

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Genética y Microbiología



TESIS DOCTORAL

**Estudio Descriptivo y Análisis de los Factores Pronósticos de
las Bacteriemias en el Hospital General Universitario “José
María Morales Meseguer” (Murcia)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carmen Guerrero Gómez

Directores:

Manuel Segovia Hernández y Rosa Blázquez Garrido

Murcia, 2012

“El desafío es aprender a lo largo de la vida”

Sócrates

A mí padre,

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que se han implicado directa o indirectamente en la realización de este trabajo, en especial, a mis dos directores de tesis. Al Dr. Manuel Segovia Hernández por sus consejos en la elaboración de esta tesis y, sobre todo, por empujarme en los inicios y apoyarme a lo largo de estos años. A la Dra. Rosa Blázquez Garrido, también directora, pero ante todo mi amiga, por acompañarme y sostenerme en este tramo del camino. Sin sus sugerencias, críticas y su estímulo, este proyecto no se hubiera concluido.

Al Dr. Javier Espinosa Parra por el interés mostrado y el tiempo que ha dedicado en ayudarme.

Al Dr. Andrés carrillo, de la Unidad de Docencia, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

A la Profesora Lidia Rodríguez García, por revisar el texto y compartir conmigo esa tarea.

A mis compañeros y a los residentes del Servicio de Microbiología, por su ayuda en la recogida de datos.

A las Dras. Carma Salvador García y Genoveva Yagüe Guirao, del Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario “Virgen de la Arrixaca”, por su continua disponibilidad y su ayuda.

A todos los profesores y maestros que con su dedicación y buen hacer, han contribuido a enseñarme una profesión que me gusta tanto y que me hace feliz. Especial mención merecen el Dr. Emilio Bouza Santiago y todos los adjuntos del Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”.

A mi madre, por su fe en mí. *A mis amigos*, esos seres especiales que me ayudan cada día a seguir adelante. *A Eduardo*, por hacerme reír cada día.

A todos ellos mi más profundo agradecimiento

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	I
I. ÍNDICE	II
1. ÍNDICE DE TABLAS	vi
2. ÍNDICE DE FIGURAS	viii
3. ABREVIATURAS	x
II. INTRODUCCIÓN	1
1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA	3
1.1. Definición de bacteriemia	3
1.2. Incidencia y evolución de la bacteriemia	5
2. CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS	6
2.1. BACTERIEMIAS SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN	6
2.1.1. Bacteriemia comunitaria y bacteriemia nosocomial	6
2.1.2. Bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios	8
2.2. BACTERIEMIAS SEGÚN EL TIPO DE PACIENTE	9
2.2.1. Bacteriemias en el paciente ingresado en la UCI	9
2.2.2. Bacteriemias en el paciente con cáncer	10
2.3. BACTERIEMIAS SEGÚN EL FOCO DE ORIGEN	12
2.3.1. Bacteriemias de origen urinario	13
2.3.2. Bacteriemias relacionadas con el catéter	14
2.4. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ETIOLOGÍA	14
2.4.1. Bacteriemia por microorganismos grampositivos	15
2.4.2. Bacteriemia por microorganismos gramnegativos	17
2.4.3. Bacteriemia por anaerobios	18
2.4.4. Bacteriemia por levaduras	19
2.4.5. Resistencia antimicrobiana	19
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BACTERIEMIAS	21
3.1. Aspectos clínicos de la bacteriemia. Sepsis grave y shock séptico	21
3.2. Clínica de la bacteriemia complicada	24
3.3. Pronóstico de la bacteriemia	25
4. DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA	28
4.1. Hemocultivos: importancia e interpretación	28
4.2. Parámetros óptimos en la obtención de los hemocultivos	30
4.2.1. Número de tomas e intervalo de tiempo entre las tomas de hemocultivos.....	31

4.2.2. Volumen de sangre	32
4.2.3. Tiempo de incubación	33
4.3. Métodos y sistemas de hemocultivos	34
4.3.1. Métodos manuales de los hemocultivos	34
4.3.2. Sistemas automáticos de los hemocultivos	35
4.3.3. Nuevos métodos de detección de bacteriemia	37
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	39
IV. OBJETIVOS	43
V. MATERIAL Y MÉTODO	47
1. TIPO Y PERÍODO DE ESTUDIO	49
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	49
3. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	50
3.1. Metodología de la recogida de la información	50
3.2. Relación de las variables recogidas	51
4. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS	54
5. ANALISIS ESTADÍSTICO	56
VI. RESULTADOS	59
1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIAS	61
1.1. Incidencia de la bacteriemia y carga de trabajo del laboratorio	61
1.2. Características de los pacientes	62
1.2.1. Bacteriemias en pacientes dados de alta desde urgencias	64
1.2.2. Bacteriemias en pacientes muy ancianos (mayores de 80 años)	67
1.3. Adquisición de las bacteriemias	70
1.3.1. Bacteriemias comunitarias	71
1.3.2. Bacteriemias nosocomiales	72
1.3.3. Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios	75
1.4. Bacteriemias en poblaciones especiales de pacientes	82
1.4.1. Bacteriemias en los pacientes ingresados en UCI	82
1.4.2. Bacteriemias en los pacientes con cáncer	85
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BACTERIEMIAS	93
2.1. Origen de las bacteriemias	93
2.1.1. Bacteriemias primarias	94
2.1.2. Bacteriemias secundarias probables	95
2.1.3. Bacteriemias secundarias	97

2.1.3.1. Bacteriemias urinarias	97
2.1.3.2. Bacteriemias relacionadas con el catéter	101
2.2. Clínica de la bacteriemia. Sepsis grave y shock séptico	103
2.3. Evolución de la bacteriemia	107
2.3.1. Complicaciones infecciosas de las bacteriemias	107
2.3.2. Mortalidad intrahospitalaria de las bacteriemias	108
2.3.2.1. Análisis univariante de los factores asociados a la mortalidad	108
2.3.2.2. Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad	119
2.4. Tratamiento de las bacteriemias	121
2.4.1. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento empírico	121
2.4.2. Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado	122
2.4.3. Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico Inadecuado	126
3. MICROBIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS	127
3.1. Etiología de las bacteriemias	127
3.2. Sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos	130
3.2.1. Microorganismos grampositivos	130
3.2.2. Microorganismos gramnegativos	133
3.3. Evaluación de los parámetros óptimos de los hemocultivos	136
3.3.1. Número de tomas y periodo de incubación	136
3.3.2. Utilidad del vial anaerobio de los hemocultivos	137
3.4. Evaluación del antibiograma directo e impacto de la información microbiológica	141
VII. DISCUSIÓN	145
1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS	147
1.1. Incidencia y carga de trabajo de Microbiología	147
1.2. Características de la población del estudio	149
1.3. Adquisición de las bacteriemias	153
1.4. Bacteriemias en poblaciones especiales de pacientes	158
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BACTERIEMIAS	165
2.1. Origen de las bacteriemias	165
2.2. Clínica de las bacteriemias	171
2.2.1. Sepsis grave y shock séptico	171
2.2.2. Análisis de la mortalidad por bacteriemia	173
2.2.3. Factores de riesgo de tratamiento inadecuado	181

3. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LAS BACTERIEMIAS	183
3.1. Etiología de las bacteriemias	183
3.2. Resistencia antimicrobiana	186
3.3. Evaluación de parámetros óptimos de los hemocultivos	192
3.3.1. Utilidad del vial anaerobio en el diagnóstico de la bacteriemia	193
3.4. Antibiograma directo e impacto de la información microbiológica	195
VIII. CONCLUSIONES	199
IX. BIBLIOGRAFÍA	205
X. ANEXO	237
1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	239

1. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	23
Tabla 2. Criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico.	24
Tabla 3. Características de los sistemas automatizados de hemocultivos.	37
Tabla 4. Hemocultivos e incidencia de bacteriemia	61
Tabla 5. Incidencia de bacteriemia por tipos de servicios	62
Tabla 6. Características de la población del estudio	63
Tabla 7. Características de las bacteriemias en pacientes dados de alta desde urgencias	66
Tabla 8. Características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias en función de la edad	68
Tabla 9. Incidencia de bacteriemia nosocomial por tipos de servicios	73
Tabla 10. Factores de riesgo extrínsecos en función de la adquisición	73
Tabla 11. Características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias en función de la adquisición	78
Tabla 12. Etiología y resistencia antimicrobiana en función de la adquisición	81
Tabla 13. Características de las bacteriemias en pacientes con cáncer	87
Tabla 14. Etiología de las bacteriemias en pacientes con cáncer	90
Tabla 15. Características de las bacteriemias en función de la presencia de neutropenia	92
Tabla 16. Características de las bacteriemias en función de la confirmación del foco de origen	96
Tabla 17. Características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias urinarias	99
Tabla 18. Características de la bacteriemia urinaria por <i>Escherichia coli</i> frente a la causada por otras etiologías	102
Tabla 19. Resistencia de los bacilos gramnegativos causantes de bacteriemia urinaria frente a los antimicrobianos de uso más frecuente	101
Tabla 20. Incidencia de sepsis grave/shock séptico por tipos de servicios	104
Tabla 21. Características de las bacteriemias en función de la gravedad	107
Tabla 22. Origen de la bacteriemia y distribución de la respuesta inflamatoria sistémica	105
Tabla 23. Etiología y distribución de la respuesta inflamatoria sistémica	106
Tabla 24. Estudio multivariante de la sepsis grave/shock séptico	106
Tabla 25. Factores intrínsecos de los pacientes y mortalidad	110
Tabla 26. Factores de riesgo extrínseco y mortalidad	111
Tabla 27. Mortalidad en función de la adquisición, las características clínicas y la etiología de las bacteriemias	114
Tabla 28. Etiología de la bacteriemia y mortalidad	116
Tabla 29. Tratamiento antibiótico empírico y mortalidad	117

Tabla 30. Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad cruda	118
Tabla 31. Análisis multivariante de la mortalidad cruda por bacteriemia	120
Tabla 32. Análisis multivariante de la mortalidad atribuida a la bacteriemia	121
Tabla 33. Factores intrínsecos del paciente, características clínicas y tratamiento inadecuado	123
Tabla 34. Factores extrínsecos del paciente y tratamiento inadecuado	125
Tabla 35. Etiología de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado	126
Tabla 36. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado	127
Tabla 37. Etiología de la bacteriemia, en función de la adquisición y el tipo de paciente.....	131
Tabla 38. Resistencia de los <i>Staphylococcus</i> spp. causantes de bacteriemia	132
Tabla 39. Resistencia de <i>Enterococcus</i> spp. y <i>S. pneumoniae</i> causantes de bacteriemia	133
Tabla 40. Sensibilidad a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos de las bacteriemias	134
Tabla 41. Microorganismos detectados en función del tipo de vial de hemocultivo	138
Tabla 42. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las bacteriemias por anaerobios	140

2. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (Técnica de Maki)	15
Figura 2. Evolución de la etiología de la bacteriemia de 1985-2006 (Rodríguez.Créixems 2008)	16
Figura 3. Asepsia en la toma de hemocultivos	30
Figura 4. Instrumentos de los sistemas automatizados de hemocultivos	36
Figura 5. Especies de bacterias y de hongos detectadas por SeptiFast Test	38
Figura 6. Hospital general Universitario “José María Morales Meseguer	49
Figura 7. Distribución de los principales servicios con bacteriemias	64
Figura 8. Distribución de los pacientes remitidos a su domicilio en función de la comorbilidad y el foco de origen de las bacteriemias	65
Figura 9. Focos de origen de las bacteriemias en función de la edad	69
Figura 10. Fiebre y mortalidad en función de la edad	70
Figura 11. Distribución de las bacteriemias en función del lugar de adquisición	71
Figura 12. Distribución de bacteriemias nosocomiales por tipos de servicios	72
Figura 13. Focos de origen de las bacteriemias nosocomiales por tipos de servicios	74
Figura 14. Etiología de las bacteriemias nosocomiales	75
Figura 15. Focos de origen de las bacteriemias en función de la adquisición	77
Figura 16. Mortalidad de las bacteriemias en función de la adquisición	79
Figura 17. Distribución de los microorganismos en función de la adquisición	80
Figura 18. Adquisición de las bacteriemias de la UCI	82
Figura 19. Desarrollo de sepsis grave/shock séptico en UCI y fuera de la UCI	84
Figura 20. Distribución de tipos de neoplasias en pacientes con bacteriemia	86
Figura 21. Adquisición de la bacteriemia en función del tipo de neoplasia	88
Figura 22. Etiología de las bacteriemias en pacientes con cáncer	91
Figura 23. Puerta de entrada de las bacteriemias	94
Figura 24. Focos de origen y causas de las bacteriemias secundarias probables	95
Figura 25. Focos de origen de las bacteriemias secundarias	97
Figura 26. Distribución de los servicios con bacteriemias relacionadas con el catéter	102
Figura 27. Porcentajes de mortalidad en función del índice de Charlson	109
Figura 28. Porcentajes de mortalidad en función de la clasificación de McCabe	109
Figura 29. Porcentajes de mortalidad cruda y relacionada con la bacteriemia según la adquisición	112
Figura 30. Porcentajes de mortalidad cruda y relacionada con la bacteriemia por tipos de servicios	113
Figura 31. Antimicrobianos empíricos utilizados en el tratamiento de las bacteriemias	122
Figura 32. Distribución de los agentes etiológicos de las bacteriemias	127
Figura 33. Microorganismos causantes de bacteriemia	128

Figura 34. Microorganismos detectados con los distintos tipos de viales de hemocultivos	139
Figura 35. Correlación entre el antibiograma directo y el definitivo	142
Figura 36. Impacto de la información microbiológica en el tratamiento empírico del paciente con bacteriemia	144

3. INDICE DE ABREVIATURAS

APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASM:	Sociedad Americana de Microbiología
BLEE:	Betalactamasa de espectro extendido
BAC:	Bacteriemia adquirida en la comunidad
BN:	Bacteriemia nosocomial
BP:	Bacteriemia primaria
B-RCS:	Bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios
BRC:	Bacteriemia relacionada con el catéter
BS:	Bacteriemia secundaria
BSP:	Bacteriemia secundaria probable
CDC:	Center for Disease Control and Prevention
CLSI:	Clinical Laboratory Standards Institute
CMI:	Concentración mínima inhibitoria
EARSS:	Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
ECN:	Estafilococo coagulasa negativo
ENVIN:	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos
EPINE:	Estudio Español de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HACEK:	<i>Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, y Kingella</i>
ITU:	Infección del tracto urinario
MASCC:	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
RCS:	Relacionado con los cuidados sanitarios
RIS:	Respuesta inflamatoria sistémica
SASM:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina S
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SARM-AC:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina estrictamente comunitario
SCOPE	Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance
SEIMC:	Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SGV:	<i>Streptococcus</i> del grupo viridans
SOFA:	<i>Sepsis Related Organ Failure</i>
SRIS:	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana

II. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA

1.1. DEFINICIÓN DE BACTERIEMIA

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en la sangre, el término fungemia se utiliza para designar la presencia de hongos en la sangre (1). En este trabajo, el término bacteriemia incluirá al de fungemia. Ambas son complicaciones graves de infecciones bacterianas y fúngicas.

La invasión del torrente circulatorio por microorganismos puede producirse desde un foco infeccioso extravascular mediante el sistema linfático y directamente desde focos intravasculares (endocarditis, infección de catéteres intravasculares).

Las bacteriemias pueden presentar 3 patrones clínicos (2):

- a. Bacteriemia transitoria: aquella que tiene lugar tras la manipulación de tejidos infectados (absceso, forúnculos, cirugía) o la instrumentación de superficies mucosas (endoscopias, cistoscopias, etc.) y dura de minutos a horas.
- b. Bacteriemia intermitente: aquella que tiene lugar, se aclara y vuelve a recurrir. Es típica de infecciones cerradas como por ejemplo, los abscesos intraabdominales.
- c. Bacteriemia continua: es característica de las infecciones endovasculares como las endocarditis, tromboflebitis supurada, etc.

El fracaso microbiológico durante y tras el tratamiento antimicrobiano de una bacteriemia, puede manifestarse como, una “bacteriemia persistente”, una “bacteriemia de brecha” o como una recidiva.

Se conoce como bacteriemia persistente a la presencia de hemocultivos positivos a partir de las 48-96 horas de tratamiento adecuado. La “bacteriemia de brecha” se define como la que ocurre durante un tratamiento antimicrobiano apropiado y en la

que unos hemocultivos previos son negativos. Los hemocultivos de control no están indicados en todos los casos de bacteriemia. Sin embargo, sí se recomienda su obtención en los casos en los que la fiebre persista o reaparezca después de 48-96 horas de tratamiento adecuado (3). También se recomienda, debido a su valor pronóstico demostrado, obtener hemocultivos a las 48 y 96 h. del inicio de tratamiento en las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (4). En estos casos, la bacteriemia persistente se ha definido como la presencia de hemocultivos positivos a los 2 y 4 días de tratamiento adecuado para *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS) y hasta 7 días de tratamiento adecuado cuando se trate de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (5). La presencia de hemocultivos positivos a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado puede deberse a la persistencia del foco primario de infección. Catéteres intravasculares, tromboflebitis supurada y abscesos intraabdominales, son los más frecuentemente implicados. Otras causas posibles son la dosificación inadecuada del antibiótico utilizado y el desarrollo de resistencias antimicrobianas durante el tratamiento. Éste último hecho se ha observado en bacteriemias causadas por *Enterobacter cloacae* tratadas en monoterapia con cefalosporinas (6), bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* tratadas con ciprofloxacino o imipenem y bacteriemias por *S. aureus* tratadas con ciprofloxacino (3).

Cuando la bacteriemia reaparece tras finalizar un tratamiento antimicrobiano adecuado, se habla de “recidiva”. Es importante diferenciar la recidiva de la “reinfección” por cepas distintas de la misma especie bacteriana que causó el primer episodio. Ante una recidiva siempre hay que sospechar de la presencia de cuerpos extraños endovasculares no retirados, colecciones o abscesos no drenados y la duración insuficiente del tratamiento.

Un hemocultivo positivo no siempre representa un episodio verdadero de bacteriemia. En ocasiones, los microorganismos aislados en la sangre no son los responsables del cuadro clínico del paciente, sino que proceden de la contaminación de los hemocultivos. La contaminación puede producirse durante la obtención de la sangre,

con microbiota de la piel del paciente, o con microorganismos inoculados accidentalmente durante el procesamiento de los viales en el laboratorio. Aunque no existen criterios universales que permitan diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación o “falsa bacteriemia” sí hay algunos factores que pueden ayudar al clínico a interpretar la importancia clínica de los hemocultivos positivos. La identidad del microorganismo aislado, el número de hemocultivos y el tiempo de crecimiento, son los más utilizados y serán tratados extensamente en el apartado correspondiente a “Interpretación de los hemocultivos”.

1.2. INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN DE LA BACTERIEMIA

La incidencia de la bacteriemia es variable dependiendo del ámbito de realización de los estudios, de la población analizada y del lugar de adquisición. Aunque los datos sobre las bacteriemias en general, son escasos, existen trabajos que muestran como la incidencia de bacteriemia, como otras enfermedades infecciosas, ha experimentado un incremento en frecuencia y morbimortalidad desde la década de los años 1990 (7,8). Este hecho se ha relacionado con factores como la mayor utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, el aumento de pacientes inmunodeprimidos y el aumento de la resistencia antimicrobiana.

Según un estudio reciente realizado en nuestro país, de 16 episodios de bacteriemia por 1.000 ingresos en 1985, se ha pasado a 31,2 episodios en 2006. En datos de incidencia, se ha pasado de 130 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 270 episodios por 100.000 en 2006 (9). Este incremento se ha observado igualmente en EEUU, país en el que se ha pasado de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1979 y 2000, lo que supone un incremento del 8.7% (10).

2. CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS

La bacteriemia puede tener su origen en diversos focos de infección, puede estar ocasionada por múltiples etiologías, y puede verse influida por numerosos factores de riesgo que la favorecen, unos dependientes del huésped y otros extrínsecos o ambientales. Los criterios que tradicionalmente se han utilizado para clasificar y estudiar las bacteriemias son, el foco de origen, la etiología, la enfermedad de base del paciente y el lugar de adquisición.

2.1. BACTERIEMIAS SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN

El lugar de adquisición de la bacteriemia orienta sobre la etiología y, junto con el conocimiento de los patrones de sensibilidad antimicrobiana, determina la elección del tratamiento empírico. Tradicionalmente las bacteriemias se han clasificado en comunitarias y nosocomiales. Recientemente, los cambios que se han producido en la asistencia sanitaria han motivado que el sistema clásico de clasificación de las bacteriemias se haya ampliado con una tercera categoría que se ha denominado “bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios” (B-RCS). En esta nueva categoría se incluyen a las infecciones que tiene lugar en un grupo de pacientes que no estando hospitalizados comparten características propias de la hospitalización.

2.1.1. Bacteriemia comunitaria y bacteriemia nosocomial

La bacteriemia adquirida en la comunidad (BAC) es un proceso clínico muy frecuente. Se define como aquella que se adquiere en la comunidad y es detectada en las primeras 48 horas de hospitalización. El origen más frecuente es la infección del tracto urinario (46-53%), seguido de la neumonía (12-27%) y de la infección intra-abdominal (4,9%), en su etiología predominan los bacilos gramnegativos, y la mortalidad cruda, entre el 11-16%, depende sobre todo de la gravedad de la situación clínica en el momento del diagnóstico (3).

La bacteriemia nosocomial (BN) se define como aquella que se adquiere en el hospital, es decir, no estaba presente, ni en incubación, antes del ingreso del paciente. En general, se manifiestan a partir de 48 horas tras el ingreso (11).

Las infecciones nosocomiales constituyen actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las instituciones sanitarias, siendo además una causa importante del aumento del gasto sanitario. En estados Unidos, se estima que del 5 al 10% de los pacientes que ingresan en un hospital desarrollarán a lo largo del ingreso una infección nosocomial, y estimando que la mortalidad relacionada con la bacteriemia nosocomial es de 15%, ésta, representaría la cuarta causa de muerte más frecuente en este país (12). En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) llevado a cabo en 49 hospitales norteamericanos durante 7 años (1995-2002), la incidencia de BN fue de 6 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias (13). En nuestro país, la prevalencia de la infección nosocomial en los últimos años (2005-2009) ha estado en torno el 8% y la BN representa alrededor del 15% de todas las infecciones nosocomiales, ocupando el cuarto lugar en frecuencia (14).

La BN ocurre con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCIs). Según los datos del SCOPE hasta un 51% de los casos de BN ocurrieron en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y los dispositivos intravasculares fueron los factores predisponentes más frecuentes (13). En el Estudio Español de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales (EPINE) la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) representó la cuarta infección nosocomial más frecuente, con una prevalencia de 0,3 episodios por cada 100 pacientes (14). Esta tasa fue aún mayor en las unidades de cuidados intensivos, en las que llegó a ser de 3,5 episodios por cada 100 pacientes (15).

Los microorganismo causantes de BN más frecuentes son, desde la década de los años 80 hasta nuestros días, los estafilococos coagulasa negativo (ECN) y en general los

microorganismos grampositivos (11,16). Es frecuente que los microorganismos implicados muestren problemas de resistencia antimicrobiana frente a los antibióticos, lo que tiene repercusiones importantes para los pacientes y el sistema sanitario.

La relevancia clínica de la BN radica en su relación con la morbilidad y con el aumento del gasto hospitalario. La mortalidad atribuida a la BN es superior a la de la BAC y se estima que es alrededor del 27% (17). Las BN comportan también una prolongación adicional de la estancia hospitalaria con el consiguiente aumento del gasto (18,19).

2.1.2. Bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios

En el año 2002, Friedman et al. (20) sugieren introducir una nueva categoría en la clasificación clásica de las infecciones según el lugar de adquisición, que contempla las bacteriemias en pacientes que no estando hospitalizados habían estado en contacto reciente con el sistema sanitario (tratamientos ambulatorios, portadores de catéteres tunelizados, portadores de sonda vesical, pacientes en hemodiálisis, etc.). Surge una tercera categoría conocida como “infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios”. Desde entonces, diversos trabajos (21-23) han mostrado que este tipo de infecciones, especialmente en el caso de las bacteriemias y las neumonías, aunque incidan en pacientes no hospitalizados, representan entidades con características clínico- epidemiológicas distintas a las adquiridas en la comunidad, y mucho más parecidas a las infecciones nosocomiales.

Desde el punto de vista de la etiología, en estas bacteriemias predominan las bacterias gramnegativas, al igual que en las bacteriemias comunitarias. Sin embargo, en semejanza con las BN, los microorganismos causantes suelen mostrar mayores tasas de resistencia frente a los antibióticos, lo cual obliga a replantear el tratamiento empírico de estas infecciones (20, 22).

Existe un gran desconocimiento sobre el impacto de este tipo de infecciones ya que aún no se dispone de tanta información como la acumulada acerca de las BN. Por ello, uno de los objetivos que nos hemos planteado ha sido el de conocer las características de estas bacteriemias en nuestro medio y evaluar la utilidad de esta nueva clasificación.

2.2. BACTERIEMIAS SEGÚN EL TIPO DE PACIENTE

Las características de los pacientes influyen en las manifestaciones clínicas de la bacteriemia y en el pronóstico de la misma y por lo tanto, las bacteriemias muestran variaciones según las diferentes poblaciones de pacientes en las que ocurren. Las diferencias más importantes están en relación con la incidencia, el origen y la etiología de las bacteriemias. Las poblaciones de pacientes más estudiados han sido, los ingresados en UCIs, los pacientes con cáncer y neutropenia, los postquirúrgicos, los portadores de catéteres vasculares, los grandes quemados, los pacientes en hemodiálisis crónica, los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los adictos a drogas por vía parenteral, los pacientes con cirrosis hepática, con esplenectomía y los pacientes con lesión medular.

2.2.1. Bacteriemias en el paciente ingresado en la UCI

La incidencia de bacteriemia en los pacientes ingresados en las UCIs es muy elevada. Estos pacientes presentan un riesgo de desarrollar BN de hasta 7,4 veces superior al que presentan los pacientes en otras áreas de hospitalización (24). Además, este riesgo aumenta progresivamente con el tiempo de estancia en UCI, llegando a ser del 100% tras 5 semanas en esta unidad (25). Los principales factores responsables de ello son la gravedad de las enfermedades de base y la utilización frecuente de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos.

Los orígenes más frecuentes de las bacteriemias nosocomiales son las infecciones relacionadas con los catéteres intravasculares y las neumonías (26-28). Los

microorganismos grampositivos suelen predominar sobre los gramnegativos, siendo los ECN los más frecuentemente aislados en la mayoría de los centros (24). El espectro de bacilos gramnegativos varía mucho en las distintas UCIs y son los microorganismos que generan más problemas, ya que se asocian con mucha frecuencia a la presencia de resistencia antimicrobiana.

Diversos estudios prospectivos han mostrado que las bacteriemias que ocurren en la UCI desarrollan sepsis grave con más frecuencia que las que ocurren en otras áreas de hospitalización (26, 29). Según estos mismos estudios, la respuesta sistémica de la bacteriemia varía en función del foco de origen de la misma y del microorganismo causante, de forma que las BRC y las causadas por ECN son las que presentan menor frecuencia de sepsis grave.

La mortalidad de los pacientes críticos con bacteriemia es de hasta 3 veces superior en comparación con los que no la desarrollan, y varía en función del origen, el microorganismo causante y tiempo de estancia en UCI (30).

Aproximadamente un 40% de los ingresos en la UCI se deben a infecciones graves adquiridas en la comunidad, y de ellas, un 20% son bacteriémicas (24). La bacteriemias comunitarias y relacionadas con los cuidados sanitarios que ingresan en UCI, lo hacen mayoritariamente como consecuencia de una sepsis grave o *shock* séptico, lo que explica una mortalidad de hasta el 40% (31). La epidemiología de estas bacteriemias no está muy estudiada y por lo tanto no se conoce bien. Por ello, en este trabajo nos hemos planteado estudiar globalmente las características de las bacteriemias en los pacientes ingresados en la UCI, incluyendo los episodios de adquisición comunitaria y los RCS.

2.2.2. Bacteriemias en el paciente con cáncer

Las complicaciones infecciosas son una causa importante y frecuente de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas y/o neoplásicas. El

principal factor responsable de la infección en estos pacientes es la neutropenia y el riesgo de infección viene determinado por la intensidad y la duración de la misma (32). Se calcula que hasta un 20% de los pacientes con una neutropenia < 100 neutrófilos/ul. desarrollarán algún episodio de bacteriemia durante su evolución (33). Otros factores predisponentes son la alteración de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa, la presencia de catéteres vasculares, las alteraciones de la inmunidad humoral (mielomas) y las alteraciones de la inmunidad celular (uso de inmunosupresores).

