996;22: 707-10.
177. Wagener MM, Yu VL. *Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes*. Am J Infect Control. 1992; 20:239-47.
178. Wang JT, Sheng WH, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hsueh PR, et al. *Nosocomial bloodstream infection in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan: descriptive epidemiology and risk factors for mortality*. J Formos Med Assoc. 2004; 103:743-8.
179. Wenzel RP and Edmond MB. *The Impact of Hospital-Acquired Bloodstream Infections*. Emerging Infectious Diseases. 2001; 7: 277-81.
180. Winocur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. *Variations in the prevalence of strain expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the America, and the Western Pacific Region*. Clin Infect Dis. 2001;32:S94-S103.
181. Wise R. *Antimicrobial resistance: paradox, actions and economics*. J Antimicrob Chemother. 2006; 57: 1024-1025.
182. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with*
-

haematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the united states. Clin Infect Dis 2003; 36:1103.10

183. Wisplinghoff H, Bischoff T, Talent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide study.* Clin Infect Dis. 2004; 39:309-17.

184. Young LS. *Sepsis syndrome.* En: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's ed. Churchill Livingstone. Fifth edition, New York, 2000; 806-818.

ANEXOS

1. ANEXO I

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

HOSPITAL:.....
 INICIALES:..... N^oH^a: EDAD: SEXO: H M
 Fecha de hemocultivo:..../..../.... Fecha de ingreso:..../..../....
 Servicio donde se realiza el hemocultivo: Urgencias/Observación S. Médico S.
 Quirúrgico Cuidados críticos Especificar el servicio:

ADQUISICION Y RELACIÓN CON LA ATENCIÓN SANITARIA

En función de criterios CDC: Nosocomial. (Días de estancia previa.....) ó Comunitaria.

Sólo si comunitaria: (señalar todo lo que proceda durante 1 año previo):

- Ingreso >48h este hospital Ingreso >48h en otro hospital N^o total de ingresos:.....
- Ingreso en hospital de crónicos/larga estancia
- Residencia en centro sociosanitario: Geriátrico Otros.....
- Hemodiálisis Diálisis peritoneal ambulatoria
- Atención en Hosp. de Día Tratamiento IV ambulatorio
- H. Domiciliaria. Se realizó: Tto IV Cura herida Otros proced. invasivos.....
- Semanas desde el último tto IV en cualquier sitio:.....
- Cirugía mayor ambulatoria Seguimiento consultas externas hospital. Visitas.....
- Atención en Unidad de Rehabilitación

ENFERMEDADES DE BASE

McCabe: No fatal Últimamente Fatal Rápidamente Fatal

Índice Charlson:

- Diabetes Enf pulmonar crónica Neoplasia sólida Neoplasia hematológica Cirrosis Insuf renal crónica Uropatía obstructiva Enf. neurológica incapacitante
- Patología biliar crónica Patología digestiva crónica Úlcera crónica
- Infección VIH UDVP Enfermedad o tto inmunosupresor
- Neutropenia: <100 <500

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS (presentes al menos en las 24 horas ANTES del inicio de la bacteriemia, salvo cuando especificado; NO señalar los realizados tras el inicio de la clínica)

- Catéter venoso
- Central Periférico Drum Permanente. (tunelizado reservorio)
- Sonda urinaria (colocada hace <7 días colocada hace 7 ó más días)
- SNG aspiración SNG alimentación Nutrición parenteral
- Ventilación mecánica (1 semana antes) Cirugía (1 mes previo)
- Endoscopia (1 sem antes): Gastroscopia CPRE Colonoscopia Broncoscopia
- Antibioterapia previa (3 meses antes) (señalar antimicrobiano, vía y días)

Antimicrobiano	Vía (VO, IM, IV)	Días	Antimicrobiano	Vía (VO, IM, IV)	Días

CLÍNICA

Origen: Desconocido Urinario Abdominal (Biliar) Respiratorio
 Endocarditis Piel y partes blandas Osteoarticular Catéter Otras.....

Presentación:

Pitt score (medido el día de diagnóstico ó en las 24 horas previas):
 Antes de tratamiento antimicrobiano y primeras 24h de tratamiento:
 Fiebre >39°C Hipotermia < 35,5°C
 Sepsis Sepsis grave Shock séptico

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

	Antimicrobiano	Dosis/intervalo	Vía	Inapropiado
Empírico				
Dirigido				

ETIOLOGÍA

- Monomicrobiana Mixta
- Microorganismo/s:.....
- Estudio de sensibilidad:
 - Staphylococcus*: R oxacilina
 - Streptococcus spp.*: I penicilina R penicilina R eritromicina
 - Enterococcus*: R ampicilina R vancomicina
 - Enterobacterias: R amox/clav R cefotaxima/ceftriaxona
 R ceftazidima R cipro R gentamicina
 Confirmación de producción de BLEE
 - P. aeruginosa*: R ceftazidima R imipenem/meropenem R cipro
 R amikacina

PRONÓSTICO

- Éxito (14 días) Éxito (30 días) Relacionado No relacionado

COMENTARIOS:

2. ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de investigación:

ESTUDIO PRONÓSTICO DE UNA COHORTE DE BACTERIEMIAS EN FUNCIÓN DE SU ADQUISICIÓN: MORBILIDAD, MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS.

AREA HOSPITALARIA VIRGEN MACARENA

INFORMACIÓN

La bacteriemia es un tipo de infección potencialmente grave en la que se ha producido una diseminación de los microorganismos causantes de la infección por el torrente sanguíneo. En estas infecciones, existen muchos factores, como iniciar un tratamiento antibiótico apropiado, que son muy importantes para la buena evolución.

Estamos realizando un estudio que pretende obtener información sobre la frecuencia de resistencia a los antibióticos en las bacterias que causan estas infecciones, y sobre las circunstancias que se asocian a dichas resistencias y a una peor evolución. Con los datos que obtengamos de este estudio creemos que podremos ayudar a que el tratamiento de estas infecciones se realice con mayor eficacia en el futuro, por lo que solicitamos su colaboración.

Para ello, le solicitamos su participación en este estudio. Se trata de un estudio observacional, lo que significa que no conlleva modificación alguna en el tratamiento o procedimientos que sus médicos consideran necesarios. Solamente necesitamos que nos permita hacerle algunas preguntas sobre su estado de salud, los fármacos que toma y los síntomas que presenta. Todos los datos que se recojan serán tratados con absoluta confidencialidad y solo serán usados para este estudio. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena.

No dude en consultar lo que le parezca oportuno.

CONSENTIMIENTO

Yo, Don/Doña, deaños, en calidad de paciente/familiar/tutor legal (señalar la que proceda) del paciente, habiendo sido informado/a por el Dr./Dra. sobre el estudio arriba mencionado, acepto participar en dicho estudio en las condiciones que arriba se especifican.

En Sevilla, de de 200....

Fdo:Fdo: Dr.