La bacteriemia representa el 35% de las complicaciones infecciosas en los pacientes hematológicos y es la segunda complicación infecciosa más frecuente, después de la neumonía. En los pacientes con tumores sólidos, ocurre en un 20% y es la tercera complicación en frecuencia después de las neumonías y las infecciones del tracto urinario (34). En un estudio retrospectivo en el que se estudiaron las bacteriemias desarrolladas en pacientes ingresados en el servicio de hematología durante un periodo de 10 años, se observó que la incidencia de la bacteriemia varió según el tipo histológico de la neoplasia. Las leucemias mieloides agudas fueron las que mostraron mayor incidencia (5,8 casos por cada 1000 pacientes- día) mientras que los linfomas fueron las neoplasias con menor incidencia de bacteriemia (0,21 por 1000 pacientes-día) (35).

En estos pacientes, la etiología de las bacteriemias muestra un predominio de las bacterias grampositivas sobre las gramnegativas desde la década de los años 80. Este predominio de los grampositivos, se debe entre otras causas, al uso cada vez más extendido de catéteres vasculares, a la mayor frecuencia de mucositis por pautas de quimioterapia más agresivas y al uso cada vez más generalizado de las quinolonas como profilaxis en los pacientes neutropénicos (36). No obstante, en los últimos años, varios estudios han observado un incremento de los bacilos gramnegativos, sugiriendo la posibilidad de un nuevo cambio epidemiológico (37, 38).

El pronóstico de la bacteriemia es muy variable en estos pacientes. En la última década numerosos estudios han intentado estratificar el riesgo asociado con un pronóstico desfavorable, con el fin de identificar a pacientes que pudieran beneficiarse de nuevas alternativas de tratamiento, entre las que se incluirían el tratamiento ambulatorio. La “Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (39) ha desarrollado una escala numérica que permite predecir el pronóstico de las complicaciones secundarias al proceso infeccioso e identificar a pacientes con bajo riesgo de muerte. En el momento actual, la mayoría de los autores consideran que solo se deben considerar candidatos a tratamiento ambulatorio, los pacientes estables, con tumores sólidos, con síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y con una duración prevista de neutropenia inferior a 7 días (40).

2.3. BACTERIEMIAS SEGÚN EL FOCO DE ORIGEN

La identificación del foco de origen de la bacteriemia es esencial puesto que permite sospechar la etiología y puede influir decisivamente en el manejo terapéutico del paciente y en el pronóstico de la bacteriemia.

Tradicionalmente, atendiendo al origen, las bacteriemias se clasifican en bacteriemias primarias o de origen desconocido y bacteriemias secundarias. Se habla de bacteriemia primaria cuando no hay evidencia clínica de ningún foco de infección y de bacteriemia secundaria cuando se desarrolla a partir de una infección localizada y documentada microbiológicamente con el aislamiento del mismo microorganismo que en los hemocultivos (41).

Según los datos de un estudio comparativo realizado en nuestro país, la bacteriemia primaria ocurría más frecuentemente en varones, en presencia de cirrosis y otras enfermedades crónicas de mal pronóstico y la mortalidad era mayor que la de las bacteriemias secundarias aunque no resultó ser un factor de riesgo independiente (42).

En el estudio de Vallés, el origen desconocido, sí fue un factor de peor pronóstico de las bacteriemias de los pacientes ingresados en la UCI (31).

En cuanto a las bacteriemias secundarias, las características clínicas, la etiología y el pronóstico, varían en función del origen. El origen abdominal y el respiratorio son los que se relacionan con peor pronóstico mientras que el origen urinario es el relacionado con menor mortalidad (31). La infección urinaria, en las bacteriemias comunitarias y la infección del catéter, en las bacteriemias nosocomiales son los orígenes más frecuentes (3). Por ello, ambas han sido objeto de especial interés en este trabajo.

2.3.1. Bacteriemias de origen urinario

La infección del tracto urinario (ITU) es el origen más frecuente de la BAC en la comunidad y los bacilos gramnegativos, especialmente *Escherichia coli*, representan la etiología principal.

Dos aspectos de las bacteriemias urinarias centran el interés de los trabajos en los últimos años. Por una parte, la controversia sobre la utilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de la pielonefritis aguda. Mientras algunos autores consideran que no deberían ser utilizados de forma rutinaria ya que la información que aportan influye poco en el manejo terapéutico de los pacientes (43-45) otros, consideran que en casos individuales pueden proporcionar datos de relevancia para la adecuación del tratamiento antibiótico (46, 47). La segunda cuestión se refiere a la alta tasa de resistencia antimicrobiana observada en los uropatógenos, siendo lo más preocupante la aparición en los últimos años de cepas de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que ha obligado a revisar las pautas del tratamiento empírico de estas infecciones.

Este trabajo no nos permite evaluar la utilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de la ITU, por ello nos hemos limitado a describir epidemiológicamente las bacteriemias urinarias en nuestro centro, centrándonos en analizar las tasas de resistencia

antimicrobiana de los uropatógenos más frecuentes y la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE.

2.3.2. Bacteriemias relacionadas con el catéter

La infección del catéter representa el origen más frecuente de las bacteriemias intrahospitalarias. Las bacterias grampositivas son las responsables de la mayoría de los casos, siendo los ECN, con *Staphylococcus epidermidis* a la cabeza, los más frecuentemente implicados (3).

Aunque no parecen tener demasiado impacto en la mortalidad, su importancia radica en que producen una prolongación de la estancia hospitalaria, y por lo tanto suponen un importante impacto económico (18).

El laboratorio de microbiología tiene un papel fundamental en el diagnóstico de la BRC ya que se necesita la utilización de técnicas microbiológicas para tener un diagnóstico de certeza. Además del cultivo semicuantitativo de la punta mediante la técnica de Maki (Figura 1), actualmente existen métodos conservadores que permiten el diagnóstico de la BRC sin necesidad de retirar el catéter. El más sencillo, medir las diferencias en el tiempo de crecimiento entre hemocultivos tomados simultáneamente por las luces del catéter y la sangre periférica (método denominado “diferencial de tiempo”).

2.4. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ETIOLOGÍA

La etiología de la bacteriemia ha sufrido variaciones a lo largo del tiempo. En la era pre-antibiótica los principales agentes etiológicos eran los microorganismos grampositivos. Posteriormente, en los años 70 hubo un predominio de los gramnegativos y desde finales de los 80, las bacterias grampositivas predominan de nuevo. Este hecho se pone de manifiesto en la cohorte de Rodríguez-Créixems, et al.(9), en la que se observa un incremento progresivo en la proporción de bacteriemias

causadas por todos los grupos de microorganismos grampositivos desde finales de los 80 y durante toda la década de los años 90 (Figura 2).

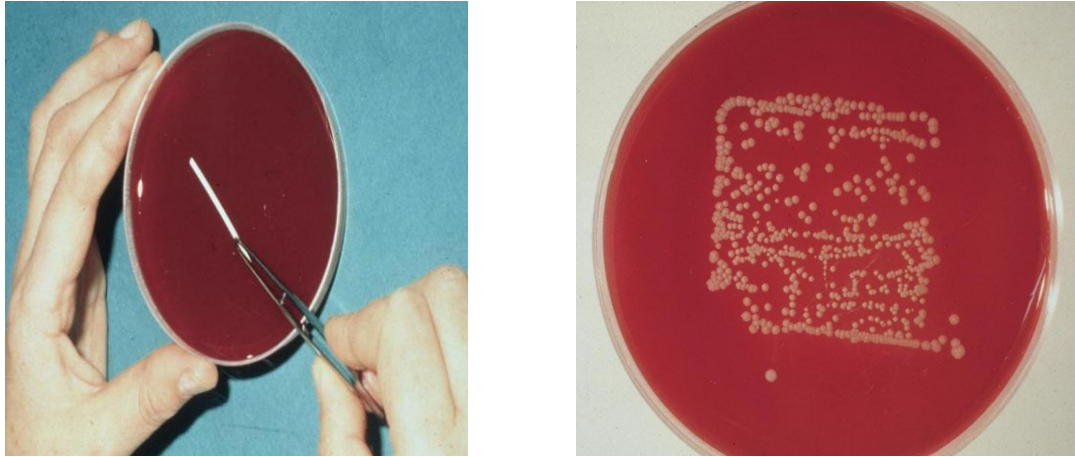


Figura 1. Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (Técnica de Maki)

2.4.1. Bacteriemia por microorganismos grampositivos

Los microorganismos grampositivos representan en la actualidad la causa más frecuente de bacteriemia en muchos centros (48-50). Varios factores parecen estar relacionados con este resurgimiento de los grampositivos que tuvo lugar a finales de los 80. Por un lado el aumento en el uso de los catéteres intravasculares y las manipulaciones instrumentales y por otro, el aumento en la población neutropénica, que se asoció al uso de profilaxis antibiótica con quinolonas y la aparición de mucositis inducida por la quimioterapia en estos pacientes (51-55).

Entre los grampositivos, destacan como agentes etiológicos de bacteriemia, por su frecuencia y su relevancia clínica, *S. aureus*, ECN, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus pneumoniae*.

S. aureus ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia, como agente etiológico de las BN y el segundo lugar en frecuencia, de las BAC de nuestro país (14). La bacteriemia por *S. aureus* se asocia a una elevada mortalidad (20%-30%) y una alta frecuencia de

complicaciones serias entre las que se encuentran la endocarditis y otras infecciones metastásicas (4, 56). Los factores predictores del desarrollo de complicaciones y mortalidad que se han descrito son la adquisición comunitaria, la persistencia de la fiebre más de 72 horas tras el primer hemocultivo positivo, la bacteriemia persistente y un tiempo de crecimiento de los hemocultivos inferior a 12 horas (4, 57)

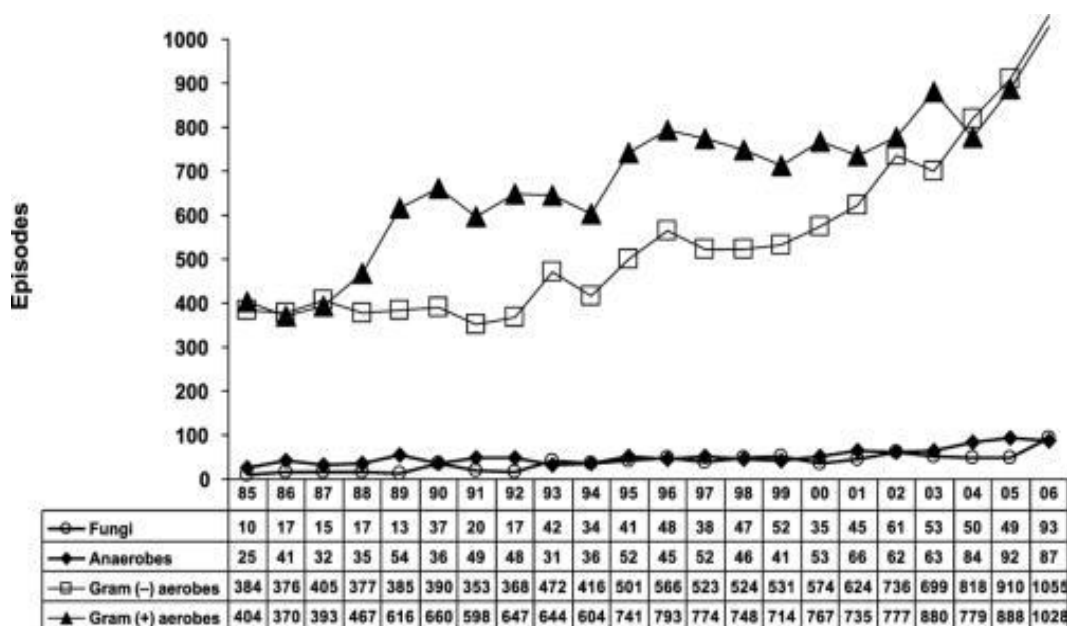


Figura 2. Evolución de la etiología de la bacteriemia de 1985-2006
(Rodríguez-Créixems 2008)

Los ECN son los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos, aunque se estima que sólo un 4 a 12% son responsables de bacteriemia verdadera (58). A pesar de ello, se consideran responsables de alrededor del 21-30% de las bacteriemias y son los agentes etiológicos más frecuentes de bacteriemia nosocomial (7, 13).

Alrededor de un 5-6% de las bacteriemias en nuestro país, están causadas por *Enterococcus* spp. (59, 60). Tradicionalmente *Enterococcus faecalis* era la especie más frecuentemente aislada, sin embargo en los últimos años estamos asistiendo a un

aumento en la incidencia de bacteriemias intrahospitalarias por *Enterococcus faecium* (60). En general, este microorganismo causa bacteriemia en pacientes con enfermedades de base graves, que están hospitalizados de forma prolongada y sometidos a presión antibiótica (59).

S. pneumoniae es una causa frecuente de infecciones comunitarias serias (neumonía y meningitis) que con frecuencia se acompañan de bacteriemia, en el caso de la neumonía hasta en el 20% de los casos (61). En pacientes con determinados factores de riesgo como, la asplenia, la infección por el VIH, la hipogammaglobulinemia, el alcoholismo y síndrome nefrótico, es frecuente también la bacteriemia primaria por este patógeno (62).

2.4.2. Bacteriemia por microorganismos gramnegativos

En los últimos años, se han publicado varios estudios en los que se muestra que la frecuencia de bacteriemias por bacilos gramnegativos está aumentando de nuevo. Albrecht et al. (63) describen como, la proporción de bacteriemias intrahospitalarias por gramnegativos en un Hospital terciario de Estados Unidos aumentó de 15,9% en 1999 a 24,1% en 2003 ($P < 0,001$), pasando a ser la segunda causa más frecuente de BN. También el estudio de Rodríguez-Créixems (9), en nuestro país, describe un incremento de las bacteriemias por gramnegativos de 7,8 episodios/1.000 ingresos en 1985 a 10,61 episodios/1.000 ingresos en 2006. En algunos centros, este incremento ha hecho que estos microorganismos predominen sobre los grampositivos incluso en las BN (64, 65). Este hecho se ha atribuido al aumento progresivo de la edad de los pacientes (66).

Prácticamente el 68% de las BAC y el 64% de las B-RCS están causadas por bacilos gramnegativos (3, 9, 63). Los bacilos gramnegativos más frecuentes como causa de bacteriemia son las enterobacterias y en particular *E. coli* y *Klebsiella* spp. Además de las enterobacterias, los bacilos gramnegativos no fermentadores también representan una causa importante de bacteriemia. Entre éstos, las dos especies más relevantes

clínicamente son *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Ambos son patógenos preferentemente nosocomiales y con mucha frecuencia multirresistentes. *P. aeruginosa* también puede causar BAC en pacientes con factores de riesgo como la neutropenia, las neoplasias en tratamiento quimioterápico y en pacientes con patología pulmonar como la fibrosis quística y las bronquiectasias (67). La incidencia de bacteriemia por *A. baumannii* es muy variable, entre el 1.5% al 8%, según el tipo de institución (68, 69). Causa bacteriemias en pacientes con comorbilidad significativa, estancias hospitalarias prolongadas, sometidos a procedimientos invasivos y que han recibido con frecuencia antibioterapia previa (70). Además, este microorganismo es capaz de colonizar cualquier superficie durante largos periodos de tiempo, dando lugar con frecuencia a brotes epidémicos (68).

2.4.3. Bacteriemia por anaerobios

Los anaerobios representan entre el 0,5-13% de los hemocultivos positivos y causan alrededor de 5-10 casos de bacteriemia por cada 1.000 ingresos (71). La infección abdominal y la ginecológica son los orígenes más frecuentes de estas bacteriemias y *Bacteroides* grupo *fragilis* y *Clostridium* spp. son los anaerobios más frecuentes (72).

Durante la década de los años 90, la baja prevalencia de la bacteriemia por anaerobios y su escasa relevancia clínica, hizo que se cuestionara el uso rutinario del vial anaerobio en la obtención de los hemocultivos, recomendándose sólo en los casos en los que se sospechara la infección por anaerobios (73, 74). En la actualidad, los datos publicados hasta el momento son contradictorios. Por un lado, en un trabajo reciente publicado por la Clínica Mayo, se describe un importante incremento en la incidencia de bacteriemia por anaerobios, de 53 casos/año en el periodo 1993-1099 a 91 casos/año (2001-2006). En este mismo trabajo también se observó que hasta un 38% de estas bacteriemias tenían un origen distinto al habitualmente sospechado, siendo por lo tanto no tan fácilmente predecibles como en periodos anteriores (75). Por el contrario, estos hallazgos no coinciden con los observados en otros centros, en los que

en periodos de tiempo similares (2000-2006) la incidencia de bacteriemia por anaerobios se ha mantenido estable o incluso ha disminuido (76, 77). Por ello, el debate sobre el uso rutinario del vial anaerobio es una cuestión aún no resuelta.

En vista de los resultados tan discrepantes en cuanto a las variaciones en la incidencia de bacteriemias por anaerobios, nos planteamos estudiar cual era la situación en nuestro hospital. Además, como parece ser que el uso del vial anaerobio de los hemocultivos es una cuestión que no está del todo resuelta, también nos planteamos como objetivo analizar su utilidad en la recuperación de microorganismos y en la detección de bacteriemias. Dar respuesta a estas 2 cuestiones, nos ayudará a decidir sobre el uso sistemático de dicho vial en nuestro centro.

2.4.4. Bacteriemia por levaduras

La incidencia de la candidemia en España, oscila entre 0,2-10/1.000 ingresos (78). La candidemia afecta a pacientes ingresados en áreas de cuidados intensivos, pacientes con neoplasias hematológicas y a otros pacientes inmunodeprimidos como son los infectados por el VIH y los receptores de trasplantes (79). Durante los últimos años, se ha observado un aumento en la frecuencia de candidemias causadas por especies diferentes a *Candida albicans* (9, 78)

2.4.5. Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana es un problema clínico, epidemiológico y de salud pública en todo el mundo que ha dificultado enormemente el tratamiento de las infecciones causadas, tanto por los microorganismos grampositivos como por los gramnegativos. De importante repercusión clínica es la resistencia a la metilina de *S. aureus* y de los ECN, la resistencia de los enterococos a los glucopéptidos y la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina. Entre las bacterias gramnegativas destacan, las enterobacterias productoras de BLEE y la resistencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* a las carbapenemas. Cada vez es más frecuente que estos

microorganismos presenten resistencia a 3 o más grupos de antimicrobianos no relacionados, hablándose entonces de “bacterias multirresistentes”, calificativo que también incluye a bacterias con resistencia intrínseca a múltiples antibióticos como *Stenotrophomonas maltophilia* (80).

Hasta hace poco los microorganismos multirresistentes sólo se aislaban en las infecciones nosocomiales. Sin embargo, en los últimos años la epidemiología de la resistencia antimicrobiana ha cambiado y cada vez es más frecuente el aislamiento de microorganismos multirresistentes en el ámbito extrahospitalario. En la mayoría de los casos, afecta a pacientes que habían tenido contacto previo con la asistencia sanitaria (80), aunque también se ha descrito la emergencia de patógenos multirresistentes en pacientes sin ninguna relación con la asistencia sanitaria. Este es el caso de las cepas de “*S. aureus* resistente a la meticilina estrictamente comunitario” (SARM-AC) y de *E. coli* productor de BLEE (81, 82).

En la actualidad, la prevalencia global de SARM en España está en torno al 30% (83). La bacteriemia por SARM es un problema especialmente importante que se ha complicado en los últimos años con nuevas circunstancias preocupantes. Por un lado la aparición de cepas con sensibilidad intermedia y/o heterorresistencia a los glucopéptidos (84, 85). Por otro, la diseminación de cepas de SARM en el medio extrahospitalario. La mayoría de los casos de bacteriemia por SARM de presentación comunitaria, han ocurrido en pacientes que tenían relación con los cuidados sanitarios (86). Sin embargo, también se ha descrito en nuestro país el aislamiento de cepas de SARM-AC. Broseta, et al. (87) detectaron 7 pacientes pediátricos con infecciones (1 caso de piomiositis bacteriémica) causadas por cepas de SARM-AC. Cercenado, et al. (88) también han comunicado 13 casos de infecciones (1 caso de bacteriemia) en las que se aislaron cepas de SARM-AC.

Las enterobacterias productoras de BLEE están diseminándose de forma alarmante en casi todos los países (89). Estas enzimas se han descrito en muchas especies de

enterobacterias, en particular en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los primeros casos descritos de bacteriemia por enterobacterias con BLEE, estaban causados por *K. pneumoniae* productor de BLEE de los tipos TEM y SHV, eran de adquisición nosocomial y frecuentemente ocurrían en forma de brotes epidémicos en las UCIs (90). Desde los años 90, en que comienzan a aparecer cepas de *E. coli* productor de BLEE, particularmente del tipo CTX-M, estas cepas se han comenzado aislar de forma cada vez más frecuente (90, 91). La bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE se caracteriza porque ocurre con frecuencia en pacientes no hospitalizados, suele tener su origen en la infección del tracto urinario y se asocia con mucha frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado (92).

En *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, la presencia frecuente de multirresistencia genera importantes problemas terapéuticos. La resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* a múltiples antibióticos, ocasiona con frecuencia tratamiento empíricos inadecuados que se han relacionado, en algunos estudios, con un peor pronóstico de las bacteriemias (67, 93). El mayor problema terapéutico en esta especie es la resistencia a carbapenemas, que en nuestro país está en torno al 14% (94). La resistencia a los antibióticos de *A. baumannii*, es muy variable entre los distintos hospitales, pero en general muestra una alta tasa de resistencia a betalactámicos (65,2% a ceftazidima), quinolonas (87%), aminoglucósidos (80%) y carbapenemas (41%) (94).

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BACTERIEMIAS

3.1. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA BACTERIEMIA. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

La bacteriemia no tiene un cuadro clínico específico. Habitualmente se presenta con manifestaciones sistémicas como la fiebre y los escalofríos, a las que en ocasiones, se añaden síntomas y signos derivados del foco de origen y/ o de las metástasis sépticas.

Esta falta de especificidad ha motivado el desarrollo de modelos clínicos predictores de bacteriemia (95, 96). Algunas de las variables clínicas descritas como predictoras de bacteriemia son, el foco urinario, la temperatura igual o mayor de 38 °C, la neutrofilia y la velocidad de sedimentación globular igual o mayor de 70. También se han evaluado variables analíticas, como la procalcitonina, aunque su utilidad no se ha llegado demostrar completamente (97). Recientemente, se ha estudiado la capacidad de predicción de bacteriemia de un programa informático (TREAT system) que además sería capaz de predecir la probabilidad de ésta estuviera causada por determinados patógenos (98).

En la actualidad se recomienda clasificar la gravedad clínica del paciente con sospecha de bacteriemia en sepsis, sepsis grave y shock séptico. La invasión de las bacterias al torrente sanguíneo puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica (RIS) que es lo que conoce como “sepsis”. El documento de consenso de 1992 (99) definió el síndrome de RIS (SRIS) como la presencia de al menos dos de los siguientes; temperatura > 38°C o < 36°C; frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, taquipnea y leucocitosis o leucopenia (Tabla 1).

También se definió la sepsis grave como el SRIS asociado a la disfunción de algún órgano, signos de hipoperfusión o hipotensión y el shock séptico como la sepsis con hipotensión que persiste a pesar de la reposición de volumen y precisa de drogas vasoactivas. Posteriormente se ha publicado otro nuevo documento de consenso en el que se actualizan estas definiciones (100) (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Variables generales
<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura > 38°C o < 36°C - Taquicardia (> 90 latidos por minuto) - Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto) o hiperventilación (PaCO₂ < 30 mm Hg) - Alteración del estado mental - Edemas o balance hídrico positivo (> 20 Kg/Ml en 24 horas) - Hiperglucemia (glucemia > 120 mg/l en ausencia de diabetes mellitus)
Variables Inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis (> 12.000 mm³) - Leucopenia (< 4000 mm³) - Número de leucocitos normal 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 mm Hg, TA media < 70 mm Hg o descenso > 40 mm Hg en adultos) - Saturación de oxígeno mixta venosa > 70% - Índice cardíaco > 3,5 l/m/mm²
Variables de disfunción de órgano
<ul style="list-style-type: none"> - Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO < 300) - Oligoanuria aguda (diuresis < 0,5ml/Kg por hora) - Aumento de creatinina > 0,5 mg/dl - Alteración de la coagulación INR > 1,5 - Trombopenia (< 100.000) - Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dl)
Variables de hipoperfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperlactatemia (> 1mmo/L) - Llenado capilar disminuido

Diversos estudios han demostrado que la progresión a sepsis grave y shock séptico como consecuencia de una bacteriemia es mayor en los pacientes críticos, puede variar en función del origen de la bacteriemia y de los microorganismos causantes y además va asociada a un aumento de la mortalidad (26, 29). Según estos mismos estudios, las bacteriemias secundarias a neumonías, infecciones abdominales y urinarias son las que se relacionan con mayor incidencia de sepsis severa.

Tabla 2. Criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico

Sepsis
SIRS debida a infección documentada o sospechada
Sepsis grave
Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con la hipoperfusión tisular:
- Acidosis metabólica
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ o $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
- Oligoanuria ($< 0,003 \text{ L/h}$ durante 3 h o $< 0,7 \text{ L/h}$ durante 24 horas)
- Coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50% o $< 100.000 \text{ mm}^3$)
- Encefalopatía (< 14 en la escala Glasgow)
Shock séptico
Hipotensión que persiste al menos 1 hora a pesar de la reposición de fluidos en presencia de signos de hipoperfusión o disfunción de órganos

3.2. CLÍNICA DE LA BACTERIEMIA COMPLICADA

Un porcentaje de pacientes con bacteriemia presentan algún tipo de complicación. Aunque se desconoce el tiempo que debe transcurrir desde el inicio del tratamiento hasta la mejoría del paciente, en general se acepta que los pacientes deben mejorar en las primeras 48 a 72 horas. Por ello, la persistencia de la fiebre o la reaparición de la misma después de 72 horas tras el inicio del tratamiento deben alertar de la presencia de alguna complicación.

Además de las complicaciones agudas sistémicas que pueden ocurrir durante las primeras 48 horas (shock séptico), pueden tener lugar complicaciones localizadas a distancia (metástasis sépticas). La endocarditis infecciosa es la complicación más importante, pero en general éstas pueden afectar a cualquier órgano, siendo las más frecuentes la tromboflebitis séptica, la artritis séptica, la osteomielitis, y con menos frecuencia puede causar abscesos esplénicos y hasta meningitis.

S. aureus es el microorganismo que con más frecuencia se ha relacionado con el desarrollo de bacteriemia complicada. Hasta un tercio de los pacientes con bacteriemia

por *S. aureus* desarrolla alguna complicación (101). Sin embargo, prácticamente cualquier microorganismo puede ser causa de bacteriemia complicada. De hecho se han descrito múltiples casos de endocarditis como complicación de bacteriemias por microorganismos “inusuales” como *Capnocytophaga* spp., *Moraxella* spp.etc (102, 103).

3.3. PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA

La bacteriemia comporta una elevada mortalidad. La mortalidad cruda oscila entre un 16-40% dependiendo de la población analizada y el tipo de bacteriemia (104). La mortalidad atribuible a la propia bacteriemia, es ligeramente inferior y varía sobre todo en función del origen de la bacteriemia y la etiología.

La mortalidad cruda es mayor en los episodios de BN, sin embargo esta adquisición no siempre aparece en todas las series como un factor de riesgo independiente de mortalidad (20, 48, 64, 105, 106). Las B-RCS, aunque menos estudiadas, también parecen mostrar una mortalidad mayor que las BAC (20, 22). En el trabajo de Vallés et al. (105), la mortalidad de los pacientes con B-RCS (27,5%) fue significativamente mayor a la observada en las BAC (10,4%) y esta adquisición aparecía como un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR=2,4; IC: 1.5-3,7; P< 0,001).

En los pacientes ingresados en la UCI, la mortalidad cruda por bacteriemia puede alcanzar el 40%, cifra muy superior a la de los pacientes ingresados en otras unidades de hospitalización (31). Cuando se trata de bacteriemias adquiridas en estas unidades, la mortalidad llega a ser hasta tres veces superior a la del resto de pacientes, aunque con variaciones en función de los microorganismos y el origen de la misma (30).

Múltiples estudios prospectivos han tratado de identificar los factores relacionados con el pronóstico adverso de la bacteriemia. En casi todos ellos hay una serie de variables que tienden a presentarse casi de forma constante y que hacen referencia a las características de los pacientes.

Tanto la edad como el estado general del paciente influyen en el pronóstico de la bacteriemia. La mortalidad por bacteriemia en los ancianos suele ser mayor a la mostrada en pacientes jóvenes, aunque no todos los estudios logran demostrar que la edad sea un factor de riesgo independiente de mortalidad (107, 108). Parece lógico pensar que la presencia de comorbilidad influye en el pronóstico de la bacteriemia ya que, la respuesta del paciente ante una bacteriemia dependerá en última instancia de la reserva orgánica con la que éste cuenta. Los pacientes con cáncer, con neutropenia y los trasplantados, son poblaciones con mayor incidencia de bacteriemia y en las que ésta se asocia a una alta mortalidad (3). En la cohorte de Velasco et al. (109) padecer un cáncer no controlado y la presencia de neutropenia fueron factores predictivos de mortalidad. En otro estudio, la neutropenia en los pacientes trasplantados de médula se asoció a una mayor mortalidad y además varió, en función del agente etiológico, desde el 40% en las bacteriemias por *P. aeruginosa* hasta solo el 8% en las bacteriemias por ECN (110). La hepatopatía crónica y la insuficiencia renal crónica han sido otras enfermedades subyacentes que han sido señaladas por algún estudio como factores predictores de mortalidad (111, 112).

La probabilidad de muerte de un paciente por las enfermedades subyacentes que padece puede medirse con distintos índices pronósticos. Los más utilizados son la clasificación de McCabe y Jackson (113) y el índice de Charlson (114).

La gravedad clínica del paciente en el momento de presentación de la bacteriemia es considerada casi de forma constante en todos los estudios como otro factor predictor de mortalidad por bacteriemia. El desarrollo de shock séptico, el fallo multiorgánico y el fallo respiratorio se han descrito como factores de mal pronóstico en los pacientes con bacteriemia (31, 115, 116). La valoración de la gravedad del paciente se realiza mediante el uso de “índices de valoración de gravedad” o “scores de gravedad”. El APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), el SOFA (*Sepsis Related Organ Failure*) y el índice de Pitt son algunos de los más utilizados. Rhee et al. (117) han comparado la eficacia del índice de Pitt, del Charlson y del APACHE II

como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes críticos, observando que los tres índices se relacionaban de forma independiente con la mortalidad, aunque el índice de Pitt fue el más sensible y específico. En los estudios en los que se han utilizado, una puntuación alta en estos *scores* de gravedad aparece siempre como un factor predictor de mortalidad (31, 116).

La influencia de diversos factores microbiológicos en el pronóstico de la bacteriemia también ha sido objeto de estudio. Tanto el origen como la etiología de la bacteriemia se han relacionado con un pronóstico adverso. Las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior y a infecciones abdominales son las que se han asociado con un peor pronóstico, mientras que la bacteriemia de foco urinario y la relacionada con el catéter suelen tener escasa mortalidad (26, 31, 118).

Los microorganismos que se han relacionado con un peor pronóstico son: los anaerobios, *Candida* spp. *P. aeruginosa* y SARM. Por el contrario, los ECN aparecen en la mayoría de los trabajos como microorganismos asociados a una baja mortalidad por bacteriemia (30, 48).

Todos los factores predictores de mortalidad que han sido revisados previamente tienen en común que no son modificables, ya que dependen del huésped. Por el contrario, hay otros factores claramente modificables, especialmente la administración precoz de antibióticos adecuados, el tratamiento del foco de infección de origen y el tratamiento de soporte hemodinámico (104). El retraso en el comienzo de un tratamiento antibiótico adecuado se ha asociado con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección. A pesar de que muchos estudios han demostrado esta afirmación (31, 119-121) en la actualidad, existe cierta controversia porque hay otros estudios que no han encontrado relación entre el tratamiento inadecuado y la mortalidad (122-124). Es posible que la influencia del tratamiento inadecuado no sea igual en todos los casos y que haya variaciones en función del las

características de los pacientes, del cuadro clínico e incluso de los microorganismos implicados (115, 125).

4. DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA

4.1. HEMOCULTIVOS: IMPORTANCIA E INTERPRETACIÓN

La detección de la bacteriemia, mediante la práctica del hemocultivo, constituye una de las prioridades del laboratorio de microbiología. Su importancia radica en que permite establecer el diagnóstico etiológico de la bacteriemia, la identificación del microorganismo causal y el estudio de su sensibilidad a los antimicrobianos. Todo ello con la ventaja añadida de que no es una técnica costosa y su obtención no conlleva ningún riesgo para el paciente.

Los microorganismos aislados en la sangre no siempre son los responsables del cuadro clínico del paciente, sino que pueden proceder de la contaminación de los hemocultivos. Por ello, un hemocultivo positivo no siempre representa una verdadera bacteriemia y la interpretación clínica es imprescindible para evitar tratamientos innecesarios.

No existen criterios universales que permitan diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación. Sin embargo, hay estudios clínicos y revisiones sobre el tema (58, 126, 127) que han aportado guías para ayudar al microbiólogo a interpretar el significado clínico de los hemocultivos positivos.

Entre los datos que pueden ayudar a diferenciar los posibles microorganismos contaminantes, uno de los más útiles es la identidad del propio microorganismo. Microorganismos como, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, y otras enterobacterias, *P. aeruginosa* y las levaduras, representan casi siempre bacteriemias verdaderas (58, 126). Por el

contrario, los microorganismos propios de la microbiota de la piel (ECN, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp. y *Bacillus* spp) casi siempre representan contaminaciones (126). No obstante, hay que tener en cuenta que en ocasiones, estos microorganismos posibles contaminantes, también pueden producir bacteriemia verdadera (127).

El número de tomas y de viales de hemocultivos en los que se aísla un microorganismo, puede también ayudar a diferenciar entre una bacteriemia verdadera y una posible contaminación. Cuanto mayor sea el número de hemocultivos positivos mayor es la probabilidad de que represente una bacteriemia verdadera (127). Sin embargo, la aplicación de técnicas de biología molecular ha permitido conocer que los aislados en las distintas tomas de hemocultivos, incluso siendo de la misma especie, no siempre representan el mismo microorganismo (128). A pesar de este hallazgo, y ante la imposibilidad de utilizar de manera rutinaria este tipo de tecnología, en el laboratorio se utiliza el patrón de sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en los diferentes viales para determinar su identidad. El estudio por Khatib et al. (129) con aislados procedentes de bacteriemias verdaderas, demostró que tener el mismo antibiotipo predice la identidad de los aislados con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 87%.

El tiempo de crecimiento de los microorganismos también se ha evaluado como un dato para interpretar el significado de los hemocultivos positivos. En las bacteriemias por ECN el trabajo de Kassis et al. (130), demostró que un tiempo de crecimiento inferior a 16 horas se correlacionaba con recuentos bacterianos altos y una sospecha clínica compatible con sepsis, por lo que orientaría a una bacteriemia verdadera. Por el contrario, tiempos de crecimiento superiores a 20 horas se correlacionaron con recuentos bajos de colonias (< de 10ufc/ml) e indicarían una posible contaminación.

4.2. PARÁMETROS ÓPTIMOS EN LA OBTENCIÓN DE HEMOCULTIVOS

Las indicaciones de obtención de hemocultivos no se encuentran estandarizadas. Los signos clínicos que con más frecuencia se relacionan con la obtención de hemocultivos son, la fiebre, el estado confusional en los ancianos, el deterioro multiorgánico, la leucocitosis o granulocitopenia, y la hipotensión (131).

La muestra de sangre para hemocultivo debe extraerse siempre que sea posible de una vena periférica, la extracción a través de catéteres intravenosos o intaarteriales, no se recomienda salvo en los casos de sospecha de BRC (132).

La asepsia de la piel es el parámetro más importante para evitar la contaminación de los hemocultivos. Una buena asepsia requiere la limpieza de la zona con alcohol isopropílico o etílico y tras ello la aplicación de una solución antiséptica (Figura 3). Múltiples estudios han evaluado distintas soluciones antisépticas con el fin de encontrar la mejor para reducir la tasa de falsos positivos. Malanai et al. (133), en una revisión reciente sobre este tema concluye que no hay evidencia clínica que sugiera que unas sean mejores que otras. A pesar de ello, en algunos trabajos se ha evidenciado un posible beneficio con el uso de las soluciones antisépticas alcohólicas (134, 135).



Figura 3. Asepsia en la toma de hemocultivos

Los factores que más influyen en la sensibilidad de los hemocultivos son múltiples, entre ellos destacan: el número de tomas, el intervalo de tiempo entre las extracciones, el volumen de sangre y el tiempo de incubación. Cada uno de estos parámetros se ha revisado en los últimos años con el objetivo de conocer si lo establecido como óptimo para los sistemas manuales de hemocultivos, sigue siendo válido en la actualidad con el uso de los sistemas automatizados.

4.2.1. Número de tomas e intervalo de tiempo entre las tomas de hemocultivos

Tradicionalmente, el número de extracciones considerado como óptimo para la detección de un episodio de bacteriemia ha sido de 2 a 3 hemocultivos. Esta recomendación está basada en el trabajo de Washington de 1975 en el que el 80% de las bacteriemias se detectaba con la primera toma de hemocultivo, el 88% con la segunda y el 99% de las mismas con la tercera toma (136).

Varios trabajos recientes han revisado este parámetro utilizando los nuevos sistemas de hemocultivos automatizados. En el estudio de Cockerill et al. (137), 2 tomas de hemocultivos detectaba solo el 80% de las bacteriemias, 3 tomas detectaba el 96% de los episodios y se requirieron 4 tomas para detectar el 100% de los episodios. Resultados similares fueron obtenidos por Lee et al. (138) en un estudio en el que, de 629 bacteriemias monomicrobianas, sólo la cuarta toma de hemocultivos logró detectar el 99,8% de los episodios. Ambos estudios concluyen que los sistemas automatizados requieren más de 3 tomas para alcanzar el 99% de sensibilidad. Las razones que proponen para explicar este hecho son, por un lado la menor capacidad de los nuevos sistemas para detectar bacteriemias con baja carga bacteriana y, por otro, la mayor frecuencia de bacteriemias con baja carga bacteriana como consecuencia del uso de antibióticos más efectivos. Sin embargo, ambos trabajos han sido cuestionados metodológicamente ya que no tuvieron en cuenta otros factores que pudieran estar afectando a la sensibilidad de los hemocultivos (volumen de sangre inoculada, uso previo de antibióticos, etc.) (139). Por ello y hasta que estudios prospectivos no

demuestren lo contrario, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) a través de sus protocolos microbiológicos considera que el número de extracciones óptimo para la detección de una bacteriemia es de 2 a 3 (1).

Tradicionalmente se ha recomendado intervalos de tiempos de 30 a 60 minutos entre las tomas de hemocultivos. Dicha recomendación se había basado en argumentos teóricos que suponían que esto era lo mejor para detectar las bacteriemias transitorias. En la actualidad, no se recomiendan extracciones separadas por periodos de tiempo concretos. El estudio de Li et al. (140), ha demostrado que los resultados que se obtienen cuando los hemocultivos se extraen simultáneamente, son similares a los obtenidos cuando se extraen separados por periodos de tiempo arbitrarios durante 24 horas.

4.2.2. Volumen de sangre

El volumen de sangre cultivada es la variable que más influye en la detección de la bacteriemia. La relación directa entre el volumen de sangre cultivada y la recuperación de microorganismos es un hecho que ha sido demostrado tanto con los sistemas manuales de hemocultivos como con los actuales sistemas automatizados (140-143). Algunos trabajos, han llegado incluso a demostrar que por cada ml. adicional de sangre cultivada se incrementa la recuperación de microorganismos entre 2,2% (142), 3,2% (143) y más recientemente 3,5% (144).

Si está claro que cada mililitro de sangre adicional incrementa la detección de microorganismos, la siguiente cuestión a resolver sería determinar el volumen de sangre ideal en cada extracción. Por el momento no hay datos suficientes para establecer con más precisión cuál es ese volumen ideal. La Sociedad Americana de Microbiología recomienda un volumen de 10 - 30 ml por venopunción (145) y la SEIMC recomienda no menos de 10 ml por venopunción (1).

4.2.3. Tiempo de incubación

Un periodo de incubación de 5 días es suficiente para detectar prácticamente el 100% de las bacteriemias con los sistemas actuales de hemocultivos (137, 146, 147). Incluso, algunos trabajos han demostrado que sólo 3 días podrían ser suficientes en la mayoría de los casos (148, 149).

Sin embargo, se ha mantenido la recomendación de prolongar el periodo de incubación ante la sospecha de endocarditis infecciosa, sobre todo cuando se sospecha la implicación de microorganismos exigentes (*Abiotrophia*, *Bartonella*, *Coxiella Burnetti*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Candida* spp, *Histoplasma* y grupo HACEK: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, y *Kingella*).

La incubación prolongada en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa ha sido objeto de revisión recientemente. En el estudio de Barón et al. (150), en el que se utiliza un protocolo de incubación prolongada a petición por el clínico ante la sospecha de endocarditis por microorganismos exigentes, de 215 pacientes en los que se llevaron a cabo hemocultivos de larga incubación, sólo se recuperaron 3 patógenos: 2 aislados de *Mycobacterium avium* complex y 1 de *Legionella* especies. Por el contrario, se aislaron 24 bacterias del grupo HACEK, todas durante los 5 días de incubación rutinaria. En otro estudio multicéntrico llevado a cabo durante 16 meses, no se recuperó ningún microorganismo de los 407 hemocultivos de incubación prolongada realizados. Además, de 15.826 hemocultivos obtenidos solo se recuperaron 16 bacterias del grupo HACEK (0,1%) y la media de tiempo de detección fue de 3,4 días (151).

A la vista de estos datos, con los sistemas actuales de hemocultivos, no parece que sea necesario extender el periodo de incubación a más de 5 días. Además, la bacteriemia por microorganismos exigentes (grupo HACEK) es poco frecuente y estos microorganismos no requerirían de incubación prolongada.

4.3. MÉTODOS Y SISTEMAS DE HEMOCULTIVOS

4.3.1. Métodos manuales de hemocultivos

Los métodos manuales fueron los primeros métodos de hemocultivos. En ellos, la sangre se cultivaba en frascos con medio de cultivo líquido (caldo triptosa soja, el caldo infusión cerebro corazón, tioglicolato, etc.) que se examinaban diariamente buscando signos de crecimiento bacteriano. Estos sistemas se fueron mejorando dando lugar al desarrollo de otros que utilizaban frascos con un medio bifásico como, Septi-Chek y Opticult (Becton-Dickinson Microbiology Systems).

En la actualidad, el único método manual que continúa en uso es el de la lisis-centrifugación. Este método consiste en la inoculación de la sangre en un tubo que contiene un agente lisante (saponina), un agente antiespumante (polipropilenglicol) y anticoagulantes (SPS y EDTA). Tras la lisis de las células sanguíneas, el tubo se centrifuga para separar los microorganismos de los elementos sanguíneos y el sedimento se siembra en distintos medios de cultivo. El único sistema disponible comercialmente es Isolator® (Wampole Laboratories, Cranbury, N.J.). Muchos estudios han demostrado que es un buen sistema manual para la recuperación de bacterias y microorganismos exigentes, sobre todo para la recuperación de levaduras y hongos dimórficos (152-155). Es un sistema caro que además tiene importantes inconvenientes por lo que no suele utilizarse de forma rutinaria. Entre los inconvenientes que presenta destacan, la necesidad de procesar cada muestra individualmente y de forma inmediata tras su obtención, así como la tasa alta de contaminaciones que genera. A pesar de ello, se recomienda su uso para la recuperación de hongos dimórficos y para el diagnóstico de la BRC, ya que permite hacer recuentos del número de colonias presentes en sangre (156, 157).

4.3.2. Sistemas automáticos de hemocultivos

Los sistemas automáticos de hemocultivos se basan en la detección, por diferentes métodos, del CO₂ que se produce en el crecimiento bacteriano.

BACTEC 460 system (Becton Dickinson Microbiology Systems) fue el primer sistema automático comercializado. Utilizaba un procedimiento de lectura radiométrico y utilizaba sustratos marcados con ¹⁴C. El principal inconveniente que tenía era el manejo y la eliminación de los residuos radiactivos. Posteriormente, se desarrollaron sistemas no radiométricos (Bactec NR-660® y NR-730®) que detectaban el CO₂ por espectrometría de infrarrojo. Actualmente, estos sistemas están completamente en desuso y han sido desplazados por los llamados Sistemas automáticos de monitorización continua.

Los sistemas automáticos representan el avance tecnológico más importante que se ha producido en los últimos 20 años en los hemocultivos. Las características principales y comunes a todos ellos son; en primer lugar, todos llevan a cabo una monitorización de la presencia de crecimiento microbiano de los viales de forma casi continua, cada 10 minutos. En segundo lugar, los datos de cada lectura se transmiten a un ordenador donde se almacenan y se analizan según algoritmos que determinan cuándo se produce crecimiento bacteriano. Finalmente, estos sistemas incorporan además del sistema de detección, un incubador y un mecanismo de agitación continua de los frascos. Para todo ello los sistemas utilizan instrumentos que funcionan como un incubador y un detector (Figura 4).

Existen múltiples sistemas comercializados que han sido descritos ampliamente (158). Las diferencias entre ellos radican en el mecanismo de detección de CO₂, en la capacidad de los frascos, en el tipo de medio de cultivo utilizado, en la frecuencia de las lecturas y en la capacidad máxima de los incubadores. Los detalles de los sistemas comercializados más utilizados se describen en la tabla 3.



Figura 4. Instrumentos de los sistemas automatizados de hemocultivos

BacT/Alert® (bioMerieux, Durham, NC) fue el primer sistema comercial introducido en el mercado en el año 1990. Muchos trabajos comparativos con los sistemas no radiométricos y radiométricos en uso en aquellos momentos, demostraron que era tan eficaz como los anteriores en la detección de bacteriemias y que con este nuevo sistema la incubación de los hemocultivos podía reducirse a 5 día (159, 160, 161). En los últimos años, todo el desarrollo de este sistema ha sido a través de las mejoras en los medios de cultivo utilizados (FAN aerobic, FAN anaerobic y BacT/Alert FA), lo que ha mejorado la detección y la velocidad de crecimiento de todos los microorganismos (162, 163).

BACTEC serie 9000 (Becton Dickinson), fue el segundo sistema de monitorización continúa introducido en el mercado en el año 1992. Su eficacia ha sido demostrada en múltiples trabajos en los que se ha comparado con BacT/Alert y Difco ESP (164-168). Al igual que Bact/Alert, su desarrollo ha estado ligado sobre todo a la formulación de nuevos medios de cultivo (169-172).

ESP® (Difco Laboratories), el último sistema introducido en el mercado en el año 1994, ha sido mejorado y remplazado por VersaTREK (TREK Diagnostic Systems, Cleveland, OH) en el año 2003. A diferencia de los anteriores, el crecimiento bacteriano se detecta por un método manométrico que mide el consumo y/o la producción de gas. Su eficacia se ha evaluado mediante comparación con

BacT/ALERT 3D, en un estudio que ha demostrado que ambos sistemas son comparables de la detección de bacteriemias por bacterias y levaduras (173).

Tabla 3. Características de los sistemas comerciales automáticos de hemocultivos

Sistema y tipos de viales	Detección CO ₂	Medio de cultivo/(ml)	Volumen Sangre (ml)	Anticoagulante
Bactec-9240				
Estándar Aerobio/F	Fluorescencia	SCD/40	5	0,025%/ SPS
Estándar Anaerobio/F		SCD/40	5	0,025%/ SPS
Plus Aerobio/F		SCD/25	10	0,050%/ SPS
Plus Anaerobio/F		SCD/25	10	0,050%/ SPS
PEDS Plus/F		SCD/40	10	0,020%/ SPS
Lytic/10 Anaerobio/F		SCD/40	10	0,035%/ SPS
Myco/ Flytic medium		SCD/40	10	0,035%/ SPS
BacT/Alert				
Estándar aerobio	Colorimétrico	SCD/40	10	0,035%/ SPS
Estándar anaerobio		SCD/40	10	0,035%/ SPS
Pedi-BacT		BHI/20	4	0,020%/ SPS
FAN aerobio		BHI/40	10	0,050%/ SPS
FAN anaerobio		BHI/40	10	0,050%/ SPS
Versa TRECK (ESP)				
REDOX 1 aerobio	Manométrico	SCP/80/40	5	0,006%/ SPS
REDOX 2 anaerobio		PP/80/40	5	0,070%/ TSC

SCD: caldo soja-caseína; BHI: caldo cerebro-corazón; SCP: caldo peptona soja-caseína; PP: proteosa-peptona. SPS: polianetol sulfonato sódico; TSC: citrato trisódico

4.3.3. Nuevos métodos de detección de bacteriemia

Aunque los hemocultivos continúan siendo el método de referencia para el diagnóstico microbiológico de la bacteriemia, el tiempo necesario para la detección de crecimiento y la identificación del microorganismo no suele ser inferior a 48 h. Con el objetivo de acortar este tiempo se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular.

Las técnicas comercializadas hasta el momento son capaces de detectar múltiples bacterias y hongos causantes de sepsis. Algunas como, PNA-FISH (AdvanDx; Woburn, MA), Hyplex BloodScreen (BAG, Lich, Germany) y Prove-it™ Sepsis

(Mobidiag, Helsinki, Finland), se realizan a partir de los viales de hemocultivos positivos. Otras utilizan la sangre del paciente directamente, entre éstas se encuentran SepsiTtest (Molzylm, Bremen, Germany), Vyoo (SIRS-Lab, Jena, Germany) y LightCycler® SeptiFast Test (Roche Molecular Systems).

Desde hace varios años, son muchos los estudios que se están llevando a cabo para evaluar estas técnicas (174-179). LightCycler® SeptiFast Test es una de las más estudiadas. Se trata de una técnica de amplificación de ácidos nucleicos in vitro, que puede detectar ADN de hasta 25 especies distintas de bacterias y hongos (Figura 5). Esta técnica ha mostrado muy buenas sensibilidades en todos los estudios que se han realizado, excepto en los casos de sospecha de endocarditis (180).

Gram-negativos	Gram-positivos	Hongos
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter (cloacae/aerogenes)</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	ECN <i>Streptococcus pneumonie</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parasilopsis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>

Figura 5. Especies de bacterias y hongos detectadas por SeptiFast Test

A pesar de las ventajas de esta tecnología, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos tienen limitaciones importantes que hacen difícil por el momento su implantación en los laboratorios. En primer lugar, la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) no siempre indica presencia de microorganismos viables en la sangre, además la sensibilidad tan alta de estas técnicas hace que la tasa de falsos positivos por contaminaciones sea alta, y sobre todo no aporta información sobre la sensibilidad antimicrobiana (180). Por todo ello, no parece que de momento puedan reemplazar el hemocultivo.

III JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La bacteriemia es un proceso grave y frecuente que conlleva una importante morbimortalidad para el paciente. A pesar de ser un tema que ha sido ampliamente estudiado, el abordaje de su estudio se ha centrado mayoritariamente en aspectos específicos del mismo, siendo escasos los trabajos sobre el fenómeno global. Además, la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados sobre las bacteriemias proceden de grandes hospitales universitarios y apenas existe información sobre este tema en hospitales de pequeño y mediano tamaño como el nuestro.

En la última década se ha introducido una nueva categoría en la adquisición de las bacteriemias, denominada “bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios”, que se ha relacionado con la presencia de microorganismos resistentes causando infecciones fuera del hospital, lo que se asocia con una mayor frecuencia de tratamientos empíricos inadecuados (20). Los escasos estudios que se han realizado desde que estas bacteriemias fueron descritas por primera vez en el 2002 y las diferencias que hay entre los sistemas sanitarios, nos han llevado a estudiar las características de este tipo de bacteriemias para conocer la utilidad de esta nueva clasificación en nuestro medio.

La relevancia clínica de la bacteriemia está en relación a la alta mortalidad que condiciona a pesar de los avances terapéuticos alcanzados. La mayoría de los estudios que analizan la mortalidad de las bacteriemias se han realizado en pacientes críticos o en bacteriemias causadas por microorganismos concretos. En cambio, los trabajos que analizan el pronóstico de las bacteriemias en general son escasos a pesar de la importancia de los mismos.

La identificación precisa de los microorganismos causales y la identificación de la puerta de entrada son cruciales para el manejo óptimo los pacientes con bacteriemia. En este sentido, la detección y el diagnóstico etiológico de las bacteriemias

constituyen una de las prioridades del laboratorio de microbiología. A pesar del desarrollo alcanzado y el enorme conocimiento existente sobre los sistemas de hemocultivos, cuestiones como el número de tomas que se debe tomar, el uso rutinario del vial anaerobio y el tiempo de incubación óptimo, continúan siendo controvertidas.

IV OBJETIVOS

OBJETIVOS

El presente trabajo pretende conocer de forma global la epidemiología local, las características clínicas y los aspectos microbiológicos de las bacteriemias y, completar esta visión global estudiando de una manera individualizada las bacteriemias de los pacientes ingresados en la UCI y de los pacientes con cáncer, así como las bacteriemias urinarias y las bacteriemias con foco de origen en el catéter. Todo ello permitirá identificar aspectos modificables que contribuyan a mejorar la atención sanitaria de los pacientes con sepsis en nuestro medio.

Con esta finalidad se definen los siguientes objetivos concretos:

1. Determinar la incidencia de la bacteriemia y estudiar las características de la población con bacteriemia en nuestro medio.
2. Estudiar las características de las bacteriemias en función de su adquisición para conocer la utilidad, en nuestro medio, de la nueva clasificación que contempla la categoría denominada bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios.
3. Conocer las características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias en pacientes ingresados en la UCI y en los pacientes con cáncer.
4. Conocer las características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias urinarias y de las bacteriemias con foco de origen en el catéter.
5. Analizar las variables asociadas con el desarrollo de sepsis grave y con la mortalidad por bacteriemia.
6. Analizar los factores relacionados con el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado.

7. Describir la etiología de las bacteriemias y los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos causantes de bacteriemia en nuestro medio.
8. Analizar la utilidad del vial anaerobio de los hemocultivos.
9. Evaluar la técnica del antibiograma directo de los viales de hemocultivos y determinar el impacto que tiene la información microbiológica sobre la toma de decisiones clínicas en el paciente con bacteriemia.

V. MATERIAL Y MÉTODO

1. TIPO Y PERÍODO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes prospectivo y observacional de los episodios de bacteriemia detectados en el Hospital General Universitario “José María Morales Meseguer” entre enero de 2006 y diciembre de 2007.

El Hospital General “José María Morales Meseguer” es un hospital de nivel II, que da cobertura al Área Sanitaria VI (Vega Media del Segura) de la Comunidad de Murcia, con una población de 294.638. Dispone de 418 camas de hospitalización y tiene además de los servicios médicos y quirúrgicos habituales, una unidad de cuidados intensivos y un Servicio de Oncohematología con una unidad de trasplante de médula ósea. No dispone de Pediatría, Ginecología ni Obstetricia.



Figura 6. Hospital general Universitario “José María Morales Meseguer”

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los episodios de bacteriemia clínicamente significativa detectados e informados diariamente en el laboratorio de microbiología.

Se consideró bacteriemia verdadera a la presencia en sangre de un microorganismo patógeno (por ejm. *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos enterobacterias,

Pseudomonas aeruginosa, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida* spp.etc.). Cuando el microorganismo aislado formaba parte de la microbiota habitual de la piel (Estafilococos coagulasa negativos, Estreptococos del “grupo” *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*), se consideró bacteriemia verdadera cuando éste se aisló en al menos dos o más tomas de hemocultivos, los aislados tenían el mismo antibiotipo y, además, el paciente tenía un cuadro clínico compatible con bacteriemia, siguiendo los criterios de los Procedimientos en Microbiología Clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (1).

En los casos en los que el paciente hubiese presentado bacteriemia por el mismo microorganismo en dos o más ocasiones diferentes (recaída y/o persistencia) durante el mismo ingreso, solo se incluyó el primer episodio de bacteriemia.

Se excluyeron: los casos de pseudobacteriemia, los casos en los que los hemocultivos fueron extraídos de alguna de las luces de un catéter central, sin que se acompañaran de al menos una toma obtenida por venopunción, los pacientes que fueron derivados a otros hospitales y aquellos con una historia clínica incompleta que no permitiese la recogida de datos.

3.VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

3.1. METODOLOGÍA DE LA RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Para la obtención de los datos se realizó un seguimiento prospectivo de todos los episodios de bacteriemia detectados en el laboratorio de microbiología. En nuestro centro se lleva a cabo una tarea de información microbiológica activa de los hemocultivos positivos, de manera que inmediatamente tras la detección de una posible bacteriemia, se informa del resultado de la tinción de Gram mediante un comentario escrito en la historia del paciente. En ese momento se procedió a la recogida de datos mediante la revisión sistemática de la historia clínica y de una

entrevista con el clínico responsable del paciente. Posteriormente, tras los datos aportados por el antibiograma directo, se revisó de nuevo la historia del paciente anotando los cambios realizados tras la información de la tinción y comunicando los posibles problemas de resistencia antimicrobiana, en estos casos, mediante comentario escrito y oral con el facultativo responsable. Se siguieron todos los pacientes incluidos hasta el alta. En los casos en los que el paciente no ingresó, se utilizaron dos estrategias para el seguimiento de la evolución. Con la red informática interna del hospital se revisaron todos los movimientos de la historia del paciente, tanto de la consulta como de ingresos posteriores y en algunos casos se contactó con el paciente por teléfono.

La hoja de recogida de datos para cada paciente se recoge en el Anexo 1.

3.2. RELACIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS

En relación a las variables analizadas se distinguen las siguientes categorías:

3.2.1. Datos demográficos y factores intrínsecos de los pacientes

- a) Datos de filiación del paciente así como la fecha de ingreso hospitalario, el servicio de hospitalización y la fecha de obtención de los hemocultivos.
- b) Las enfermedades de base que se recogieron fueron: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hepatopatía crónica, neoplasia maligna sólida o hematológica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), patología urológica obstructiva, y otras. También se recogió información sobre la existencia de contacto previo con el medio hospitalario (ingreso hospitalario reciente, visitas al hospital de día, manipulaciones invasivas previas).
- c) La gravedad de la enfermedad de base se midió según la Clasificación de McCabe y Jackson (113) y el índice de Charlson (114).

3.2.2. Factores de riesgo extrínseco de los pacientes

- a) Presencia de catéter venoso (al menos en las 24 horas previas).
- b) Presencia de sonda urinaria (en las 24 horas previas).
- c) Presencia de ventilación mecánica (en las 24 horas previas).
- d) Presencia de sonda nasogástrica (en las 24 horas previas).
- e) Nutrición parenteral (en las 24 horas previas).
- f) Cirugía mayor durante el ingreso o en el mes previo
- g) Procedimientos endoscópicos y otros procedimiento invasivos (toma de biopsias, punciones, etc.) realizados en la semana previa.
- h) Inmunosupresión: incluyendo el uso de corticoides (≥ 20 mg/día de prednisona durante 2 o más semanas), radioterapia, citostáticos y tratamiento quimioterápico durante el mes previo.
- i) Tratamiento antibiótico recibido en los 3 meses previos.
- j) Otros: drenajes, traqueostomía, sedación, presencia de úlceras, etc.

3.2.3. Variables clínicas

- a) Origen de la bacteriemia. Se consideró que el origen de la bacteriemia era desconocido (bacteriemia primaria) cuando en el hemocultivo se aisló un microorganismo sin evidencia clínica de ningún foco de infección. Se consideró secundaria a la que se desarrolló a partir de una infección localizada y documentada mediante datos analíticos, radiológicos y microbiológicos (aislamiento del mismo microorganismo en otras localizaciones) siguiendo los criterios del Center for Disease Control and Prevention (CDC) (41). En este trabajo hemos incluido también la bacteriemia de origen “secundario probable”, que hemos definido como aquella que se desarrolló en presencia de focalidad clínica, pero en la que la ausencia de documentación microbiológica impidió establecer con certeza la puerta de entrada. De cara al tratamiento estadístico de los datos, estos episodios fueron excluidos del análisis.

b) Adquisición de la bacteriemia. Se clasificó según la definición clásica del CDC (41) en bacteriemia nosocomial y comunitaria. Se consideró también el nuevo subgrupo descrito por Friedman et al. (20) conocido como bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios.

- Bacteriemia nosocomial (BN): si no hay indicios de que el paciente la tuviera ni en fase clínica ni de incubación en el momento del ingreso.
- Bacteriemia comunitaria (BAC): aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización.
- Bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios (B-RCS): aquella que tiene lugar en pacientes que, no estando hospitalizados, habían estado en contacto reciente con la atención sanitaria. Se incluyó como relación con la atención sanitaria si:
 - Las bacteriemias eran secundarias a un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo realizado de forma ambulatoria.
 - Los pacientes procedían de residencias de ancianos y centros de larga estancia.
 - Los pacientes habían estado ingresados más de 48 horas en los tres meses previos.
 - Los pacientes seguían un tratamiento quimioterápico y/o padecían cánceres metastásicos (22).

c) Características clínicas. Se recogió la presencia de:

- Fiebre: se definió como la presencia de una temperatura axilar mayor de 38°C en las 48 horas previas o posteriores a la extracción del primer hemocultivo.
- Leucocitosis o leucopenia: la leucocitosis se definió como la presencia de más de 12.000 leucocitos/mm³ en las 48 horas previas o posteriores a la extracción del primer hemocultivo positivo y la leucopenia como la presencia de menos de < 4000 leucocitos/mm³.

- Neutropenia: se definió como la presencia de un recuento de neutrófilos inferior a 500 /mm³.
- La gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): se clasificó de acuerdo a las definiciones estandarizadas en sepsis, sepsis grave y shock séptico (Tablas 1 y 2).

3.2.4. Tratamiento de la bacteriemia

- Tratamiento empírico: se consideró como tal al indicado antes de conocer la etiología y la sensibilidad del microorganismo aislado en los hemocultivos. Se consideró adecuado cuando incluyó al menos un antimicrobiano con actividad “in vitro” frente al aislado en los hemocultivos.
- Tratamiento dirigido: se consideró como aquel que se indicó una vez conocida la etiología y la sensibilidad del microorganismos aislado.

3.2.5. Complicaciones de la bacteriemia

Se registraron las complicaciones infecciosas ocurridas como consecuencia de la bacteriemia y se siguió la evolución de todos los pacientes hasta el alta hospitalaria.

Se consideró como mortalidad relacionada o atribuible al episodio de bacteriemia, aquella ocasionada en relación directa con la infección y sin evidencia de otra causa.

4. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

Las muestras de sangre fueron inoculadas en los frascos (aerobio y anaerobio) de hemocultivos e incubadas durante 5 días en el sistema automático de monitorización continua de hemocultivos (BACTEC 9240, Becton Dickinson Microbiológica Systems, Sparks). Los viales detectados como positivos fueron procesados siguiendo las recomendaciones de la SEIMC (1).

Dependiendo del resultado de la tinción de Gram, en los casos de bacteriemias monomicrobianas, se realizó un antibiograma mediante difusión con discos en agar Mueller Hinton utilizando 1 gota del caldo de cultivo de los frascos de hemocultivos. Para las cocos grampositivos en racimo los discos de antibióticos utilizados fueron, penicilina (10 U), oxacilina (1 ug), eritromicina (15 ug), clindamicina (2 ug), gentamicina (10 ug), cotrimoxazol (1,25/23/75 ug), ciprofloxacino (5 ug), vancomicina (30 ug). Para los bacilos gramnegativos los discos de antibióticos utilizados fueron, ampicilina (10 ug), amoxicilina-ácido clavulánico (20/10 ug), cefuroxima (30 ug), cefotaxima (30 ug), ceftazidima (30 ug), cefepime (30 ug), aztreonam (30 ug), imipenem (10 ug), gentamicina (10 ug), amicacina (30 ug), cotrimoxazol (1,25/23/75 ug), ciprofloxacino (5 ug) y piperacilina /tazobactam (100/10 ug).

La identificación de los microorganismos y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron utilizando el sistema automático de Walk Away (MicroScan, Siemens). La interpretación de los resultados así como la confirmación de los fenotipos de resistencia observados se realizó siguiendo las recomendaciones del Clinical Laboratory Standars Institute (CLSI) (181).

Para la identificación de microorganismos “exigentes” (*Streptococcus* spp., bacilos grampositivos, levaduras y anaerobios se utilizaron las galerías comerciales de identificación API (BioMerieux). Las pruebas de sensibilidad de estos microorganismos se realizaron siguiendo las recomendaciones del CLSI para cada caso (181)

De cada episodio de bacteriemia se registró información relativa al número de tomas de hemocultivos obtenidas, el número y tipo de los viales positivos y el tiempo de detección de crecimiento de los hemocultivos positivos.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de las variables se diseñó una base de datos con el programa Microsoft Access para Windows. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows.

Se analizaron tres aspectos. En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de la cohorte global. A continuación se procedió también a la descripción y comparación de subgrupos de la cohorte, como, las bacteriemias según la adquisición, en poblaciones especiales de pacientes y según los distintos orígenes. Finalmente se realizó un modelo de factores de riesgo de sepsis grave, tratamiento empírico inadecuado y mortalidad intrahospitalaria.

5.1. MÉTODO ESTADÍSTICO

El estudio descriptivo de las variables estudiadas se realizó mediante el cálculo de frecuencias para las variables cualitativas y mediante el cálculo de medias con desviación estándar y/o mediana con rango para las variables cuantitativas.

La comparación entre las variables cualitativas categóricas se realizó con la prueba de la Chi-cuadrado y/o el test exacto de Fischer si alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5.

Las comparaciones entre las medias de las variables cuantitativas, tras la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para determinar el ajuste a la normalidad de cada variable, se realizó con la t de Student cuando los valores se ajustaban a una distribución normal y con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en el caso contrario. Se consideró que había diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

El estudio de los factores de riesgo para la sepsis grave, la mortalidad y el tratamiento inadecuado se realizó, inicialmente con un análisis univariante mediante la técnica de la regresión logística, para analizar las relaciones de la variable dependiente con cada

una de las variables (independientes) consideradas a priori como posibles factores de riesgo. Calculamos los riesgos relativos (RR) con los intervalos de confianza (IC) al 95% para la exposición a cada variable mediante tablas de contingencia.

El análisis se completó con un análisis multivariante considerando las variables con un resultado significativo (significación para la χ^2 de Wald ≤ 0.05) en el modelo univariante y aquellas que tenían interés o relevancia dentro de los objetivos del estudio. Este análisis se realizó mediante un modelo de regresión logística hacia delante y escalonada paso a paso, en el que se introducen las variables una a una.

VI. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIAS

1.1. INCIDENCIA DE BACTERIEMIA Y CARGA DE TRABAJO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

Durante el periodo de estudio el número de ingresos en nuestro hospital fue de 29.745. Durante este tiempo se realizaron 9.494 peticiones de hemocultivos y se obtuvieron 17.570 muestras de hemocultivos. La tasa global de hemocultivos obtenidos por cada 1.000 ingresos fue de 590,6. El número de hemocultivos verdaderos positivos fue de 1.810 (10,3%) y representaron 764 episodios de bacteriemia. La tabla 4 desglosa la carga de trabajo de los hemocultivos durante los años 2006-2007.

Tabla 4. Hemocultivos e incidencia de bacteriemia.

	2006	2007	Total
Número total de ingresos	14.592	15.153	29.745
Nº de peticiones de hemocultivos	4.834	4.660	9.494
Nº de muestras de hemocultivos	8.854	8.716	17.570
Hemocultivos/1.000 ingresos	606,7	575,2	590,6
Nº de hemocultivos positivos	894	916	1810
Porcentaje de hemocultivos positivos	10%	10,5%	10,3%
Bacteriemias	425	339	764
Incidencia/1.000 ingresos	29,1	22,3	25,7
Población	228.180	240.030	468.210
Incidencia/100.000 habitantes/años	186,2	141,2	163,1

La incidencia global de bacteriemia durante el periodo del estudio fue de 163,1 casos por cada 100.000 habitantes/años y, de 25,7 episodios por cada 1.000 ingresos hospitalarios.

La incidencia de bacteriemia en los distintos tipos de los servicios, que se ha calculado excluyendo los episodios que no requirieron ingreso hospitalario (48 casos), se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Incidencia de bacteriemia por tipos de servicios.

	Médicos	Quirúrgicos	UCI	Oncohematología	Total
Número de ingresos	15.069	11.241	1.249	2.186	29.745
Episodios bacteriemia	323	122	140	131	716
Incidencia/1000 ingresos	21,4	10,8	112	60	24

1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

De los 764 episodios de bacteriemia que se produjeron durante el periodo de estudio, se excluyeron 93 casos debido a la ausencia en la historia clínica de datos básicos necesarios para el análisis (20 casos), al traslado del paciente a otro hospital (40 casos), porque la muestra de sangre solo se obtuvo a través de las luces del catéter (18 casos) y por corresponder a episodios de persistencia y/o recurrencia bacteriemia previas (15 casos). Finalmente fueron incluidos para el presente trabajo 671 episodios ocurridos en 636 pacientes.

Las principales características de la población del estudio se describen en la tabla 6. Observamos que hubo mayor número de varones (60,5%) y la mediana de edad fue de 68 años (rango 14-98). Casi todos los pacientes (90,8%) presentaron alguna enfermedad de base, la mayoría (70%) no fatales y la comorbilidad media fue de $2,1 \pm 1,86$ según el índice de Charlson. La neoplasia de órgano sólido (27,9%) y la diabetes mellitus (25,2%) fueron las enfermedades de base más frecuentes. Sólo 18 pacientes (2,7%) estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Tabla 6. Características de la población del estudio.

Característica	Número (%)
Ingreso: Sí/No	623 (92,8%) / 48 (7,2%)
Edad (mediana, rango)	68 (14-98)
Sexo (Hombres/mujeres)	406 (60,5%)/265 (39,5%)
Servicio de la bacteriemia	
- Médicos	269 (43,2%)
- Quirúrgicos	120 (17,2%)
- Alto riesgo (UCI y Oncohematología)	234 (34,9%)
Enfermedades de base	609 (90,8%)
• Diabetes mellitus	154 (25,2%)
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	102 (16,7%)
• Inmunodeficiencia	97 (15,9%)
• Neoplasia	256 (42%)
• Neoplasia hematológica/órgano sólido	86 (14,1%)/170 (27,9%)
• Hepatopatía	44 (7,2%)
• Drogadicción y/o VIH	15 (2,4%)/18 (2,7%)
• Otras:	433 (71%)
- Enfermedad cardiovascular	108 (17,7%)
- Enfermedad tracto urinario	105 (17,2%)
- Enfermedad cerebrovascular	19 (3,1%)
- Enfermedad osteoarticular	12 (1,9)
Riesgo de base (McCabe y Jackson)	
• No fatal	469 (70%)
• Últimamente fatal/Rápidamente fatal	162 (24,1%)/40 (6%)
Índice de Charlson (\pm SD)	2,1 (\pm 1,86)
Factores predisponentes de bacteriemia	420 (62,6%)
- Catéter intravascular	312 (46,5%)
- Sonda urinaria	162 (24,1%)
- Inmunosupresión:	121 (18%)
- Tratamiento quimioterápico/corticoides	97 (14,4%)/16 (2,3%)
- Cirugía previa	114 (17%)
- Neutropenia	70 (10,4%)
- Sonda nasogástrica	68 (10,1)
- Procedimientos invasivos	67 (10%)
- Nutrición parenteral	57 (8,5%)
- Ventilación mecánica	35 (5,2%)
Uso previo de antibióticos	221 (33%)

Los pacientes presentaban al menos un factor extrínseco predisponente de bacteriemia en el 62,6% de los casos. El catéter intravascular y la sonda urinaria fueron los más frecuentes (Tabla 6).

Del total de episodios de bacteriemia detectados, en 48 casos (7,2%) los pacientes fueron dados de alta desde el servicio de urgencias, el resto fueron ingresados. La distribución de los servicios en los que se encontraban ingresados los pacientes en el momento de detección de la bacteriemia se muestra en la figura 7. Los principales servicios fueron Medicina Interna (23%), UCI (19%) y Oncohematología (18%).

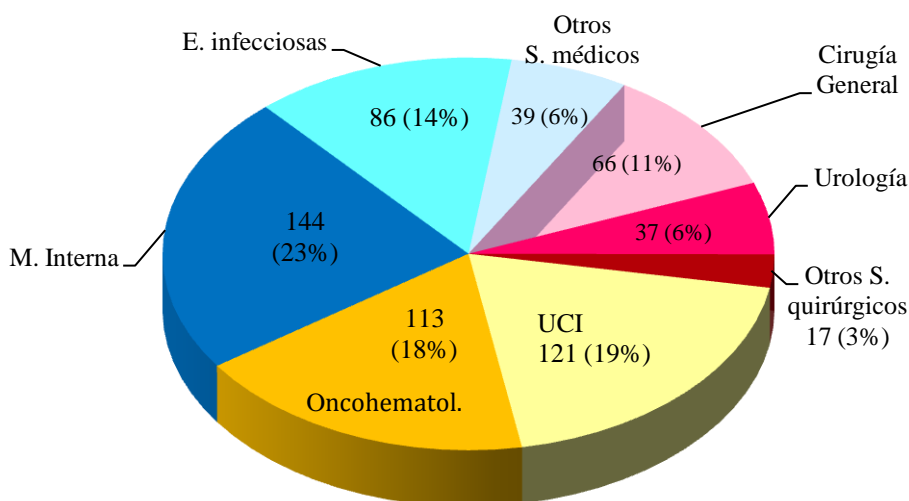


Figura 7. Distribución de los principales servicios con bacteriemias

1.2.1. Bacteriemias en pacientes dados de alta desde urgencias

Las principales características de los 48 pacientes que no ingresaron, en comparación con los que requirieron ingreso hospitalario, se resumen en la tabla 7. Como podemos observar, se trataba de pacientes más jóvenes (mediana de edad de 63,5 vs 68; $p = 0,03$) y predominó el sexo femenino (64,6%).

Casi todos (91,8%) los pacientes hospitalizados presentaban alguna comorbilidad, mientras que entre los pacientes que fueron dados de alta desde urgencias el 23% no

presentaba ninguna enfermedad subyacente. En función de las enfermedades de base, estos pacientes podrían dividirse en dos grandes grupos; el integrado por pacientes que padecía algún tipo de neoplasia (50%) y el 50% restante que correspondía a pacientes sanos (11 casos) o con una sola enfermedad de base como la diabetes (10 casos) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (3 casos) (Figura 8).

La bacteriemia se consideró asociada a cuidados sanitarios en 16 casos (1 paciente procedía de un centro sociosanitario, 6 habían sido sometidos a algún procedimiento terapéutico invasivo, 8 estaban recibiendo inmunosupresores y 1 había estado ingresado en los 3 meses previos).

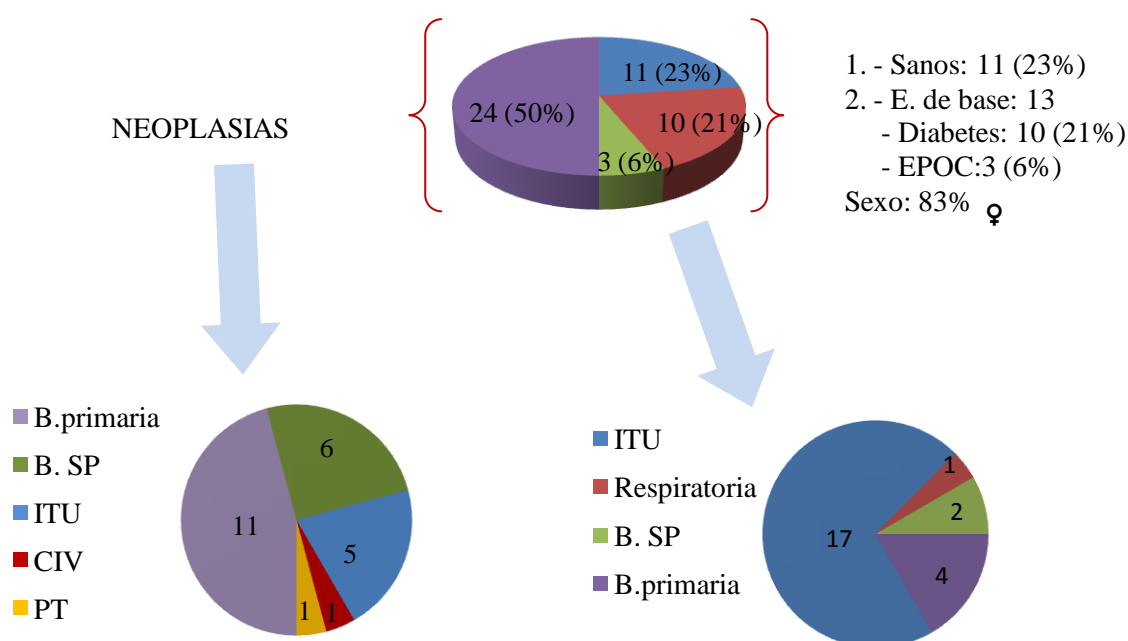


Figura 8. Distribución de los pacientes remitidos a su domicilio en función de la comorbilidad y el foco de origen de las bacteriemias. B.SP: bacteriemia secundaria probable; ITU: infección del tracto urinario; CIV: catéter intravascular; PT: piel-tejido

El foco de origen urinario fue la puerta de entrada más frecuente (22 casos, 45,8%) seguido de la bacteriemia de origen desconocido (15 casos, 31,2%). La distribución de los focos de origen según la comorbilidad de los pacientes se muestra en la figura 8.

Tabla 7. Características de las bacteriemias en pacientes dados de alta desde urgencias.

Característica	No ingreso N (%) = 48	Ingreso N (%) = 623	P
Edad (mediana, rango)	63,5 (14-85)	68 (14-95)	0,03
Sexo (Hombres/mujeres)	17 (35,4)/31(64,6)	389 (62,4)/234 (37,6)	< 0,001
Enfermedades de base	37 (77,1)	572 (91,8)	0,003
- Diabetes mellitus	10 (20,8)	144 (23,1)	0,7
- EPOC ¹	2 (4,2)	100 (16,1)	0,03
- Inmunodeficiencia	9 (18,8)	88 (14,1)	0,3
- Neoplasia	24 (50)	232 (37,2)	0,07
- Hepatopatía	0	444 (7,1)	-
- Drogadicción	0	15 (2,4)	-
- VIH ²	0	18 (2,9)	-
- Neutropenia	4 (8,3)	66 (10,6)	0,05
McCabe no fatal	31 (64,6)	438 (70,3)	
Últimamente fatal	14 (29,2)	148 (23,8)	0,6
Rápidamente fatal	3 (6,3)	37 (5,9)	
Índice de Charlson	2,06	2,19	0,8
Bacteriemias primarias	15 (31,2)	160 (25,7)	NS
Bacteriemias probables	8 (16,6)	115 (18,4)	NS
Bacteriemias secundarias	25 (52)	348 (55,9)	NS
- Urinaria	22 (45,8)	140 (22,5)	0,01
- Respiratoria	1 (2)	53 (8,5)	
- Abdominal	0	52 (8,3)	
- Catéter intravascular	1 (2)	57 (9)	
- Cardiovascular	0	14 (2,2)	ND ³
- Osteoarticular	0	11 (2)	
- Piel-Tejidos blandos	1 (2)	12 (1,9)	
Otros	0	9 (1,4)	
Sepsis grave/shock séptico	2 (4,2)	146 (23,4)	< 0,01
Fiebre	35/38 (92,1)	481 (83,4)	0,1
Leucocitosis	12 /41 (29,4)	256/595 (43)	0,08
Factores extrínsecos	13 (27,1)	407 (65,3)	< 0,01
Uso previo de antibióticos	8/40 (20)	213/580 (36,7)	0,02
Antibiótico inadecuado	9 (18,8)	170 (27,3)	0,1
Resistencia antimicrobiana	14 (29,2)	298 (50,3)	0,05
Mortalidad cruda	4 (8,3)	114 (18,3)	0,05

¹EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ² VIH: virus de la inmunodeficiencia humana;

³ND: no determinado

Se aislaron un total de 50 microorganismos que se distribuyeron de la siguiente manera: gramnegativos 39 (78%) y grampositivos 11 (22%). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (64,6%).

Casi todos (92,1%) los pacientes presentaron fiebre en el momento de la bacteriemia y solo el 29,4% presentaron leucocitosis. Solo 2 pacientes (4,2%) desarrollaron una sepsis grave.

El antimicrobiano más frecuentemente empleado en el tratamiento empírico de estos pacientes fue amoxicilina-ácido clavulánico en 30 episodios (62,5%) seguido de las quinolonas en 15 (31%). El antimicrobiano pautado fue inadecuado en 9 casos (18,7%). De ellos, 4 pacientes fueron dados de alta sin antibiótico y en 5 casos el microorganismo mostró resistencia frente al antibiótico. Se llevaron a cabo modificaciones en el tratamiento empírico tras la información aportada por los hemocultivos en 6 de estos 9 casos.

Fallecieron 4 pacientes (8,3%) y en 2 de ellos, la muerte se atribuyó a la bacteriemia. Por la situación basal de los mismos, la evolución se consideró irreversible y se decidió no ingresarlos. En los otros dos casos, la muerte fue atribuida a la evolución terminal de la enfermedad de base, lo que motivó la decisión de no ingresarlos.

1.2.2 Bacteriemias en pacientes muy ancianos (mayores de 80 años)

Más de la mitad de los pacientes (58%) de nuestra cohorte eran mayores de 65 años. De ellos, 116 (17,3% del total) tenían 80 o más años. Dada la edad avanzada de los pacientes, decidimos estudiar en profundidad las características de las bacteriemias en la población muy anciana. Para ello comparamos las bacteriemias en esta población con las que ocurrieron en pacientes más jóvenes, divididos en dos grupos, los menores de 64 años (282 episodios) y aquellos con edades comprendidas entre 65-79 años (273 episodios) (Tabla 8).

Los pacientes muy ancianos ingresaron sobre todo en los servicios médicos (60%) y la mitad de las bacteriemias se produjo en mujeres.

Tabla 8. Características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias en función de la edad.

Característica	< 64 años n=282	65-79 años n°= 273	> 80 años n° = 116	P
Edad (mediana, rango)	45 (14-64)	72 (65-79)	83 (80-95)	
Hombres	178 (63,1)	170 (62,3)	58 (50)	0,03
Mujeres	104 (36,9)	103 (37,7)	58 (50)	
Servicio bacteriemia				< 0,001
- Médicos	94 (33,3)	105 (38,5)	70 (60,3)	
- Quirúrgicos	38 (13,5)	61 (22,3)	21 (18)	
- Alto riesgo	125 (44,3)	90 (33)	16 (13,8)	
Enfermedades de base	238 (84,4)	261 (95,6)	110 (94,8)	< 0,001
- Diabetes mellitus	43 (15,2)	81 (29,7)	30 (25,9)	< 0,001
- EPOC ¹	20 (7,1)	56 (20,5)	26 (22,4)	< 0,001
- Inmunodeficiencia	73 (25,9)	22 (8,1)	2 (1,7)	< 0,001
- Neoplasia	116 (41,1)	107 (39,2)	33 (28,4)	0,05
- Neoplasia hematológica	60 (21,2)	23 (8,4)	3(2,5)	< 0,001
- Tumor órgano sólido	56 (19,8)	84 (30,7)	30(25,8)	< 0,001
- Hepatopatía	29 (10,3)	13 (4,8)	2 (1,7)	0,002
- Drogadicción	15 (5,3)	0	0	< 0,001
- VIH ²	18 (6,4)	0	0	< 0,001
- Neutropenia	53 (18,8)	18 (6,6)	1 (0,9)	< 0,001
Índice de Charlson	1,96 ± 0,1	2,37 ±0,1	2,32 ± 0,1	< 0,001
McCabe No fatal	193(68,4)	198 (72,5)	78 (67,2)	0,8
Últimamente fatal	71 (25,1)	60 (22)	31 (26,7)	
Rápidamente fatal	18 (6,4)	15 (5,5)	7 (6)	
Bacteriemia comunitaria	124(44)	91 (33,3)	52 (44,8)	NS
Bacteriemia nosocomial	106 (37,6)	108 (39,6)	37 (31,9)	NS
Bacteriemia RCS ³	52 (18,4)	74 (27,1)	27 (23,3)	0,03
Fiebre	221 (88,8)	209 (82)	86 (77,5)	0,007
Leucocitosis	91/259 (35,1)	124/267 (46,4)	53/110 (48,2)	0,01
Sepsis grave/S. séptico	55 (19,5)	65 (23,8)	28 (24,1)	0,3
Mortalidad cruda	39 (13,8)	50 (18,3)	29 (25)	0,02

¹EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ² VIH: virus de la inmunodeficiencia humana;

³ RCS: relacionada con cuidados sanitarios.

La proporción de pacientes con enfermedades de base fue alta en los tres grupos de edad (94,8%, 95,6% y 84,4% respectivamente). La neoplasia de órgano sólido y la diabetes mellitus fueron las patologías frecuentes en los mayores de 80 y de 65 años

(Tabla 8). En los menores de 64 años predominó la presencia de alguna causa de inmunodeficiencia (25,9%), entre ellas la neoplasia hematológica (21,2%).

No hubo diferencias entre los tres grupos de edad en cuanto a la adquisición comunitaria y nosocomial de la bacteriemia. Sin embargo, las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios (B-RCS) fueron más frecuentes en los pacientes mayores de 80 y 65 años que en los jóvenes (23,3% y 27,1% respectivamente vs 18,4%).

Como puede observarse en la figura 9, el foco de origen más frecuente en los pacientes muy ancianos fue el urinario (32/116, 27,6%) seguido de las bacteriemias primarias (29 casos; 25%) y la infección abdominal (11 casos, 9,5%).

La bacteriemia fue polimicrobiana en 7 casos (6%). Se aislaron un total de 123 microorganismos, de los que 62,6% (77 aislados) fueron gramnegativos, 31,7% (39 aislados) fueron grampositivos, el 3,2% levaduras (4) y el 2,4% anaerobios (3). *E. coli* fue el microorganismo más frecuente (56 aislados, 45,5%), seguido de los estafilococos coagulasa negativos (ECN, 12 aislados, 9,7%) y *Staphylococcus aureus* (11 aislados, 9%).

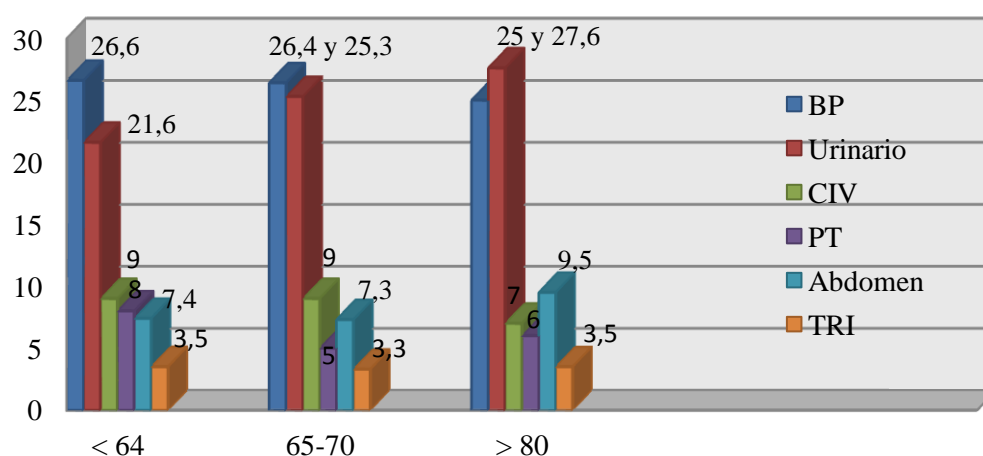


Figura 9. Focos de origen de las bacteriemias en función de la edad (los datos se expresan en porcentajes). BP: bacteriemia primaria, CIV: catéter intravascular, PT: piel-tejido; TRI: tracto respiratorio inferior.

La presencia de fiebre fue menos frecuente en ancianos y muy ancianos (Figura 10), por el contrario, la presencia de leucocitosis fue más frecuente en estos grupos (48,2% en muy ancianos y 46,4% en los ancianos vs 35% en los pacientes menores de 64 años, $p = 0,01$).

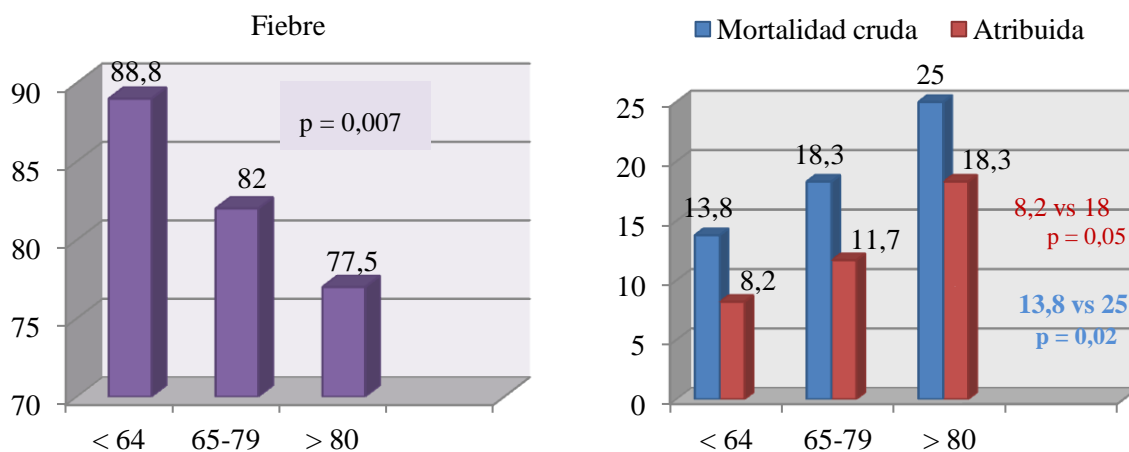


Figura 10. Fiebre y mortalidad en función de la edad (los datos se expresan en porcentajes)

Solo 1 paciente desarrolló alguna complicación infecciosa. La mortalidad cruda de los pacientes muy ancianos fue del 25%, significativamente superior a la de los pacientes menores de 64 años (Figura 10). La mortalidad relacionada con la bacteriemia también fue mayor a medida que se incrementó la edad, 23 casos (8,2%) en los menores de 64 años, 32 (11,7%) entre 65-79 y 16 casos (18,3%) en mayores de 80 años. Las diferencias solo fueron significativas entre la mortalidad de los pacientes muy ancianos en comparación con la de los menores de 64 años (Figura 10).

1.3. ADQUISICIÓN DE LAS BACTERIEMIAS

Del total de las bacteriemias estudiadas, 267 episodios (39,8%) fueron bacteriemias adquiridas en la comunidad (BAC), 153 casos (22,8%) fueron relacionados con los cuidados sanitarios (B-RCS) y 251 (37,4%) fueron bacteriemias nosocomiales (BN) (Figura 11).

En la tabla 11 se detallan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes según la adquisición de la bacteriemia.

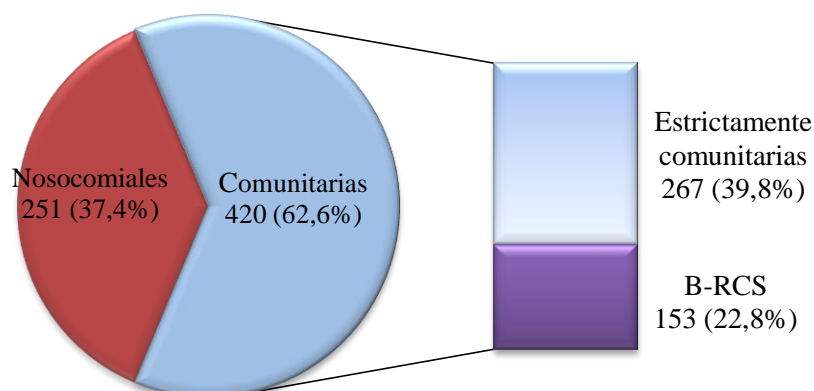


Figura 11. Distribución de las bacteriemias en función del lugar de adquisición

1.3.1. Bacteriemias comunitarias

Las BAC ocurrieron en pacientes con una mediana de edad de 66 años (rango 14-94) y un ligero predominio del sexo masculino (53,2%). Más de la mitad (57%) ingresaron en servicios médicos. La mayoría (81,3%) de los pacientes padecía alguna enfermedad subyacente, la mayoría no fatales (87%), y la diabetes mellitus fue la más frecuente (23,2%). La presencia de cualquier otro factor de riesgo extrínseco de infección fue poco frecuente (Tabla 10).

La infección del tracto urinario fue el foco de origen más frecuente (31%). En cuanto a la etiología, los microorganismos gramnegativos representaron el 67% de los aislados, los grampositivos el 29%, los anaerobios el 2,1% y las levaduras el 1,8%. *E. coli* (49,6%), *S. aureus* (9,6%) y *Streptococcus pneumoniae* (9,2%) fueron los microorganismos más frecuentemente aislados (Tabla 12).

1.3.2. Bacteriemias nosocomiales

1.3.2.1. Epidemiología y factores de riesgo extrínseco

Durante el periodo de estudio ocurrieron 251 episodios (37,4%) de BN, lo que representa una incidencia de 8,4 casos/1.000 ingresos-años (Tabla 9). La distribución de los servicios hospitalarios en los que ocurrieron se muestra en la figura 12 y en la tabla 9 se muestra la incidencia de BN en dichos servicios.

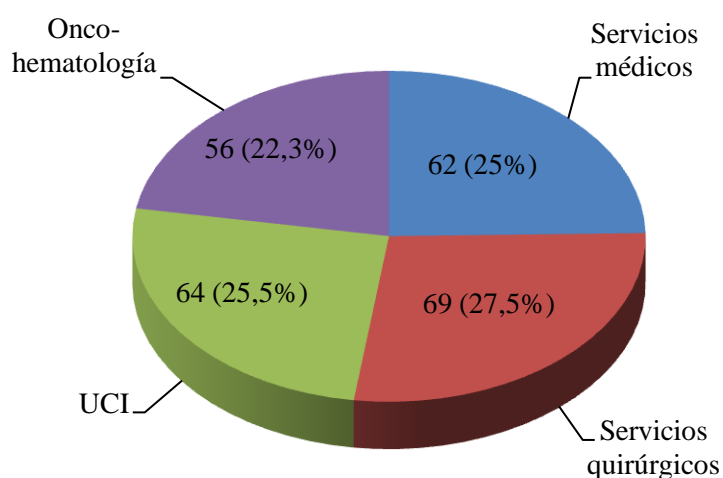


Figura 12. Distribución de bacteriemias nosocomiales por tipos de servicios

De los 69 casos de BN que tuvieron lugar en servicios quirúrgicos, 47 (18,7% del total) ocurrieron en Cirugía General y 12 (4,8% del total) en Cirugía Ortopédica y Traumatológica. De los 62 casos que ocurrieron en los servicios médicos, Medicina Interna (38 casos; 15,1% del total), Digestivo (7 casos; 2,8% del total) y Cardiología (6 casos; 2,4%) fueron los servicios con más casos. Como se observa en la tabla 9, tanto la UCI como el Servicio de Oncohematología mostraron la mayor incidencia de BN.

Ciento sesenta y un episodios (64,1%) ocurrieron en varones, la mediana de edad fue de 69 años (rango 17-95). Casi todos los pacientes (95,6%) padecían alguna enfermedad crónica, siendo la neoplasia (53%) la comorbilidad más frecuente.

Tabla 9. Incidencia de bacteriemia nosocomial por tipos de servicios.

	Médico	Quirúrgico	Oncohematología	UCI	Total
Número total de ingresos	15.069	11.241	2.186	1.249	29.745
Episodios de BN	62	69	56	64	251
Incidencia/1000 ingresos	4,1	6,1	25,6	51,2	8,4

Casi la totalidad de los pacientes (96,8%) portaba algún dispositivo intravascular. De ellos, el 58,5% eran portadores de catéteres venosos centrales y el 38,2% restante portaban un catéter periférico. La sonda vesical estuvo presente en el 50,2% y también la mitad de los pacientes (50,8%) habían recibido algún antibiótico previamente. El resto de los factores extrínsecos se detallan en la tabla 10.

Tabla 10. Factores de riesgo extrínsecos en función de la adquisición. Número (%)

Factores de riesgo	Adquisición			P		
	BC N = 267	BN N = 251	B-RCS N = 153	BC vs B-RCS	BC Vs BN	BN. vs B-RCS
Catéter intravascular	35 (13,1)	243 (96,8)	34 (22,2)			
Catéter periférico	34 (12,7)	96 (38,2)	17 (50)	0,01	< 0,001	< 0,001
Catéter central	1 (0,3)	147 (58,5)	17 (50)			
Sonda vesical	5 (1,9)	126 (50,2)	31 (20,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Proced. invasivo	0	40 (15,9)	27 (17,6)	-	-	NS
Cirugía previa	7 (2,6)	94 (37,5)	13 (8,5)	0,007	< 0,001	< 0,001
Inmunosupresión	17 (6,4)	58 (23,1)	46 (30,1)	< 0,001	< 0,001	NS
Ventilación mecánica	0	35 (13,9)	-		-	
Nutrición parenteral	0	57 (22,7)	-		-	
Sonda nasogástrica	0	64 (25,5)	4 (2,6)	-	-	< 0,001
Antibiótico previo	49 (20,4)	123 (50,8)	49 (35,5)	0,001	< 0,001	0,003

1.3.2.2. Características clínicas

La bacteriemia fue nosocomial al ingreso en 14 casos (5,6%). En el resto, la estancia media hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia fue de 17,1 días sin que

hubiera diferencias en función de la etiología, excepto en el caso de las candidemias nosocomiales, en las que la estancia hospitalaria previa fue de 28,1 días de media.

Las bacteriemias primarias (31,5%) y las relacionadas con la infección del catéter (21,5%) fueron las más frecuentes. En relación con el foco de origen, hubo variaciones dependiendo de los servicios hospitalarios (Figura 13). La infección del catéter fue el origen más frecuente de las BN de la UCI (18/64 BN, 28%) y de los servicios quirúrgicos (21/69 BN, 30,4%). Las bacteriemias primarias fueron las más frecuentes en Servicio de Oncohematología (31/60 BN, 51,6%) y en los servicios médicos (21/62 BN, 34%), seguidas de las relacionadas con el catéter (9 casos, 15%) en el Servicio de Oncohematología y de las bacteriemias de origen urinario (19 casos, 30,6%) en los servicios médicos.

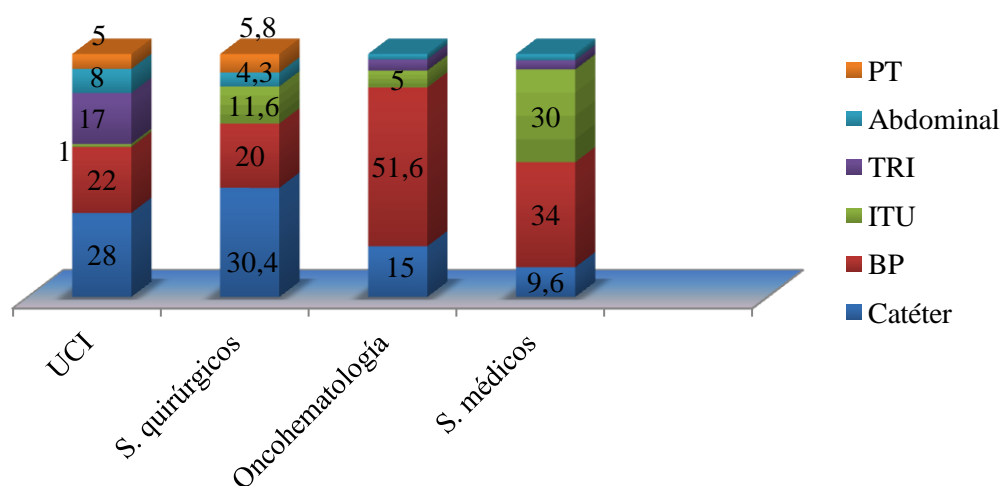


Figura 13. Focos de origen de las bacteriemias nosocomiales por tipos de servicio (los datos se expresan en porcentajes). BP: bacteriemia primaria; ITU: infección del tracto urinario; TRI: tracto respiratorio inferior, PT: piel-tejidos

La BN se presentó como una sepsis grave en 38 pacientes (15,1%) y 19 (7,6%) desarrollaron un shock séptico. La estancia media hospitalaria de los casos estudiados ha sido de $39,9 \pm 25$ días. La mortalidad cruda de la BN fue de 22,3% (56 pacientes), en 27 casos (10,8%), la mortalidad se atribuyó directamente a la bacteriemia.

1.3.2.3. Microbiología

Se aislaron un total de 277 microorganismos y hubo 22 episodios (8,8%) polimicrobianos. Los microorganismos gramnegativos representaron el 54,5% de todos los aislados, los grampositivos el 39,7%, los anaerobios el 2,9% (8 aislados) y las levaduras el 2,9% (8 aislados).

Los 5 microorganismos más frecuentemente aislados fueron: ECN (25,3%), *E. coli* (19,1%), *Klebsiella* spp. (10,5%), *S. aureus* (9,4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%) (Tabla 12 y Figura 14). De las 8 levaduras aisladas, 2 fueron *Candida albicans*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. parasilopsis*, 1 *C. tropicalis* y 2 *Candida* spp.

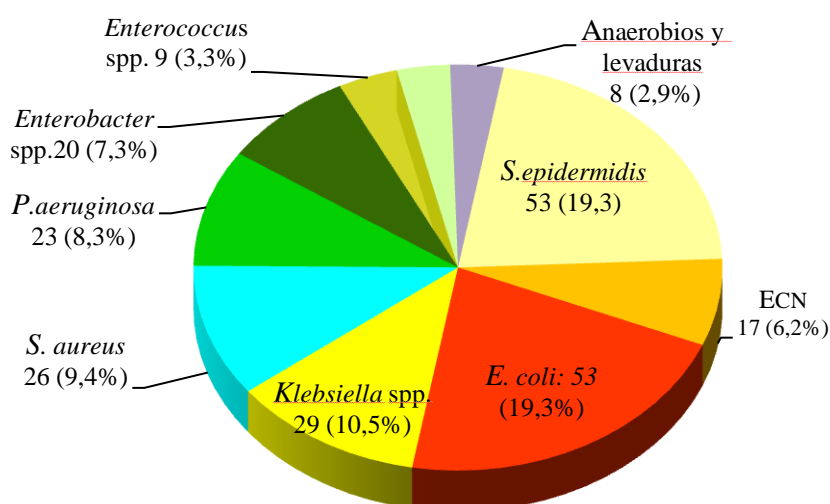


Figura 14. Etiología de las bacteriemias nosocomiales

1.3.3. Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios

Durante el periodo de estudio se detectaron 153 casos (22,8%) de B-RCS. De éstos, el 45,1% (69 pacientes) ocurrieron en portadores de dispositivos invasivos o en pacientes que se habían sometido a algún procedimiento invasivo en los días previos, el 23,5% (36 pacientes) habían estado ingresados en los tres meses previos, el 23% (35

pacientes) estaban con tratamiento intravenoso quimioterápico y 13 pacientes (8,5%) procedían de residencias de ancianos o centros de cuidados medios.

Con objeto de conocer la existencia de diferencias entre este tipo de adquisición y los grupos de adquisición considerados tradicionalmente, BAC y BN, hemos comparado las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas entre los tres grupos (Tablas 10, 11 y 12).

1.3.3.1. Características de los pacientes y factores de riesgo extrínseco

No hubo diferencias significativas entre los pacientes de los tres grupos en relación con la edad. Los pacientes con B-RCS fueron similares a los que desarrollaron BN en el resto de las características estudiadas. Hubo mayor número de varones (67,3%) y los pacientes presentaron mayor comorbilidad que aquellos con BAC (99,3% vs 81,3% respectivamente; $p < 0,001$).

Enfermedades subyacentes como la diabetes y la presencia de EPOC fueron igual de frecuentes en los tres grupos. Otras enfermedades de base fueron mucho más frecuentes en las B-RCS que en las BAC, como la presencia de tumores sólidos (34% vs 10,5%; $p < 0,001$) y de inmunodeficiencias (17% vs 8,2%; $p < 0,001$). Por el contrario la hepatopatía fue significativamente más frecuente en las BAC que en las B-RCS (10,1% vs 4%; $p = 0,03$).

En cuanto a los factores de riesgo extrínseco, también las B-RCS fueron semejantes a las BN. La presencia de factores de riesgo extrínseco (Tabla 10) fue significativamente más frecuente en las BN y en las B-RCS que en las BAC. (99,6% vs 75,8% vs 20,2%; $p < 0,001$). En general todos los factores de riesgo analizados fueron significativamente más frecuentes en las BN, excepto la inmunosupresión y los procedimientos invasores, que fueron similares en ambos grupos (Tabla 10).

1.3.3.2. Características clínicas

Los focos de origen más frecuentes de las bacteriemias en función de la adquisición se muestran en la figura 15. Las B-RCS mostraron características comunes con los otros dos grupos. El foco de origen urinario fue el más frecuente, al igual que en las BAC (31,3 y 31% respectivamente). Sin embargo, al igual que las BN, la proporción de bacteriemias primarias fue significativamente más frecuente en las B-RCS que en las BAC (29% vs 19,5%; $p < 0,001$) y hubo un 2,6% de bacteriemias relacionadas con el catéter.

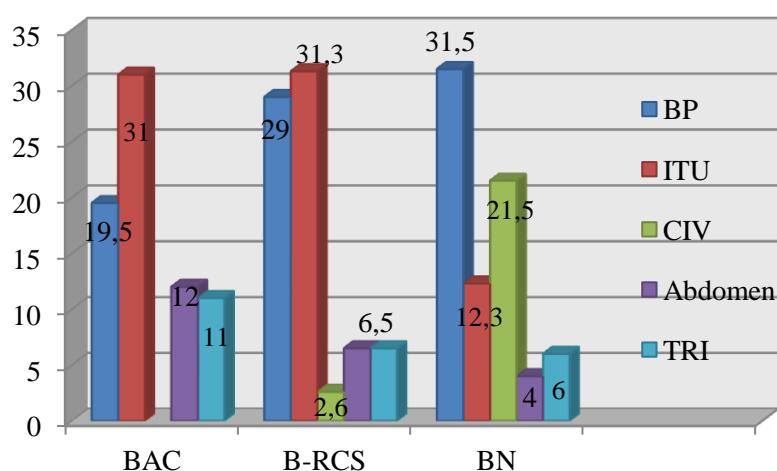


Figura 15. Focos de origen de las bacteriemias en función de la adquisición (los datos se expresan en porcentajes). BP: bacteriemia primaria; ITU: infección del tracto urinario; CIV: catéter intravascular

En cuanto a las manifestaciones clínicas, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a la presencia de fiebre y el desarrollo de una sepsis grave (Tabla 12). Sin embargo, el desarrollo de shock séptico fue más frecuente en las BAC (14,6% vs 7,6% en BN y 7,8% en B-RCS). La estancia media hospitalaria de los episodios comunitarios y de las B-RCS fue semejante (15,9 días vs 11,9; $p = 0,4$) y a su vez fue significativamente inferior a la de las BN (39,9 días de media, $p < 0,001$).

Tabla 11. Características de las bacteriemias en función de la adquisición.

Característica	Adquisición			P		
	BC N° =267	BN N° =251	B -RCS N° =153	BC vs B-RCS	BC vs BN	BN vs B-RCS
Edad (mediana)	66 (14-94)	69 (17-95)	70(14-94)	NS	NS	NS
Hombres	142 (53,2)	161 (64,1)	103(67,3)	0,005	0,007	NS
Mujeres	125 (46,8)	90 (35,9)	50 (32,7)			
S. Médicos	152 (57)	62 (24,7)	55 (36)	<0,001	< 0,001	0,004
S. Quirúrgicos	25 (9,4)	69 (27,5)	26 (17)			
S. alto riesgo	58 (21,7)	120 (47,8)	56 (36,6)			
Enfermedad basal	217(81,3)	240 (95,6)	152 (99,3)	< 0,001	< 0,001	NS
- Diabetes mellitus	62 (23,2)	55 (22)	37 (24,2)	NS	NS	NS
- EPOC 1	37 (14)	41 (16,3)	24 (15,7)	NS	NS	NS
- Inmunodeficiencia	22 (8,2)	49(19,5)	26 (17)	0,006	< 0,001	NS
- Neoplasia	42 (15,7)	133 (53)	81 (53)	< 0,001	< 0,001	NS
-Tumor sólido	28 (10,5)	90 (36%)	52 (34)	< 0,001	< 0,001	NS
- Hepatopatía	27 (10,1)	10 (4)	7 (4,6)	0,03	0,005	NS
- Drogadicción	12 (4,5)	3 (1,2)	0	0,004	0,02	NS
- VIH ²	11 (4,1)	6 (2,4)	1 (0,7)	0,003	NS	NS
- Neutropenia	6 (2,2)	41 (16,3)	23 (15)	0,001	< 0,001	NS
Índice de Charlson	1,58 ± 0,1	2,45 ± 0,1	2,77 ±0,1	< 0,001	< 0,001	NS
MacCabe no fatal	232 (87)	154 (61,4)	83 (54,2)	< 0,001	< 0,001	NS
Ultimamente fatal	30(11,2)	75 (30)	57 (37,3)			
Rápidamente fatal	5 (1,9)	22 (8,8)	13 (8,5)			
Bacteriemia primaria	52 (19,5)	79 (31,5)	44 (29)	0,001	< 0,001	NS
BSP ³	37 (14)	55 (22)	31 (20,3)	NS	NS	NS
Bact. secundaria	178 (66,7)	117 (46,6)	78 (51)	NS	0,002	NS
- Urinaria	83 (31)	31 (12,3)	48 (31,3)	NS	< 0,001	< 0,001
- Catéter	0	54 (21,5)	4 (2,6)	0,001	< 0,001	< 0,001
- Abdominal	32 (12)	10 (4)	10 (6,5)	0,003	< 0,001	<0,001
- Piel-tejido	3 (1,1)	7 (2,8)	3 (2)	NS	NS	NS
- Respiratorio	29 (10,9)	15 (6)	10 (6,5)	NS	< 0,001	NS
- Cardiovascular	12 (4,5)	0	2 (1,3)			<0,001
Fiebre (n= 615)	199 (83)	201 (85,5)	116 (83)	NS	NS	NS
Leucocitosis (n= 636)	129 (51,2)	90 (38,1)	49 (33,1)	0,001	0,002	NS
Sepsis grave	24 (9)	38 (15,1)	16 (10,4)	NS	NS	NS
Shock séptico	39 (14,6)	19 (7,6)	12 (7,8)	0,09	0,01	NS
Estancia media	15,9± 2	39,9 ± 25	11,9 ± 1	NS	< 0,001	< 0,001
Mortalidad cruda	36 (13,5)	56 (22,3)	26 (17)	NS	0,006	NS
Antibiótico previo	49 (20,4)	123 (50,8)	49 (32)	<0,001	< 0,001	0,002
Antibiótico inadecuado	55 (20,6)	88 (35)	36 (23,5)	NS	< 0,001	0,001

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ²VIH: virus de la inmunodeficiencia humana;³BSP: bacteriemia secundaria probable.

La proporción de tratamientos empíricos inadecuados en las B-RCS fue numéricamente mayor que en las BAC, aunque las diferencias no fueron significativas (23,5% vs 20,6%). Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos de bacteriemias en comparación con las BN si fueron significativas: 23,5% en B-RCS y 20,6% en BAC vs 35% en BN; $p < 0,001$.

No se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad cruda entre las B-RCS en comparación con los otros grupos. Sin embargo, la mortalidad de las BN si fue significativamente superior a la de las BAC (22,3% vs 13,5%; $p = 0,006$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad atribuida a la bacteriemia en función de la adquisición (Tabla 12 y Figura 16).

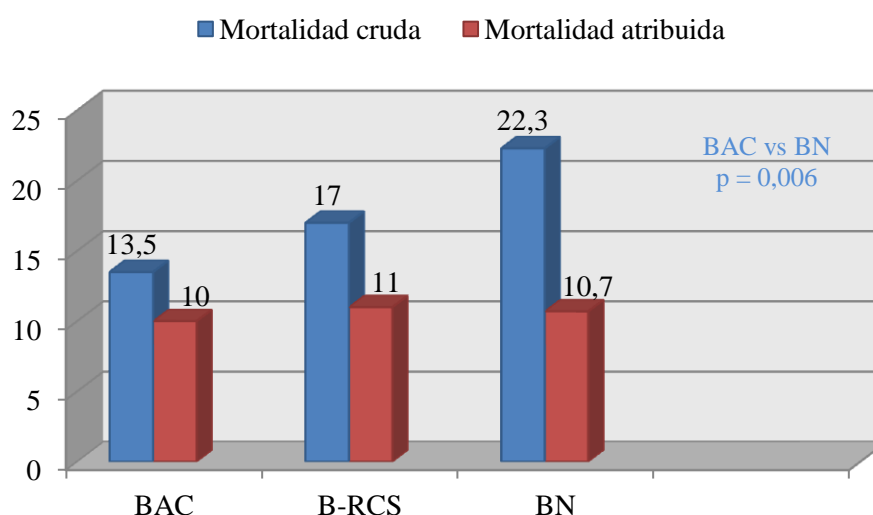


Figura 16. Mortalidad de las bacteriemias en función de la adquisición (los datos se expresan en porcentajes)

1.3.3.3. Microbiología

Se aislaron un total de 158 microorganismos que se distribuyeron de la siguiente manera: gramnegativos 117/158 (74%), grampositivos 33/158 (20,8%), anaerobios 4/158 (2,5%) y levaduras 4/158 (2,5%) (Tabla 12). Los microorganismos más frecuentemente aislados en las B-RCS fueron, *E. coli* (50%), *Klebsiella* spp. (6,2%) y *P. aeruginosa* (7,6%).

La distribución de los microorganismos según la adquisición de la bacteriemia se muestra en la figura 17. La proporción de gramnegativos en las BAC y las B-RCS fue semejante (67% y 74% respectivamente) y a su vez significativamente mayor que en las BN (54,5%).

También la proporción de grampositivos fue similar en las BAC y B-RCS (29% y 20,8%) y a su vez significativamente inferior que en las BN (39,7%). A pesar de estas semejanzas con las BAC, hubo diferencias en cuanto a la presencia de microorganismos no “esperables” por ser habitualmente más frecuentes en la adquisición nosocomial: *P. aeruginosa* (7,6% vs 2,8% en BC $p < 0,001$), ECN (2,5%) y las levaduras (2,5% vs 1,8% en BC; $p = 0,03$). Otro microorganismo típicamente nosocomial como *Acinetobacter* spp, aunque en mucha menos frecuencia que en las BN (1,4%), también estuvo implicado en la etiología de las B-RCS (0,6%), mientras que no se aisló en ningún episodio de BAC.

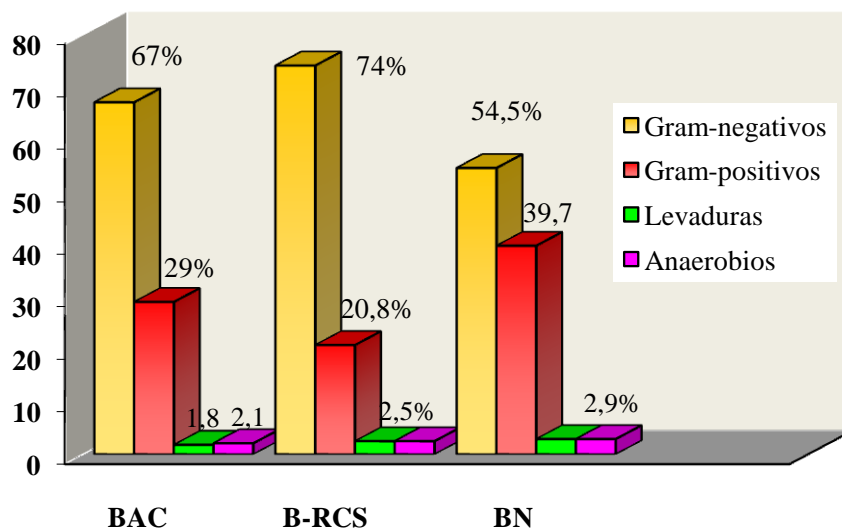


Figura 17. Distribución de los microorganismos en función de la adquisición

Tabla 12. Etiología y resistencia antimicrobiana en función de la adquisición.

Microorganismos	Adquisición n (%)			P		
	BC N = 282	BN N = 277	RCS N= 158	BC Vs B-RCS	BC Vs BN	BN vs B-RCS
Gram-negativos	189 (67)	151 (54,5)	117 (74)	NS	0,004	< 0,001
<i>E. coli</i>	140 (49,6)	53 (19,1)	79 (50)	NS	0,001	< 0,001
<i>Klebsiella</i> spp.	12 (4,2)	29 (10,5)	10 (6,2)	NS	0,001	0,004
<i>P. aeruginosa</i>	8 (2,8)	23 (8,3)	12 (7,6)	< 0,001	0,001	NS
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (2)	20 (7,2)	6 (3,8)	NS	0,001	< 0,001
<i>Proteus</i> spp.	4 (1,4)	6 (2,2)	4 (2,5)	NS	NS	NS
Otros	20 (7)	20 (7,2)	6 (3,8)	-	-	-
Gram-positivos	82 (29)	110 (39,7)	33 (20,8)	NS	0,004	< 0,001
<i>S. aureus</i>	27 (9,6)	26 (9,4)	9 (5,7)	< 0,001	NS	< 0,001
ECN ¹	0	70 (25,3)	4 (2,5)	< 0,001	0,001	< 0,001
<i>S. pneumoniae</i>	26 (9,2)	1 (0,4)	6 (3,8)	< 0,001	0,001	< 0,001
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (3,6)	9 (3,2)	5 (3,2)	NS	NS	NS
Otros	19 (6,7)	4 (1,4)	9 (5,6)	-	-	-
Anaerobios	6 (2,1)	8 (2,9)	4 (2,5)	NS	NS	NS
Levaduras	5 (1,8)	8 (2,9)	4 (2,5)	0,03	0,02	NS
ResistenciaATB ²	73 (27)	157 (62,5)	81 (53)	<0,001	0,001	0,02
SARM ³	2/27 (7,4)	8/26 (31)	2/9 (22)	<0,001	0,001	NS
BGN-BLEE ⁴	6/174 (3,4)	16/117(14)	15/103(15)	< 0,001	<0,01	NS
BGN-IMP-R ⁵	0	6/32 (19)	1/14 (7,1)	-	-	< 0,001

¹ ECN: estafilococo coagulas negativo; ² ATB: antimicrobiano; ³ SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; ⁴BGN-BLEE: bacilo gramnegativo productor de betalactamasa de espectro extendido; ⁵BGN-IMP-R: bacilo gramnegativo no fermentador resistente a imipenem.

Por último, la resistencia antimicrobiana globalmente fue significativamente más frecuente en las B-RCS (53%) y BN (62%) que en las BAC (27%) (Tabla 12). Además, los microorganismos multirresistentes (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas) también fueron significativamente más frecuentes en los episodios nosocomiales y en los relacionados con los cuidados sanitarios (Tabla 12).

1.4. BACTERIEMIAS EN POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES

Con el objetivo de conocer mejor las bacteriemias en nuestro centro, estudiamos en profundidad los episodios que ocurrieron en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes con cáncer. Ambas, son poblaciones de pacientes con características propias que presentan una incidencia elevada de bacteriemia.

1.4.1. Bacteriemias en los pacientes ingresados en UCI

Durante los dos años del estudio ingresaron en la UCI de nuestro hospital 1.249 pacientes y se detectaron 140 episodios de bacteriemia (11,2%). De ellas, 121 se incluyeron en este estudio. Más de la mitad de los casos (64, 53%) fueron de adquisición nosocomial, 44 (36,4%) fueron BAC y 13 (10,7%) fueron B- RCS (Figura 18).

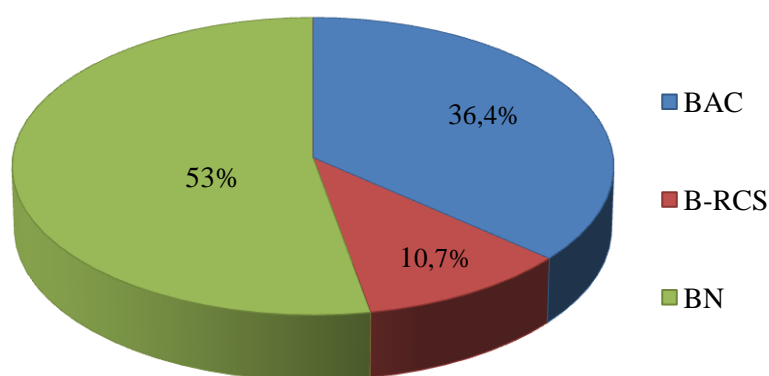


Figura 18. Adquisición de las bacteriemias de la UCI

1.4.1.1. Bacteriemias nosocomiales

La incidencia de BN en la UCI fue de 51,2 casos por 1.000 ingresos (Tabla 9). La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (rango 17-87) y hubo mayor número de varones (44 pacientes, 68,8%). Casi todos padecían alguna enfermedad de base

(94%), aunque en su mayoría (77%) se trataba de enfermedades no fatales. Los tumores sólidos (22 casos, 34,4%), la diabetes mellitus (19 casos, 30%) y la EPOC (15 casos, 23%), fueron las más frecuentes. Todos los pacientes presentaron factores de riesgo extrínseco predisponentes de bacteriemia. El catéter intravascular (98,4%) y la sonda vesical en el 73% de los casos (47 pacientes) fueron los más frecuentes. El 50% de los pacientes habían sido sometidos a cirugía, el 40,6% (26 pacientes) presentaban ventilación mecánica y el 54,7% (35 pacientes) habían recibido algún antimicrobiano previamente.

La infección del catéter (18 casos; 28%) fue el foco de origen más frecuente, seguido de la bacteriemia primaria (14 episodios, 22%) y la infección respiratoria (11 casos, 17,2%) (Figura 13).

Se aislaron un total de 73 microorganismos que se distribuyeron de la siguiente manera: gramnegativos 52% (38 aislados), grampositivos 41% (30 aislados), anaerobios 2,7% (2 aislados) y levaduras 4,1% (3 aislados). Las especies más frecuentes fueron: ECN (21 aislados; 29%), *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. con 7 aislados (9,6%) cada uno (Tabla 37).

Casi todas las bacterias aisladas (64/68, 94,1%) mostraron resistencia frente a algún antimicrobiano aunque solo en 6 casos se aislaron bacterias multirresistentes. SARM se aisló en 2 de 7 episodios de bacteriemias por *S. aureus* (28,5%), *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE se aisló en 2 de 28 bacteriemias causadas por enterobacterias (7,1%) y *Acinetobacter baumannii* multirresistente se aisló en 2 de 4 casos (50%) causados por *Acinetobacter* spp.

Casi la mitad de los pacientes (31/64, 48,4%) presentaron una sepsis grave o shock séptico. De ellos, 18 (28,1%) presentaron una sepsis grave y 13 (20,3%) desarrollaron un shock séptico. El desarrollo de una sepsis grave/shock séptico en estos pacientes fue significativamente más frecuente que en el resto de las unidades de hospitalización (Figura 19).

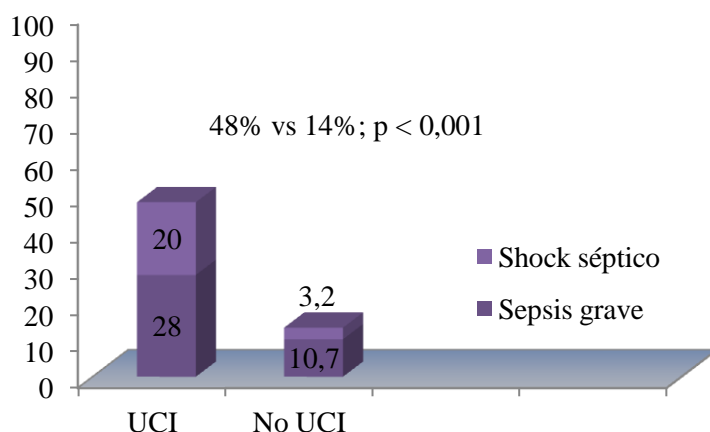


Figura 19. Desarrollo de sepsis grave/shock séptico en UCI y fuera de la UCI (los datos se expresan en porcentajes)

La estancia media hospitalaria fue de $54,2 \pm 44$ días. La proporción de tratamientos empíricos inadecuados fue de 22% (14 episodios de bacteriemia). La mortalidad cruda fue del 33% (21 pacientes) y se atribuyó directamente a la bacteriemia en 11 casos (17,2%).

1.4.1.2. Bacteriemias comunitarias y relacionadas con los cuidados sanitarios

Cincuenta y siete episodios (47%) de bacteriemias comunitarias requirieron ingreso en UCI, de ellas, 44 fueron estrictamente comunitarias (36,4%) y 13 (10,7%) fueron B-RCS.

La mediana de edad de los pacientes fue de 67 (rango 17-84) y 68 años (rango 14-87) respectivamente. La proporción hombre/mujer fue semejante en ambos grupos (50%/50% en las BAC y 46%/54% en las B-RCS). El 81% de pacientes con BAC y todos los pacientes con B-RCS presentaban enfermedades de base. La EPOC (10 casos, 23%) fue la más frecuente en los casos comunitarios y los tumores sólidos (10 casos, 23%) fueron las más frecuentes en las B-RCS.

La infección abdominal (10 casos; 22,7%) y la neumonía (8 casos; 18,2%) fueron los orígenes más frecuentes de las BAC. Las B-RCS fueron mayoritariamente de origen urinario (7 casos; 53,8%).

El shock séptico estuvo presente en el 73% de las BAC y en el 46% de las B-RCS La mortalidad cruda fue del 34% (15 pacientes) en los casos comunitarios y del 38,5% (5 pacientes) en las B-RCS Se atribuyó directamente a la bacteriemia en 12 (27,2%) y 3 pacientes (23%) respectivamente.

En las BAC se aislaron 46 microorganismos que se distribuyeron de la siguiente manera: gramnegativos 52,2% (24 aislados), grampositivos 45,6% (21 aislados) y 1 episodio de bacteriemia por anaerobios. Los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (16 aislados; 34,7%), *S. pneumonie* (10 aislados; 21,7%) y *S. aureus* (7 aislados; 15,2%). Solo se aislaron 2 bacterias multirresistentes que correspondieron a 2 cepas de *E. coli* productor de BLEE, lo que representó el 12,5% de los aislados de *E. coli* (2/16).

En las B-RCS se aislaron 13 microorganismos, de ellos el 85% fueron bacilos gramnegativos, siendo *E. coli* (9 aislados; 69,2%) el más frecuente. Solo hubo 1 episodio de bacteriemia causada por anaerobios. Se aislaron 3 bacterias multirresistentes (3/13; 23%), que correspondieron a dos cepas *E. coli* productor de BLEE (2/9; 22,2%) y una de SARM.

1.4.2. Bacteriemias en los pacientes con cáncer

Durante el periodo del estudio se detectaron 140 episodios de bacteriemia en 117 pacientes con cáncer.

La distribución de los tipos de neoplasias de los pacientes incluidos se muestra en la figura 20. Como puede observarse, los procesos hematológicos (58%) fueron los más frecuentes y de éstos predominaron las leucemias agudas (32,1% del total).

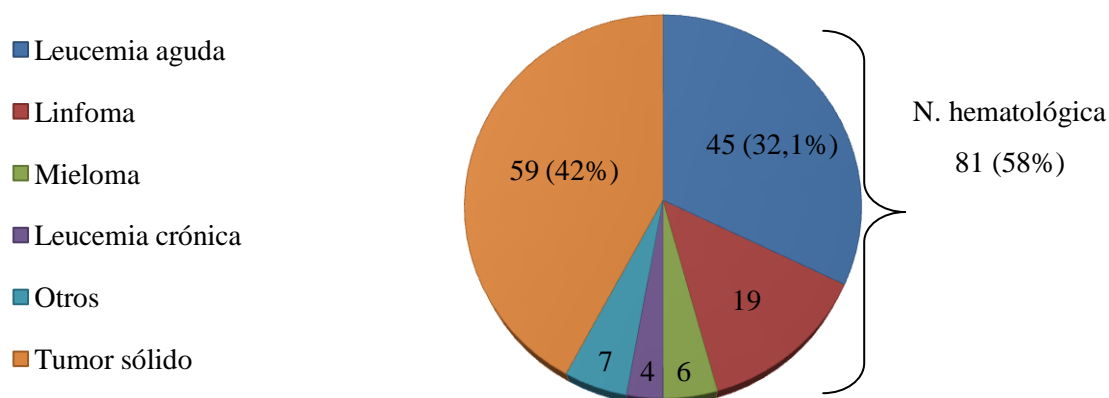


Figura 20. Distribución de tipos de neoplasias en pacientes con bacteriemia

1.4.2.1. Características de los pacientes y factores de riesgo extrínseco

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes agrupados según el tipo de neoplasia se resumen en la tabla 13. La mediana de edad global de los pacientes fue de 60,5 años (rango de 14-84) con un predominio global de los varones (69,3%). Además de los procesos neoplásicos, otras enfermedades de base presentes fueron la diabetes mellitus (28%), la cardiopatía (11,4%) y la EPOC (8,6%). Del total de los 140 pacientes, 21 (15%) presentaban una enfermedad de base rápidamente fatal y el resto últimamente fatales.

La comparación entre ambos grupos mostró que los pacientes con neoplasias hematológicas fueron significativamente más jóvenes que los que padecían tumores sólidos (mediana de 46 años vs 64; $p < 0,001$) y presentaban menor comorbilidad asociada (índice de Charlson de 2 vs 4,29; $p < 0,001$).

La mayoría de los pacientes tenía algún factor predisponente para la adquisición de la bacteriemia (Tabla 13) entre los que destacaba la presencia de catéteres intravasculares (59%), la inmunosupresión (71,4%) y la neutropenia (50%). Casi la mitad de los pacientes (46%) habían estado ingresados en los 3 meses previos y el 43,6% había consumido antimicrobianos previamente.

Tabla 13. Características de las bacteriemias en pacientes con cáncer. Número (%).

Característica	Total N= 140	Neoplasia hematológica N= 81	Tumor sólido Nº = 59	P
Edad (mediana, rango)	60,5 (14-84)	46 (14-82)	64 (20-84)	< 0,001
Hombres	97 (69,3)	53 (65,4)	44 (74,6)	0,2
Mujeres	43 (30,7)	28 (34,6)	15 (25,4)	
Ingreso	117 (83,6)	72 (89)	45 (76)	0,04
Enfermedad de base	76 (54,3)	34 (42)	42 (71,2)	0,001
- Diabetes mellitus	39 (28)	14 (17,3)	25 (42,4)	
- Cardiopatía	16 (11,4)	7 (8,6)	9 (15,3)	0,2
- EPOC ¹	12 (8,6)	1 (1,2)	11 (18,6)	< 0,001
- Neutropenia	70 (50)	59 (73)	11 (18,6)	< 0,001
Catéter intravascular	82 (58,5)	61 (75,3)	21 (35,6)	< 0,001
Sonda vesical	11 (8)	3 (3,7)	8 (13,6%)	0,03
Inmunosupresión	100 (71,4)	66 (81,5)	34 (57,6)	0,002
- Quimioterapia	88 (63)	59 (73)	29 (49)	0,03
Cirugía previa	8 (6)	0	8 (13,6)	-
Ingreso previo	46 (33)	28 (34,6)	18 (30,5)	0,6
Índice de Charlson	3,01	2 ± 0,7	4,29 ± 2,2	< 0,001
Bacteriemia comunitaria	24 (17)	8 (10)	16 (27)	0,008
Bacteriemia RCS ²	56 (40)	28 (34,6)	28 (47,5)	0,1
Bacteriemia nosocomial	60 (43)	45 (55,5)	15 (25,4)	0,001
Bact. primaria	67 (48)	42 (52)	25 (42,4)	0,2
Bact. probable	25 (18)	14 (17,3)	11 (18,6)	0,8
Bact. Secundaria	48 (34)	25 (31)	23 (39)	0,3
- Urinario	17 (12)	8 (9,9)	9 (15,2)	0,3
- Catéter	12 (8,6)	9 (11)	3 (5)	0,3
- Abdominal	6 (4,3)	2 (2,5)	4 (6,8)	0,2
- Respiratorio	12 (8,6)	6 (7,4)	6 (10)	0,2
- Piel-tejido blandos	1 (0,7)	0	1 (1,7)	0,2
Fiebre (n=126)	110 (87,3)	67/73 (92)	43/53 (81)	0,07
Sepsis grave	22 (15,7)	6 (7,4)	16 (27,1)	0,01
Shock séptico	5 (3,6)	2 (2,5)	3 (5)	0,07
Estancia media	27,85 ± 32,6	32,1 ± 23	21 ± 43	0,07
Mortalidad cruda	33 (23,6)	12 (15)	21 (35,6)	0,004
Antibiótico previo	61 (43,6)	42 (52)	19 (32,3)	0,03
Antibiótico inadecuado	34 (24,3)	18 (22,2)	16 (27)	0,5

¹ EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ² RCS: relacionada con cuidados sanitarios.

En relación con la adquisición de la bacteriemia, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de neoplasia. Como se muestra en la figura 21, las BN fueron más frecuentes en las neoplasias hematológicas (55,5% vs 25,4%, p< 0,001)

mientras que las BAC fueron más frecuentes en los pacientes con tumores sólidos (27% vs 10%, $p < 0,001$), aunque en éstos, los episodios de B-RCS fueron los más frecuentes (47,5%).

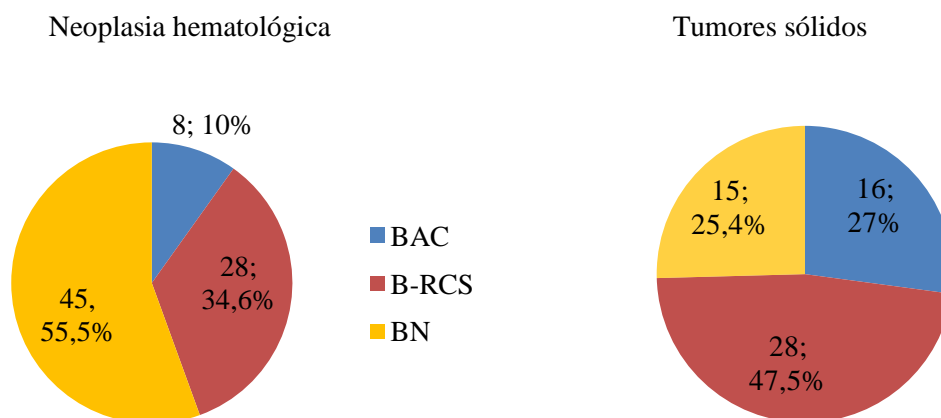


Figura 21. Adquisición de la bacteriemia en función del tipo de neoplasia

1.4.2.2. Características clínicas y evolución

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de neoplasias con relación a la puerta de entrada de la bacteriemia. La bacteriemia de origen desconocido fue la más frecuente en los dos grupos (52% en neoplasias hematológicas y 42,4% en tumores sólidos). Entre los episodios de bacteriemia secundaria, la infección del catéter (11%) fue el origen principal en las neoplasias hematológicas mientras que en los tumores sólidos fue la infección urinaria (15,2%).

La sepsis grave, presente en 22 casos (15,7%), fue significativamente más frecuente en los pacientes con tumores sólidos (27,1% vs 7,4%, $p = 0,01$). Solo hubo 5 casos de shock séptico (3,6%).

El tratamiento empírico fue inadecuado en el 24,3% de los casos. Los antimicrobianos más utilizados como tratamiento empírico fueron: carbapenemas en 54 casos (38,5%), betalactámicos en 53 casos (38%), glucopéptidos en 30 casos (21,4%), quinolonas en 29 casos (21%), aminoglucósidos en 19 casos (13,6%), antifúngicos en 16 casos

(11,4%), anaerobicidas en 5 casos (3,6%) y macrólidos en 5 (3,6%). Casi la mitad de los pacientes (47,1%) recibían más de un antimicrobiano empírico. Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes hematológicos fueron las carbapenemas en monoterapia en el 24,7% (20/81), las combinaciones de carbapenemas con gluco péptidos y/o aminoglucósidos en el 23,4% (19/81) y las combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos y/o gluco péptidos en el 13,6% (11/81).

En los pacientes con tumores sólidos las pautas antimicrobianas más frecuentemente utilizadas fueron el uso de betalactámicos en monoterapia (14/59, 23,7%), el uso de quinolonas en monoterapia (14/59, 23,7%), las carbapenemas en monoterapia (7 casos, 12%) y la combinación de betalactámicos o carbapenemas con aminoglucósidos (7 casos, 12%).

Casi todos los pacientes fueron hospitalizados, excepto 23 (16,4%) que recibieron tratamiento antibiótico ambulatorio. La mayor parte de estos pacientes padecían tumores sólidos (14 casos, 61%) y no presentaban neutropenia (19 casos, 83%). La tasa de inadecuación del tratamiento empírico en estos casos fue del 17,4% (4 casos) y fallecieron 3 pacientes (13%), en dos de ellos la muerte se atribuyó a la bacteriemia. Los pacientes que fallecieron padecían neoplasias hematológicas rápidamente fatales, y la situación terminal de la enfermedad de base fue el motivo de la decisión de no ingreso de los propios pacientes.

Del total de los casos estudiados fallecieron 33 pacientes (23,6%). De ellos, la muerte se atribuyó a la bacteriemia en 17 casos (12,1%). Tanto la mortalidad cruda como la relacionada con la bacteriemia de los pacientes con tumores sólidos fue significativamente mayor que la de los pacientes con neoplasias hematológicas (35,6% vs 15% de mortalidad cruda, $p = 0,004$ y 22% vs 5% de mortalidad relacionada, $p < 0,001$).

1.4.2.3. Microbiología

Se aislaron 153 microorganismos y hubo 13 episodios (9,3%) de bacteriemias polimicrobianas. Los microorganismos se distribuyeron de la siguiente manera: gramnegativos 66,6%, grampositivos 28%, levaduras 4% y anaerobios 1% (Tabla 14 y Figura 22). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: en los pacientes con neoplasias hematológicas *E. coli* (35%), ECN (17%) y *P. aeruginosa* (11,7%) y en los pacientes con tumores sólidos, *E. coli* (41,5%), *Streptococcus* del grupo viridans (SGV) (11%) y *S. aureus* (9,2%) (Tabla 14).

En los 60 episodios de bacteriemias nosocomiales se aislaron un total de 67 microorganismos, siendo los ECN (18 aislados, 27%) los más frecuentes. A pesar de ello, los bacilos gramnegativos causaron el 55% de estos episodios y los grampositivos el 39%.

Tabla 14. Etiología de las bacteriemias en pacientes con cáncer. Número (%).

Microorganismo	Total N= 153	Tipo neoplasia		Neutropenia	
		Hematológica N = 88	Sólida N = 65	Sí N = 77	No N = 76
Gramnegativos	102 (66,6)	62 (70,4%)	40 (61,5)	53 (69)	49 (64,5)
<i>E. coli</i>	58 (38)	31 (35)	27 (41,5)	28 (36,4)	30 (39,5)
<i>Klebsiella</i> spp.	12 (8)	6 (7)	6 (9)	6 (8)	6 (8)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (10,5)	12 (14)	4 (6)	9 (11,7)	7 (9)
Otros	16 (10,5)	13 (15)	3 (5)	10 (13)	6 (8)
Grampositivos	43 (28)	21 (24)	22 (34)	22 (28,6)	21 (27,6)
<i>S. epidermidis</i>	14 (9)	11 (12,5)	3 (5)	10 (13)	4 (5,2)
ECN	6 (4)	4 (4,5)	2 (3)	3 (4)	3 (4)
<i>S. aureus</i>	7 (4,6)	1 (1,1)	6 (9,2)	3 (4)	4 (5)
<i>Enterococcus</i> spp.	6 (4)	2 (2,3)	4 (6)	2 (2,6)	4 (5)
<i>Streptococcus</i> spp.	8 (5)	1 (1,1)	7 (11)	3 (4)	5 (6,6)
Otros	2 (1)	2 (2,3)	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Levaduras	6 (4)	4 (4,5)	2 (3)	1 (1,3)	5 (6,6)
Anaerobios	2 (1)	1 (1,1)	1 (1,5)	1 (1,3)	1 (1,3)

La presencia de resistencia antimicrobiana fue similar entre los dos grupos de neoplasias. Solo hubo 1 caso de bacteriemia por SARM. El porcentaje global

enterobacterias productoras de BLEE fue 17,5% (14/70). Se aislaron 14 cepas de *E. coli* productoras de BLEE (14/58, 24%), 9 en pacientes hematológicos (9/31, 29%) y 5 en pacientes con tumores sólidos (5/27, 18,5%). La resistencia frente a quinolonas se detectó en el 32,5% de los bacilos gramnegativos (33/102), siendo del 27,4% en los aislados de pacientes hematológicos (17/62 aislados) y del 40% (16/40) en los aislados de los pacientes con tumores sólidos. Sólo se aisló 1 cepa de *P. aeruginosa* (1/16, 6,2%) resistente a las carbapenemas y una cepa de SGV con sensibilidad intermedia frente a penicilina.

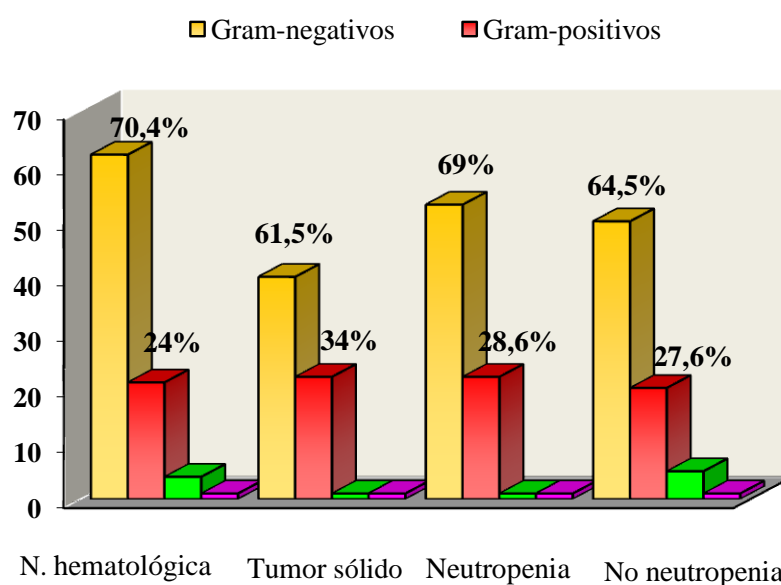


Figura 22. Etiología de las bacteriemias en pacientes con cáncer

1.4.2.4. Estudio comparativo entre pacientes neutropénicos y no neutropénicos

De los 140 episodios de bacteriemia que ocurrieron en pacientes con cáncer, ésta se produjo durante un episodio de neutropenia en 70 ocasiones (50%). En la tabla 15 se puede ver la comparación de las características entre los pacientes neutropénicos y no neutropénicos.

Tabla 15. Características de las bacteriemias en función de la presencia de neutropenia.

Característica	Neutropenia Nº (%) = 70	No neutropenia Nº(%) = 70	P
Edad (mediana, rango)	43 (14-82)	69 (17-84)	< 0,001
Hombres /Mujeres	51 (73)/19 (27)	46 (66)/24 (34)	0,3
Ingreso (Si/No)	66 (94,3) / 4 (5,7)	51 (73) /19 (27)	0,001
Neoplasia hematológica	59 (84,3)	11 (15,7)	< 0,001
Tumor sólido	11 (15,7)	59 (84,3)	< 0,001
Diabetes mellitus	10 (14,3)	29 (41,4)	< 0,001
EPOC ¹	2 (3)	10 (18,6)	0,01
Catéter intravascular	51 (73)	31 (44,3)	0,001
Sonda vesical	1 (1,4)	10 (14,3)	0,005
Cirugía previa	-	8 (11,4)	0,004
Ingreso previo	24 (34,3)	22 (31,4)	0,2
Bacteriemia comunitaria	6 (8,6)	18 (26)	0,001
Bacteriemia RCS ²	23 (33)	19 (27)	0,3
Bacteriemia nosocomial	41 (58,6)	15 (21,4)	< 0,001
Bacteriemia primaria	44 (63)	23 (33)	0,002
Bacteriemia probable	10 (14,3)	15 (21,4)	NS
Bacteriemia secundaria	16 (23)	32 (45,7)	0,004
- Urinaria	4 (5,7)	13 (18,6)	0,02
- Catéter	7 (10)	5 (7,1)	0,5
- Abdominal	2 (3)	4 (5,7)	0,4
- Respiratorio	3 (4,3)	9 (13)	0,07
- Piel-tejido blandos	-	1 (1,4)	0,3
Fiebre sin foco	46 (66%)	28 (40)	0,002
Sepsis grave	9 (13)	18 (26)	0,05
Shock séptico	3 (4,3)	2 (3)	0,1
Antibiótico previo	38 (60,3)	23 (35,4)	0,005
Antibiótico inadecuado	12 (17)	22 (31,4)	0,04
Mortalidad cruda	15 (21,4)	18 (26)	0,5

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ² RCS: asociada a cuidados sanitarios

Los pacientes neutropénicos fueron más jóvenes que los no neutropénicos (mediana de 43 años vs 69; $p < 0.001$). La presencia de neutropenia fue significativamente más frecuente entre los pacientes con neoplasias hematológicas que entre los que tenían tumores sólidos (84,3 vs 15,7% respectivamente; $p < 0,001$).

En cuanto a los factores de riesgo extrínseco, en los pacientes neutropénicos la presencia de catéteres intravasculares (73%) fue significativamente superior ($p = 0.001$). También fue muy superior el porcentaje de pacientes que había consumido antimicrobianos previamente (60,3% vs 35,4%).

La bacteriemia de adquisición nosocomial fue más frecuente en neutropénicos (58,5% vs 25,4; $p < 0,001$). La mayoría de las bacteriemias en pacientes con neutropenia fueron de origen desconocido (63%), mientras que en los casos sin neutropenia predominaron las bacteriemias secundarias.

La sepsis grave y el tratamiento empírico inadecuado fueron significativamente más frecuentes en los pacientes sin neutropenia (Tabla 15). La mortalidad cruda fue similar en ambos grupos de pacientes (21,4% y 26% en neutropénicos y no neutropénicos respectivamente).

En relación con la etiología, la distribución de los microorganismos fue similar en ambos grupos de pacientes (Tabla 14 y figura 22). Los microorganismos gramnegativos (69% en neutropénicos y 64,5% en los no neutropénicos) predominaron sobre los grampositivos (28,6% y 27,6% respectivamente). Los aislados más frecuentes en los pacientes neutropénicos fueron *E. coli* (36,4%) *Staphylococcus epidermidis* (13%) y *P. aeruginosa* (11,7%). Estos mismos microorganismos, también fueron los más frecuentes en los pacientes sin neutropenia: *E. coli* (39,5%; ECN (9,2%) y *P. aeruginosa* (9%).

2. CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LAS BACTERIEMIAS

2.1. ORIGEN DE LAS BACTERIEMIAS

Del total de las bacteriemias estudiadas, 175 (26,1%) fueron de origen desconocido o bacteriemias primarias (BP), 373 (55,6%) fueron bacteriemias secundarias (BS) y 123 casos (18,3%) fueron considerados como secundarias probables (BSP) (Figura 23).

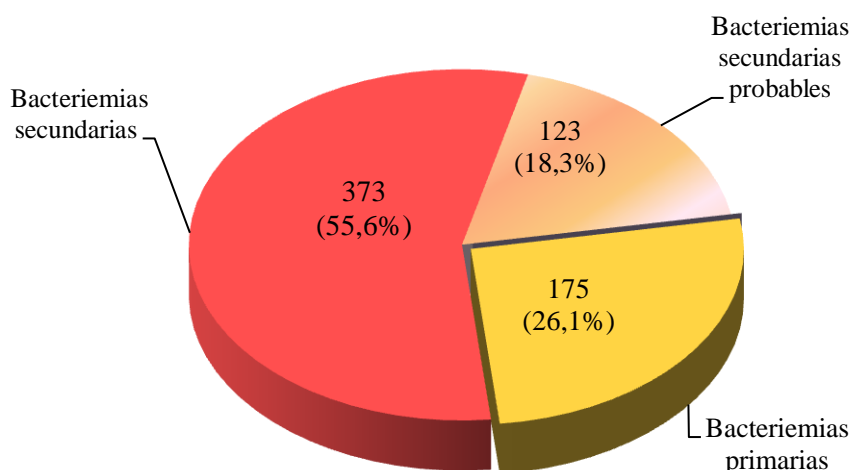


Figura 23. Puerta de entrada de las bacteriemias

2.1.1. Bacteriemias primarias

Las BP predominaron en la adquisición nosocomial, en las que representaron el 31,5% (79/251 casos) mientras que solo representaron un 19,5% (55/267 casos) de las BAC.

Para estudiar las BP se compraron sus características con las de las BS. Observamos que las BP ocurrieron con más frecuencia que las BS en pacientes con neoplasias hematológicas (42/175; 24% vs 25/373; 6,7%; $p < 0,001$), con neutropenia (44/175; 26% vs 16/373; 4,3%; $p < 0,001$) y en general con mayor comorbilidad según el índice de Charlson (media de $2,4 \pm$ en BP vs 1,9 en las BS, $p = 0,001$).

Desde el punto de vista clínico, la presencia de sepsis grave y shock séptico fue menos frecuente en las BP que en las BS (29/175; 16,6% vs 95/373; 25,3%; $p = 0,01$). También hubo diferencias significativas entre las BP y BS en lo referente a la tasa de inadecuación del tratamiento empírico (57/175; 32,6% en BP vs 91/373; 24,4% en BS $p = 0,04$) y en la mortalidad cruda (40/175; 23% en BP vs 55/373; 14,7% en BS, $p = 0,01$). Sin embargo la mortalidad relacionada con la bacteriemia fue similar en ambos grupos (10,4% en las BP vs 10,7% en las BS, $p = 0,3$).

En relación con la etiología, solo los microorganismos anaerobios se aislaron con mayor frecuencia en las BP que en las BS (3,7% vs 1,6%; $p = 0,01$).

2.1.2. Bacteriemias secundarias probables

La ausencia de documentación microbiológica no permitió establecer con certeza la puerta de entrada de la bacteriemia, a pesar de la presencia de focalidad clínica, en 123 casos (18,3%). De ello, 55 casos (44,7%) no se confirmaron microbiológicamente porque no se envió ninguna muestra para cultivo (Figura 24). En los 68 casos restantes se enviaron muestras para cultivo pero los resultados fueron negativos o discordantes con el aislamiento de los hemocultivos.

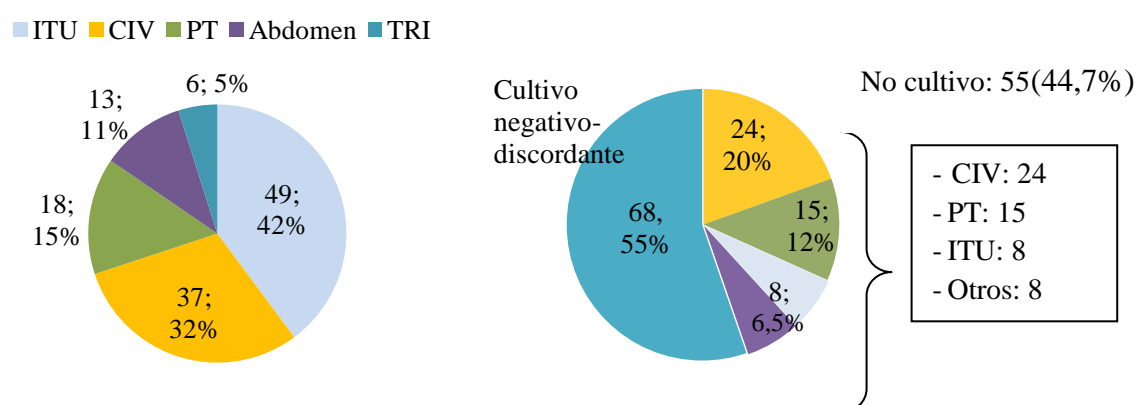


Figura 24. Focos de origen y causas de las bacteriemias secundarias probables.

ITU: infección del tracto urinario, CIV: catéter intravascular, PT: piel-tejido; TRI: tracto respiratorio inferior.

El estudio comparativo entre estos episodios con los que se confirmaron microbiológicamente se resume en la tabla 16. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos grupos respecto a los datos demográficos, clínicos ni evolutivos. Sin embargo, las BSP fueron significativamente más frecuentes que las confirmadas en los episodios nosocomiales (44,7% vs 31,4%, $p=0,002$), en los pacientes con neutropenia (9% vs 4,3%) y en los que portaban un catéter intravascular (53% vs 38,6%).

Tabla 16. Características de las bacteriemias en función del foco de origen confirmado

Característica	BS N (%)=373	BSP N (%)=123	P
Edad (mediana, rango)	69 (14-95)	70 (14-94)	< 0,3
Sexo varón	218 (58,4)	78 (63,4)	0,3
Enfermedades de base	328 (88)	118 (96)	0,009
- Neoplasia hematológica	29 (7,7)	16 (13)	0,1
- Neoplasia sólida	90 (24)	31 (25)	0,2
- Diabetes mellitus	88 (23,6)	28 (23)	0,8
- EPOC ¹	60 (16)	20 (16,3)	0,8
Neutropenia	16 (4,3)	11 (9)	0,04
Catéter intravascular	144 (38,6)	65 (53)	0,006
Sonda vesical	88 (23,6)	31 (25,2)	0,7
Antibiótico previo	122 (32,7)	40 (32,5)	0,6
Ingreso previo	76 (20,3)	20 (16,3)	0,3
Mcabe:			
No fatal	281 (75,3)	89 (72,4)	0,5
Últim./rápidamente fatal	92 (24,7)	34 (27,6)	
Bacteriemia comunitaria	178 (47,7)	37 (30)	
Bacteriemia RCS ²	78 (21)	31 (25,2)	0,002
Bacteriemia nosocomial	117 (31,4)	55 (44,7)	
Sepsis grave	95 (25,5)	24 (19,5)	0,1
Antibiótico inadecuado	91 (24,4)	33 (27)	0,5
Mortalidad cruda	55 (14,7)	23 (18,7)	0,2
Mortalidad relacionada	40 (10,7)	12 (9,7)	0,1

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ² RCS: asociada a cuidados sanitarios.

Los focos de origen de las BSP se muestran en la figura 24. La infección urinaria (49 casos, 40%) y el catéter intravascular (37 episodios, 30%) fueron los más frecuentes.

De las 49 bacteriemias (40%) de probable origen urinario, en 8 casos (16,3%) no se cultivaron muestras de orina y en el resto, el urocultivo fue negativo (22 casos, 45%), estaba contaminado (16 casos, 32,6%) o se obtuvo un resultado discordante (3 casos, 6%). La mayoría de los urocultivos negativos (14 casos) fueron tomados mientras los pacientes recibían antibióticos.

De los 37 episodios de bacteriemias con probable origen en el catéter en 24 casos no se envió para cultivo ninguna otra muestra microbiológica. De ellos, en 10 casos los catéteres centrales no se retiraron durante el episodio de la bacteriemia y no se utilizaron métodos diagnósticos conservadores y, en 14 casos los catéteres fueron retirados pero no se enviaron a cultivar, 12 de ellos fueron catéteres periféricos. En los 13 casos restantes el cultivo del catéter fue negativo, y todos recibían tratamiento antibiótico en ese momento.

2.1.3. Bacteriemias secundarias

Los orígenes de las 373 bacteriemias secundarias se muestran en la figura 25.

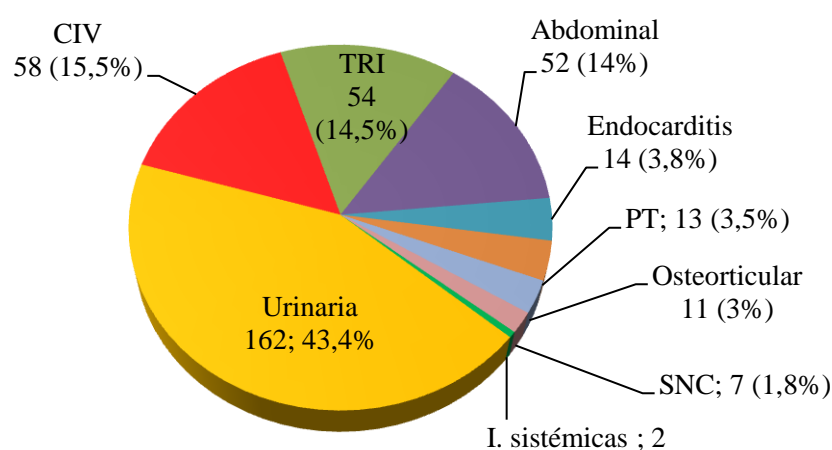


Figura 25. Focos de origen de las bacteriemias secundarias

CIV: catéter intravascular, PT: piel-tejido, TRI: tracto respiratorio; SNC: sistema nervioso central

El tracto urinario (162 casos, 43,4%) y el catéter intravascular (58 casos, 15,5%) fueron los focos de origen más frecuentes.

2.1.3.1. Bacteriemias urinarias

Durante el periodo del estudio se detectaron 162 episodios (24,1% del total) de bacteriemias de origen urinario. Las características epidemiológicas y clínicas de estas bacteriemias se muestran en la tabla 17.

La mediana de edad fue de 75 años y la proporción hombre/mujer fue similar (47,5%/52,5%). Hubo diferencias significativas en el sexo según la adquisición. Las BAC fueron más frecuentes en las mujeres que en los varones (60/83, 72,3% vs 23/83, 27,7%; $p < ,0001$). Los varones predominaron sobre las mujeres en los episodios nosocomiales (18/31; 58% vs 13/31, 42%; $p < 0,001$) y en las B-RCS (36/48, 75% vs 12/48, 25%; $p < 0,001$).

La mayoría (86%) de los pacientes padecía alguna enfermedad crónica y en 77 casos (47,5%) presentaban alteraciones urológicas. La litiasis (34 casos), las neoplasias del tracto urinario (26 casos) y las infecciones urinarias de repetición fueron las más frecuentes

La mitad de las bacteriemias fueron de adquisición comunitaria (51%), el 19% (31 casos) fueron nosocomiales y hubo 48 casos (29,6%) de B-RCS. Casi la totalidad de las BN (29/31 casos) estaban relacionados con la presencia de sonda vesical. La mediana de días de sondaje hasta el desarrollo de la bacteriemia fue de 7 días (rango 1-40).

Hubo 22 pacientes (13,6%) que fueron remitidos a su domicilio y en los casos que ingresaron la estancia media global fue de $12,5 \pm 13$ días (mediana de 8). Hubo diferencias importantes en la estancia media según la adquisición. Las BAC tuvieron una estancia media inferior a las BN y a las B-RCS ($7 \pm 1,4$ días vs $21,4 \pm 13$ días vs $14,4 \pm 9,1$ días respectivamente).

Solo 14 pacientes (8,6%) presentaron una sepsis grave y 10 (6,2%) desarrollaron un shock séptico. La mortalidad cruda fue de 6,2% (10 casos) y solo en 6 pacientes (3,7%) la muerte se atribuyó la bacteriemia.

Tabla 17. Características clínico-epidemiológicas de las bacteriemias urinarias.

Característica	Número (%) N = 162
Edad (mediana, rango)	75 (31 - 87)
Hombres/Mujeres	77 (47,5)/ 85 (52,5)
Ingreso (Sí/No)	140 (86,4) / 22 (13,6)
Enfermedades de base	139 (86)
- Diabetes mellitus	37 (23)
- Neoplasia hematológica	9 (5,5)
- Tumor sólido	32 (19,8)
- EPOC ¹	25 (15,4)
- Alteraciones urológicas	77 (47,5)
Sonda vesical	42 (26)
Antibiótico previo	37 (23)
Servicio de la bacteriemia	
- Médicos	88/140 (63)
- Quirúrgicos	27/140 (19,3)
- Alto riesgo (UCI, Oncohematología)	25/140 (18)
Bacteriemia comunitaria	83 (51,2)
Bacteriemia RCS ²	48 (29,6)
Bacteriemia nosocomial	31 (19)
Síndrome miccional	151 (93,2)
Sepsis grave	14 (8,6)
Shock séptico	10 (6,2)
Antibiótico inadecuado	34 (21)
Estancia (media)	12,5 ± 13
Mortalidad cruda	10 (6,2)
Mortalidad relacionada	6 (3,7)

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ² RCS: relacionada con cuidados sanitarios

Se aislaron un total de 166 microorganismos. Los bacilos gramnegativos representaron el 95% de todos los aislados (157 aislados), siendo *E. coli* el agente etiológico más frecuente (125 aislados, 75,3%). Solo se aislaron 9 (5,4%) microorganismos grampositivos (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* y *S. aureus*). Se aisló un agente etiológico distinto a *E. coli* más frecuentemente en los varones, en las BN y

en las B-RCS, en los pacientes con factores de riesgo extrínseco como la sonda vesical, la inmunosupresión y la cirugía previa y en aquellos que tenían el antecedente de haber tomado antibióticos en los meses previos (Tabla 18).

Tabla 18. Características de la bacteriemia urinaria por *E. coli* frente a la causada por otras etiologías.

Característica	<i>E. coli</i> N (%)=125	No <i>E. coli</i> N (%) = 37	p
Hombres / Mujeres	48 (38,4)/77 (61,6)	29 (78,4)/8 (21,6)	< 0,001
Alteraciones urológicas	55 (44)	24 (64,8)	0,5
Bacteriemia comunitaria	74 (59)	9 (24,3)	
Bacteriemia RCS	33 (26,4)	15 (40,5)	0,001
Bacteriemia nosocomial	18 (14,4)	13 (35)	
Sonda vesical	23 (18,4)	19 (51)	< 0,001
Inmunosupresión	6 (4,8)	6 (16)	< 0,001
Cirugía previa	7 (5,6)	10 (27)	< 0,001
Uso previo de antibiótico	22 (17,6)	15 (40,5)	0,009
Tratamiento inadecuado	23 (18,4)	11 (29,7)	0,1

La tabla 19 muestra los bacilos gramnegativos aislados y su tasa de resistencia frente a los antimicrobianos más utilizados. La resistencia de las enterobacterias frente a ciprofloxacino fue del 35%. La resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación fue del 8,2% (12/146), la mayoría de los aislados fueron (11/146, 7,5%) fueron enterobacterias productoras de BLEE (10 *E. coli* y 1 caso *K. pneumoniae*). El porcentaje de *E. coli* BLEE fue de 8% (10/125) y varió en función de la adquisición siendo de 21% (7/33 cepas de *E. coli*) en las B-RCS, 9,4% (4 de 74 cepas) en las BAC y 5,5% (1/18 cepas) en las BN.

Los antimicrobianos más utilizados en el tratamiento empírico fueron la ceftriaxona en el 37,6% (61 casos), amoxicilina-clavulánico en el 31% (50 casos) y las quinolonas en el 21% (34 casos). El tratamiento de las bacteriemias fue inadecuado en 34 casos (21%) y en el 81% (9/11) de las causadas por enterobacterias productoras de BLEE.

Tabla 19. Resistencia de los bacilos gramnegativos causantes de bacteriemia urinaria frente a los antimicrobianos de uso más frecuente.

Microorganismo	Aislados	Resistencia antimicrobiana				
	N° (%)	N° (%)				
	N= 157	AMC 37 (23,6)	Cef. 3 ^a 16 (10,2)	CIP 57 (36,3)	CN 24 (15,3)	IPM 1 (0,6)
Enterobacterias	146 (93)	26 (18)	12 (8,2)	51 (35)	17 (11,6)	0
<i>E. coli</i>	125 (75,3)	19 (15)	10 (8)	46 (36,8)	16 (13)	0
<i>Klebsiella spp.</i>	8 (4,8)	1 (12,5)	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	0
<i>Proteus spp.</i>	5 (3)	1 (20)	0	2 (40)	0	0
<i>Citrobacter spp.</i>	3 (1,8)	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (1,8)	3 (100)	1 (33,3)	0	0	0
<i>Serratia spp.</i>	2 (1,2)	2 (100)	0	0	0	0
No fermentadores	11 (7)	11 (100)	4 (36,3)	6 (54,5)	7 (64)	1 (9)
<i>P. aeruginosa</i>	10 (6)		4 (40)	6 (60)	7 (70)	1 (10)
<i>Flavimonas spp.</i>	1 (0,6)		0	0	0	0

AMC: amoxicilina-clavulánico; Cef. 3^a: cefalosporinas de tercera generación; CIP: ciprofloxacino; CN: gentamicina; IPM: imipenem.

2.1.3.2. Bacteriemias relacionadas con el catéter

Durante el periodo de estudio hubo 95 episodios de bacteriemia en los que se sospechó una bacteriemia relacionada con el catéter (BRC). De ellos, 37 casos (39%) no fueron confirmados y en 24 ocasiones (25% del total de sospechas) el motivo fue la ausencia de técnicas de diagnóstico microbiológico. Hubo 58 casos de BRC probadas, lo que representa una incidencia de 0,2%. La mayoría de las BRC (96,5%) se debieron a un catéter venoso central y la vía más frecuente implicada fue la yugular (34 ocasiones, 58,6%), seguida del catéter central de inserción periférica (11 casos, 19%). Solo se diagnosticaron 2 episodios de BRC por catéter venoso periférico.

La distribución de los servicios en los que ocurrieron las BRC se muestra en la figura 26. Los servicios con mayor número de BRC fueron los quirúrgicos (36%) y la UCI (15%).

La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años (rango 14-95) y predominaron los varones (65,5%). Casi todos los pacientes (96,5%) presentaban enfermedades de base, la enfermedad neoplásica (67,2%), el tratamiento inmunosupresor (14 pacientes, 24,1%) y la diabetes (9 pacientes; 15,5%) fueron las más frecuentes

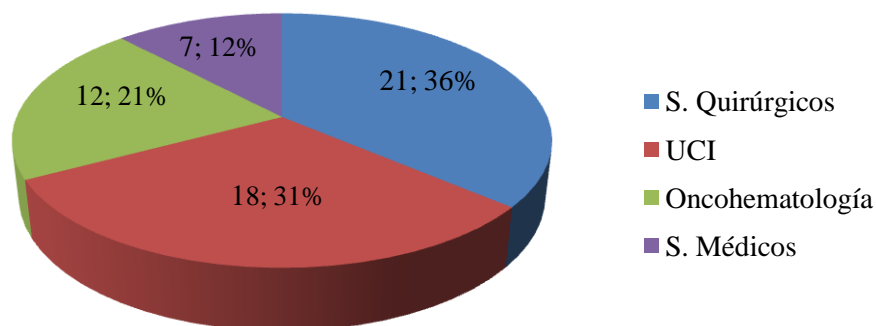


Figura 26. Distribución de los servicios con bacteriemias relacionadas con el catéter

Casi la totalidad de los casos fueron nosocomiales (54 casos), hubo 4 casos de BRC relacionadas con los cuidados sanitarios. La media de días desde la inserción del catéter al desarrollo de la bacteriemia fue de 14 ± 16 días.

Solo 15 pacientes (26%) mostraron signos locales de infección del catéter. Once pacientes desarrollaron una sepsis grave (19%) y en 7 casos la bacteriemia evolucionó a shock séptico (12,1%). La bacteriemia se complicó en 5 casos (8,6%), la tromboflebitis séptica fue la complicación más frecuente (3 casos).

La estancia media de los pacientes fue de $52,26 \pm 43$ días. La mortalidad cruda de las BRC fue de 10,3% (6 pacientes), de ellos en 3 casos (5,2%) la muerte se atribuyó a la bacteriemia.

Se aislaron un total de 66 microorganismos y hubo 6 casos (10,3%) de bacteriemia polimicrobiana. Como era de esperar, los microorganismos grampositivos representaron el 70% (46 aislados). *S. epidermidis* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (28 casos, 42,4%) seguido de *S. aureus* (10 casos, 15%). Casi

todos los ECN (90%) fueron resistentes a la meticilina. Hubo 5 casos de BRC por SARM, lo que representó el 50% (5/10) de las BRC por este microorganismo. Los bacilos gramnegativos representaron el 23% de los agentes causales de BRC (15 aislados) y fueron la causa de 11 episodios (19%). *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp. fueron los aislados más frecuentes en 5 casos cada uno (7,5%). Estos microorganismos no mostraron problemas de multiresistencia. Las levaduras se aislaron en 5 casos (7,5%).

Los antimicrobianos empíricos más utilizados en el tratamiento empírico de estas bacteriemias fueron los glucopéptidos (30 ocasiones; 52%) seguidos de la piperacilina-tazobactam en el 26% (15 ocasiones) y las carbapenemas en el 20,7% (12 casos). El tratamiento empírico fue inadecuado en 25 casos (43%). De ellos, 5 pacientes no recibían ningún antimicrobiano en el momento de notificar la bacteriemia y en 20 casos, el microorganismo mostró resistencia frente al antimicrobiano pautado, casi todos (85%) estos casos fueron BRC causadas por estafilococos resistentes a la meticilina (13 ECN y 4 SARM).

2.2. CLÍNICA DE LA BACTERIEMIA. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

En este punto abordaremos algunos marcadores clínicos relacionados con la bacteriemia, como son la fiebre, la leucocitosis y el tipo de respuesta inflamatoria sistémica observado.

Presentaron fiebre en el momento de la bacteriemia el 84% de los pacientes (516/615) y presentaron leucocitosis el 42,1% (268/636). La presencia de leucocitosis fue más frecuente en los pacientes más graves. El 37,3% de los pacientes (185/496) con o sin síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) mostraron leucocitosis, frente al 56,7% (42/74) en el grupo de la sepsis grave y el 62,1% (41/66) en los pacientes con shock séptico ($p < 0,001$).

En cuanto a la gravedad del SRIS, 34 pacientes (5,1%) no presentaron criterios de SRIS, 89 (72,9%) presentaron criterios de sepsis, 78 (11,6%) presentaron una sepsis grave y 70 (10,4%) presentaron shock séptico. Globalmente se produjeron 148 casos de sepsis grave/shock séptico, lo que representó una incidencia de 5 casos/1.000 ingresos (Tabla 20). La sepsis grave/shock séptico fue mucho más frecuente en las bacteriemias de los pacientes ingresados en la UCI (6%).

Tabla 20. Incidencia de sepsis grave/shock séptico por tipos de servicios.

	Médicos	Quirúrgicos	UCI	Total
Número total de ingresos	17.255	11.241	1.249	29.745
Episodios de bacteriemia	60	13	75	148
Incidencia/1000 ingresos	3,4	1,1	60	5

Las características de las bacteriemias en función de la gravedad del SRIS y las variables que se relacionan con una mayor incidencia de sepsis grave/shock séptico según el análisis univariante se muestran en la tabla 21.

Entre las características de los pacientes, solo la presencia de comorbilidades como la EPOC y la presencia sonda nasogástrica se relacionaron con el desarrollo de sepsis grave en el estudio univariante (Tabla 21). La leucocitosis, también se asoció con la presencia de una sepsis grave.

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) de las bacteriemias en función del origen se muestra en la tabla 22.

Las bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares (7%) y las de origen urinario (6,1%) fueron las de menor incidencia de sepsis grave y de shock séptico. Por el contrario, las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior (28/54, 52%) y a infecciones abdominales (20/52, 38%) fueron las que mostraron mayor incidencia de sepsis grave/shock séptico y se asociaron con mayor progresión a sepsis severa (Tabla 21).

Tabla 21. Características de las bacteriemias en función de la gravedad. Número (%)

Característica	Nº pacientes	Sepsis (N = 523)	Sepsis grave/shock (N = 148)	P
Edad (mediana)	671	68 (14-95)	70 (17-94)	0,1
Sexo: Hombre/ Mujer	406/265	311 (59,5) / 212 (40)	95 (64) / 53 (36)	0,2
Enfermedades de base				
- Diabetes mellitus	154	117 (22)	37 (25)	0,5
- EPOC ¹	102	71 (13,6)	31 (21)	0,02
- Inmunodeficiencia	97	84 (16)	13 (9)	0,02
- Neoplasia hematológica	86	74 (14)	12 (8)	0,05
- Tumor sólido	170	127 (24,3)	43 (29)	0,2
- Hepatopatía	44	31 (6)	13 (9)	0,2
- Drogadicción/VIH ²	15/18	12 (2)/ 15 (3)	3 (2) / 3 (2)	0,5
- Neutropenia	70	58 (11)	12 (8)	0,1
McCabe no fatal	469	371 (71)	98 (66)	0,2
Últ./rápidamente fatal	202	152 (29)	50 (34)	
Catéter intravascular	312	241 (46)	71 (48)	0,6
Sonda vesical	162	121 (23)	41 (28)	0,6
Ventilación mecánica	35	23 (4,4)	12 (8)	0,07
Nutrición parenteral	57	42 (8)	15 (10)	0,4
Sonda nasogástrica	68	44 (8,4)	24 (16)	0,007
Cirugía previa	114	89 (17)	25 (17)	0,9
Bacteriemia comunitaria	267	204 (39)	63 (42,5)	0,2
Bacteriemia nosocomial	251	194 (37)	57 (38,5)	0,9
B- RCS ³	153	125 (24)	28 (19)	0,2
Origen desconocido	175	146 (28)	29 (19,5)	0,02
- Origen urinario	162	138 (26,4)	24 (16)	0,005
- Origen catéter	58	47 (9)	11 (7,4)	0,4
- Origen abdominal	52	32 (6)	20 (13,5)	0,004
- Origen respiratorio	54	26 (5)	28 (19)	< 0,001
- Origen piel-tejido	13	9 (2)	4 (3)	0,4
Fiebre	516	415/484 (86)	101/131 (77)	0,01
Leucocitosis	268	185/496 (37,3)	83/140 (59,3)	< 0,001
<i>S. aureus</i>	62	44 (8,4)	18 (12,5)	0,1
SARM	12	7 (1,3)	5 (3,4)	0,09
<i>S. pneumoniae</i>	33	20 (3,8)	13 (9)	0,01
ECN	74	62 (11,8)	12 (8)	0,1
<i>Enterococcus</i> spp.	24	18 (3,4)	6 (4)	0,6
<i>E. coli</i>	272	219 (42)	53 (36)	0,1
<i>P. aeruginosa</i>	43	30 (5,7)	13 (9)	0,1
<i>Klebsiella</i> spp.	51	39 (7,3)	12 (8)	0,2
<i>Enterobacter</i> spp	31	22 (4,2)	9 (6)	0,2
anaerobios y levaduras	35	30 (5,7)	5 (3,4)	0,4
Polimicrobiana	44	29 (5,5)	15 (10)	0,04
Etiología de alto riesgo ⁴	87	56 (10,7)	31 (21)	< 0,001

¹EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ²VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ³B-RCS: bacteriemia relacionada con cuidados sanitarios; ⁴Etiología de alto riesgo: SARM, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

En la tabla 23 se muestra la RIS en función de los microorganismos causantes de las bacteriemias. Solo la etiología polimicrobiana y las bacteriemias causadas por *S. pneumoniae* se asociaron al desarrollo de una sepsis grave en el análisis univariante (Tabla 21).

Tabla 22. Origen de la bacteriemia y distribución de la respuesta inflamatoria sistémica.

Origen	RSI. N° (%)			Total
	Sepsis	Sepsis grave	Shock séptico	
Bacteriemia primaria	146 (83,4)	16 (9)	13 (7,4)	175
Origen probable	99 (80,5)	11 (9)	13 (10,5)	123
Urinario	138 (85)	14 (8,6)	10 (6,1)	162
Catéter	47 (81)	4 (7)	7 (12)	58
Abdominal	32 (61,5)	10 (19,2)	10 (19,2)	52
Respiratorio	26 (48)	19 (35,2)	9 (16,6)	54
Piel-tejido blandos	9 (69,2)	3 (23)	1 (7,6)	13
Endocarditis	11 (78,6)	0	3 (21)	14
Osteoarticular	10 (91)	0	1 (9)	11
Meníngea/Otros	6(67)	1(11)	2 (22)	7/2

Tabla 23. Etiología y distribución de la respuesta inflamatoria sistémica (RSI)

Microorganismo	RSI. N° (%)			Total
	Sepsis	Sepsis grave	Shock séptico	
Gram-positivos	170 (75,5)	24 (10,6)	31 (13,7)	225
<i>S. aureus</i>	44 (71)	10 (16)	8 (13)	62
SARM	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	12
<i>S. pneumoniae</i>	20 (60,6)	6 (18,2)	7 (21,2)	33
ECN	62 (83,7)	6 (8,2)	6 (8,2)	74
<i>Enterococcus</i> spp.	18 (75)	2 (8,3)	4 (16,6)	24
Gram- negativos	355 (77,7)	58 (12,7)	44 (9,6)	457
<i>E. coli</i>	219 (80,5)	28 (10,3)	25 (9,2)	272
<i>P. aeruginosa</i>	30 (69,7)	9 (21,4)	4 (9,5)	43
<i>Klebsiella</i> spp.	39 (76,5)	6 (11,7)	6 (11,7)	51
<i>Enterobacter</i> spp	22 (71)	5 (16)	4 (13)	31
Anaerobios	15 (83,3)	1 (5,5)	2 (11,1)	18
Levaduras	15 (88,2)	1 (5,8)	1 (5,8)	17

Las bacteriemias causadas por los ECN fueron las que se asociaron con menor incidencia de sepsis grave (8,2%) y shock séptico (8,2%). Tomando a éstas como referencia, las bacteriemias causadas por SARM (5/12, 41,6%; $p = 0,03$), *S. pneumoniae* (13/33, 39,4%; $p = 0,008$) y *P. aeruginosa* (13/43, 30,3%; $p = 0,01$) fueron las que mostraron mayor incidencia de sepsis grave/shock séptico. Agrupando todos estos microorganismos en una sola variable como “microorganismos de alto riesgo de sepsis grave”, su presencia sí que se asoció de forma significativa con el desarrollo la presencia de una sepsis grave (Tabla 21).

Tras el estudio multivariante (Tabla 24), el origen respiratorio (OR: 3,3, IC: 1,4 - 7,7), el origen abdominal (OR: 2,7, IC: 1,4 - 5,2) y la presencia de leucocitosis (OR: 0,7, IC: 1,4-3,4) se asociaron de manera independiente con el desarrollo de una sepsis severa.

Tabla 24. Estudio multivariante de la sepsis grave/shock séptico.

Variable	OR	IC 95% de la OR	P
Origen respiratorio	3,3	1,4 – 7,7	0,006
Origen abdominal	2,7	1,4 – 5,2	0,002
Leucocitosis	0,7	1,4 – 3,4	< 0,001

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

2.3. EVOLUCIÓN DE LA BACTERIEMIA

2.3.1. Complicaciones infecciosas de las bacteriemias

Veintinueve de los 671 pacientes (4,3%) con bacteriemia presentaron una complicación infecciosa durante el seguimiento. De ellos, hubo 8 casos (27,6%) de recurrencia de la bacteriemia, 5 casos de tromboflebitis séptica, 5 casos de endocarditis infecciosa y los 11 casos restantes de bacteriemia complicada correspondieron a otras metástasis sépticas a distancia, entre las que destacaron 3 casos de artritis séptica de rodilla y 3 casos de embolismos sépticos pulmonares.

La BRC fue la causa más frecuente de bacteriemia complicada (8/29, 26,7%), seguida de la bacteriemia de origen desconocido (7 casos, 24%) y de las bacteriemias secundarias a la infección de piel y partes blandas (5 casos, 17%).

Los microorganismos grampositivos causaron el 62% de las bacteriemias complicadas, (18 episodios) y *S. aureus* fue el responsable de casi la mitad de los casos (13 casos, 45%). La mortalidad de la bacteriemia complicada fue del 14% (4 pacientes).

2.3.2. Mortalidad intrahospitalaria de las bacteriemias

Durante el ingreso fallecieron 118 pacientes, lo que supone una mortalidad cruda de 17,6%. Setenta y un pacientes (10,6%) fallecieron por causa directamente atribuida a la bacteriemia. El 35,6% (42 pacientes) fallecieron en las primeras 72 horas tras la obtención de los hemocultivos, el 56% (66 pacientes) fallecieron durante la primera semana y el 70% (83 pacientes) fallecieron en los primeros días 14 días.

2.3.2.1. Análisis univariante de los factores asociados a la mortalidad de las bacteriemias

Para el estudio de los factores de riesgo de mortalidad se seleccionaron una serie de variables agrupadas en diferentes categorías: factores intrínsecos del paciente, factores de riesgo extrínseco, características clínicas y etiología de las bacteriemias. En las variables categóricas no dicotómicas (servicio hospitalario, origen de la bacteriemia y etiología), hemos calculado el riesgo de mortalidad de cada categoría tomando de referencia aquella que mostraba menor porcentaje de mortalidad.

A. Factores intrínsecos de los pacientes y mortalidad

Para analizar el índice de Charlson calculamos los porcentajes de mortalidad para cada valor y dicotomizamos la variable en < 4 y ≥ 4 y al observar una mortalidad superior al 20% para un valor de 4 (Figura 27).

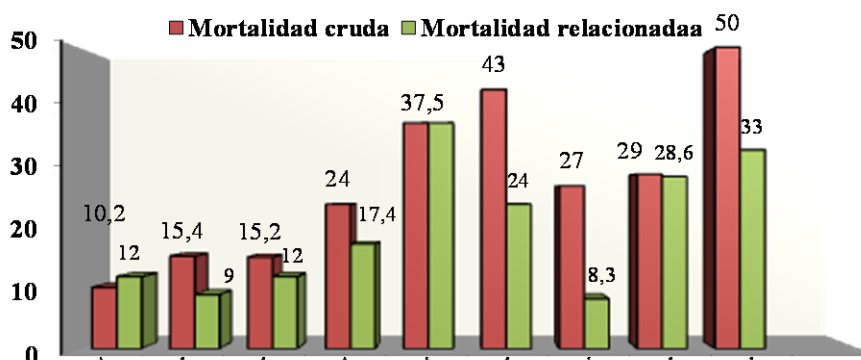


Figura 27. Porcentajes de mortalidad en función del índice de Charlson

Respecto a la gravedad de la enfermedad de base según la clasificación de McCabe, la frecuencia de muerte (cruda y relacionada) en las categorías últimamente fatal (24,7% y 17%) y rápidamente fatal (70% y 52%) fue muy superior a la observada en los pacientes con enfermedades de base no fatales (10,7% y 7,3%) (Figura 28). Por ello dicotomizamos la variable en “no fatal” y “última y rápidamente fatal”

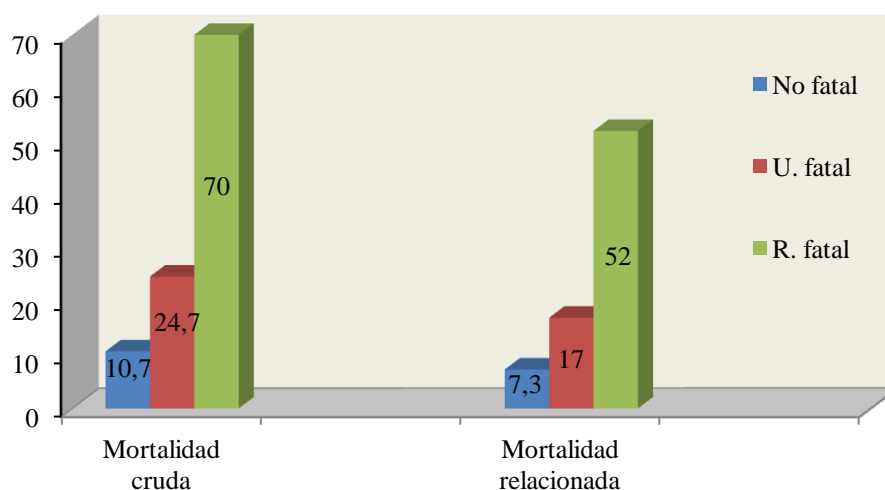


Figura 28. Porcentajes de mortalidad en función de la clasificación de McCabe.

Para analizar la edad como factor de riesgo de mortalidad dicotomizamos la variable, estableciendo el punto de corte en la mediana de edad de nuestra cohorte, 68 años.

La frecuencia de muerte en función de las características de los pacientes se muestra en la tabla 25. Las variables que se asociaron significativamente con mayor mortalidad cruda fueron: la edad mayor de 68 años (RR= 1,5; IC: 1-2,1), la neoplasia de órgano sólido (RR= 1,4; IC: 1-2), el índice de Charlson ≥ 4 (RR=1,2; IC: 0,6-2,4) y un McCabe última y rápidamente fatal (RR= 3,1; IC: 2,2-4,3).

Tabla 25. Factores intrínsecos de los pacientes y mortalidad.

Característica	Mortalidad cruda			Mortalidad relacionada		
	Nº/total (%)			Nº/total (%)		
	Exitus	RR (IC)	P	Exitus	RR (IC)	P
> 68 años	67/312 (21,5)	1,5 (1-2,1)	0,01	41/286 (14,3)	1,6 (1-2,5)	0,03
< 68 años	51/359 (14)			30/338 (9)		
Hombre	73/406 (18)	1 (0,7-1,4)	0,7	49/382 (13)	1,4 (0,8-2,2)	0,1
Mujer	45/265 (17)			22/242 (9)		
Diabetes	Si 28/154 (18)	1 (0,7-1,5)	0,8	14/140 (10)	0,8 (0,4-1,4)	0,5
	No 90/517 (17,4)			57/484 (12)		
EPOC ¹	Si 24/102(23,5)	1,4 (0,9-2,1)	0,08	15/ 93 (16)	1,5 (0,9-2,5)	0,1
	No 94/569(16,5)			56/531 (10,5)		
Neoplasia Hematol. ²	Si 15/86 (17,4)	0,9 (0,6-1,6)	0,9	7/78 (9)	0,7 (0,3-1,6)	0,4
	No 103/585 (17,6)			64/546 (12)		
Tumor sólido	Si 39/170 (23)	1,4 (1-2)	0,03	23/154 (15)	1,4 (0,9-2,3)	0,1
	No 79/501 (16)			48/470 (10)		
Hepatopatía	Si 10/44 (23)	1,3 (0,7-2,3)	0,3	7/ 41 (17)	1,5 (0,7-3,1)	0,2
	No 108/627 (17)			64/ 583 (11)		
VIH ³	Si 3/18 (16,6)	0,9 (0,3-2,6)	0,9	2/17 (12)	1 (0,2-3,8)	0,9
	No 115/653 (18)			69/607 (11,3)		
Neutropenia	Si 15/70 (21,4)	1,2 (0,7-1,9)	0,4	6/63 (9,5)	0,8 (0,3-1,8)	0,6
	No 103/601 (17)			65/561 (11,6)		
IRC ⁴	Si 7/32 (22)	1,2 (0,6-2,4)	0,5	4/29 (14)	1,2 (0,4-3,1)	0,6
	No 111/639 (17,4)			67/595 (11)		
I. Charlson ≥ 4	35/113 (31)	1,2 (0,6-2,4)	<0,001	20/98 (20,4)	0,4 (0,2-0,7)	0,002
I. Charlson < 4	83/558 (15)			51/526 (9,7)		
McCbe no fatal	50/469 (10,6)	3,1 (2,2-4,3)	<0,001	33/452 (7,3)	3 (1,9-4,6)	<0,001
Últ./ ráp. fatal	68/202 (33,6)			38/172 (22)		

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ²Hematol.: hematológica; ³ VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ⁴ IRC: insuficiencia renal crónica

La mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia se asoció de forma significativa con: la edad mayor de 68 años (RR= 1,6; IC: 1-2,5), el índice de Charlson

≥ 4 (RR= 0,4; IC: 0,2-0,7) y un McCabe última y rápidamente fatal (RR= 3; IC: 1,9-4,6).

B. Factores de riesgo extrínseco y mortalidad

La frecuencia de muerte en función de los factores de riesgo extrínseco se muestra en la tabla 26.

Tabla 26. Factores de riesgo extrínseco y mortalidad.

Característica		Mortalidad cruda			Mortalidad relacionada		
		Nº/total (%)			Nº/total (%)		
		Exitus	RR (IC)	P	Exitus	RR (IC)	P
CIV ¹	Si	66/312 (21)	1,4 (1-2)	0,02	33/279 (12)	1 (0,6-1,6)	0,7
	No	52/359 (14,5)			38/345 (11)		
CIV central	Si	33/164 (20)	1,2 (0,8-1,7)	0,3	15/146 (10,3)	0,8 (0,5-1,5)	0,6
	No	85/507 (17)			56/478 (12)		
Sonda urinaria	Si	42/162 (26)	1,7 (1,2-2,4)	0,001	21/141 (15)	1,4 (0,8-2,3)	0,1
	No	76/509 (15)			50/483 (10,4)		
Ventilación mecánica	Si	10/35 (28,6)	1,6 (0,9-2,9)	0,08	6/31 (19,4)	1,7 (0,8-3,7)	0,1
	No	108/636 (17)			65/593 (11)		
SNG ²	Si	21/69 (31)	1,8 (1,2-2,8)	0,003	11/59 (18,6)	1,7 (0,9-3,1)	0,06
	No	97/603 (16)			60/565 (10,6)		
Sedación	Si	11/35 (31,4)	1,8 (1,1-3,1)	0,02	5/29 (17)	1,5 (0,6-3,5)	0,3
	No	107/636 (17)			66/595 (11)		
Nutrición parenteral	Si	16/57 (28)	1,7 (1-2,6)	0,03	9/50 (18)	1,6 (0,8-1)	0,1
	No	102/614 (16,6)			62/574 (11)		
Endoscopia	Si	13/67 (19,4)	1,1 (0,6-1,8)	0,6	6/60 (10)	0,8 (0,3-1,9)	0,7
	No	105/604 (17)			65/564 (11,5)		
Cirugía previa	Si	16/114 (14)	0,7 (0,4-1,2)	0,2	9/107 (8,4)	0,7 (0,3-1,3)	0,2
	No	102/557 (18)			62/517 (12)		
Ingreso previo	Si	32/135 (24)	1,4 (1-2,1)	0,03	16/119 (13,4)	1,2 (0,7-2)	0,4
	No	86/536 (16)			55/505 (11)		
Antibiótico previo	Si	57/221 (26)	1,9 (1,4-2,7)	0,001	33/197 (17)	1,9 (1,2-3)	0,04
	No	52/399 (13)			33/380 (8,6)		

A. ¹ CIV: catéter intravascular; ² SNG: sonda nasogástrica

Los factores extrínsecos que se asociaron con mayor mortalidad cruda fueron (Tabla 26): ser portador de un catéter intravascular (RR=1,4; IC: 1-2), de una sonda vesical

(RR=1,7; IC: 1,2-2,4), la presencia de sonda nasogástrica (RR=1,8; IC: 1,2-2,8), estar recibiendo nutrición parenteral (RR = 1,7; IC: 1-2,6), estar con sedación (RR=1,8; IC: 1,1-3,1), el haber estado ingresado en los últimos 3 meses (RR=1,4; IC: 1-2,1) y el haber recibido antimicrobianos en los últimos 3 meses (RR=1,9; IC: 1,4-2,7). La única variable extrínseca que se relacionó con la mortalidad atribuida a la bacteriemia fue haber recibido antimicrobianos en los últimos 3 meses (tabla 26).

C. *Adquisición y características clínicas de la bacteriemia y mortalidad*

La mortalidad cruda de las BAC fue del 13,5% (36/267), la de las B-RCS fue del 17% (26/153) y en las BN fue del 22,3% (56 /251 episodios). (Figura 29). La mortalidad de las BN fue significativamente mayor a la de las BAC (Tabla 27). No hubo diferencias significativas en la mortalidad atribuida a la bacteriemia en función de la adquisición. En las BAC fue del 10,5% (27/258 bacteriemias), en las B-RCS del 12% (17/144) y en las BN fue del 12,2% (27/222 episodios) (Figura 29).

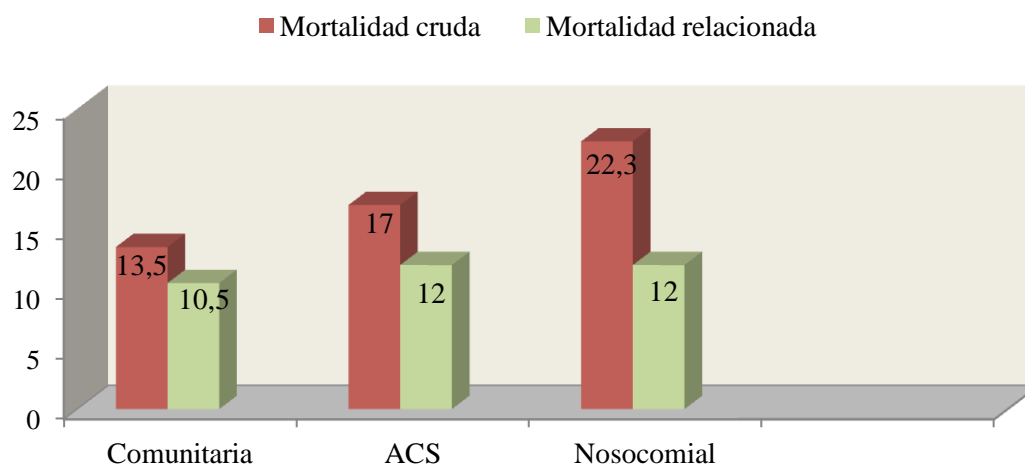


Figura 29. Porcentajes de mortalidad cruda y relacionada con la bacteriemia según la adquisición

La figura 30 muestra la mortalidad en función del servicio hospitalario en el que se detectó la bacteriemia.

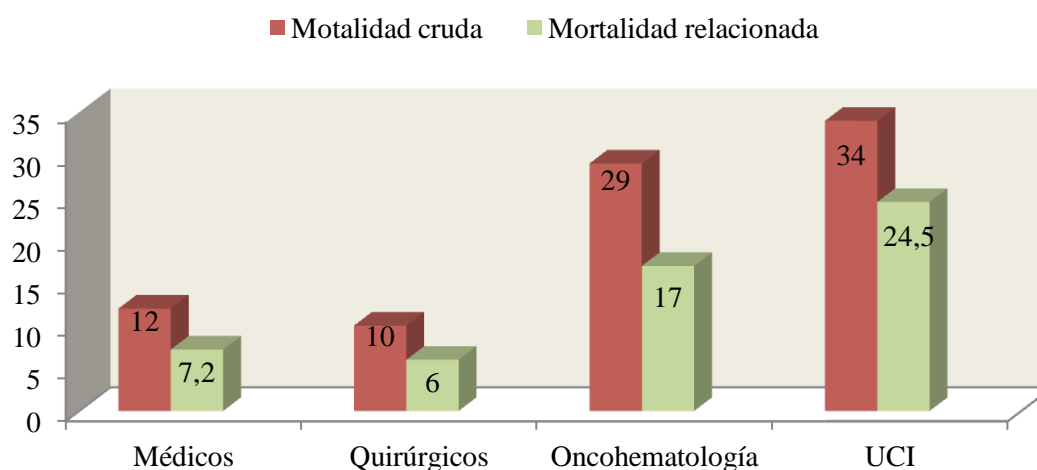


Figura 30. Porcentajes de mortalidad cruda y relacionada por tipos de servicios

Calculamos el riesgo de mortalidad de cada categoría tomando como referencia la que presentaba menor porcentaje de fallecimientos, que fue la correspondiente a los servicios quirúrgicos (10% de mortalidad cruda y 6% de mortalidad atribuida). Los pacientes ingresados en la UCI y en el Servicio de Oncohematología mostraron porcentajes de mortalidad significativamente mayores que el resto, 34% y 29% respectivamente de mortalidad cruda y 24,5% y 17% de mortalidad relacionada con la bacteriemia (Tabla 27). En cuanto a la gravedad del SRIS, como el número de pacientes con sepsis grave (78) y shock séptico (70) es pequeño comparado con los que no presentaban sepsis (34) o bien presentaban una sepsis no grave (489), y dado que además el porcentaje de mortalidad en los casos de sepsis grave (35/78, 45%) y en los casos de shock séptico (41/70, 52%) fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) a los de las otras categorías, dicotomizamos la variable en función de presentar “sepsis grave o shock séptico” frente a no presentarlo.

Respecto al origen de la bacteriemia, las bacteriemias urinarias fueron las que mostraron menor mortalidad tanto cruda como relacionada (6,2% y 4% respectivamente), seguidas de la infección de piel y tejidos (7,7%) y la infección osteoarticular (9%) para la mortalidad cruda y de la infección del catéter (5,5%) para la mortalidad relacionada.

Tabla 27. Mortalidad en función de la adquisición, las características clínicas y la etiología de las bacteriemias.

Característica		Mortalidad cruda. Nº/total (%)			Mortalidad relacionada. Nº/total (%)		
		Exitus	RR (IC)	P	Exitus	RR (IC)	P
No SRIS/ SRIS ¹		2/34 (6)/40/489 (8,2)			0/ 32/ 6/ 455 (1,3)		
Sepsis grave		41/78 (52,5)			35/72 (48,6)		
Shock séptico		35/70 (50)			30/ 65 (46)		
Sepis grave/ Shock séptico	Sí	76/148 (51,4)	6,4 (4,5-8,8)	< 0,001	65/137 (47,4)	38 (17-86)	< 0,001
	No	42/523 (8)			6/487 (1,2)		
UCI		41/121 (34)	3,3 (1,8-6,1)	< 0,001	26/106 (24,5)	4 (,8-8,9)	< 0,001
Oncohematología		33/113 (29)	2,5 (1,3-4,7)	0,002	17/100 (17)	2,6 (1,1-6,1)	0,01
S. médicos		32/269 (12)	1 (0,5-2)	0,7	21/290 (7,2)	1,1 (0,5-2,7)	0,6
S. quirúrgicos		12/120 (10)	Referencia		7/115 (6)	Referencia	
B. comunitaria		36/267 (13,5)	Referencia		27/258 (10,5)		
B. nosocomial		56/251 (22,3)	1,6 (1-1,2)	0,01	27/222 (12,2)		NS
B- RCS ²		26/153 (17)	0,9 (0,7-1,5)	0,8	17/144 (12)		
Fiebre	Si	78/516 (15)	0,6 (0,4-0,9)	0,02	48/486 (10)	0,8 (0,4-1,6)	0,5
	No	24/99 (24)			10/85 (12)		
Leucocitosis	Si	55/268 (20,5)	1,3 (0,9-1,9)	0,06	34/247 (14)	1,5 (0,9-2,5)	0,05
	No	55/368 (15)			30/343 (8,7)		
Origen desconocido	Si	40/175 (23)	1,7 (1-1,9)	0,01	19/154 (12)	1,1 (0,6-2)	0,7
	No	55/373 (15)			40/358 (11)		
Origen secundario							
Urinario		10/162 (6,2)	Referencia		6/158 (4)	Referencia	
Catéter		6/58 (10,3)	1,6 (0,6-4,4)	0,2	3/55 (5,5)	1,4 (0,3-5,5)	0,5
Piel-Tejido		1/13 (7,7)	1,2 (0,1-8,9)	0,8	1/12 (8)	2 (0,2-15)	0,4
Osteoarticular		1/11 (9)	1,4 (0,2-10)	0,7	0/11	0	0
Abdominal		12/52 (23)	3,7 (1,7-8,1)	< 0,001	8/48 (16,6)	4,3 (1,6-12)	0,002
Respiratorio		21/54 (39)	6,3 (3,1-12)	< 0,001	18/51 (35)	9,2 (4-22)	< 0,001
Cardiovascular		3/14 (21,4)	3,4 (1-11)	0,03	3/14 (21,4)	5,6 (1,5-20)	0,005
SNC ³		1/7 (14)	2,3 (0,3-15)	0,3	1/7 (14,3)	3,7 (0,5-27)	0,1
Origen de alto riesgo	Sí	37/127 (29)	4,1 (2,4-7)	< 0,001	30/120 (25)	5,9 (2,9-11)	< 0,001
	No	18/244 (7,4)			10/236 (4,2)		
Tiempo de crecimiento	< 16 h	66/372 (18)	1 (0,7-1,4)	0,7	44/350 (12,6)	1,3 (0,8-2,2)	0,1
	>16 h	46/273 (17)			23/250 (9)		
Microorganismo alto riesgo	Sí	53/186 (28,5)	2,1 (1,5-2,9)	< 0,001	27/109 (25)	2,8 (1,8-4,4)	< 0,001
	No	65/485 (13,4)			44/515 (8,5)		
Bacteriemia polimicrobiana	Sí	14/44 (32)	1,9 (1,2-3)	0,01	12/42 (28,6)	2,8 (1-2,5)	< 0,001
	No	104/627 (16,6)			59/582 (10)		

¹SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; ² RCS: relacionada con los cuidados sanitarios; ³: SNC: sistema nervioso central

Tomando el origen urinario como referencia, los orígenes que se asociaron a una mayor mortalidad fueron el origen desconocido (1,7, IC: 1-1,9), el respiratorio (39%,

RR=6,3; IC: 3,-12 para la mortalidad cruda y 35%, RR=9,2; IC: 4-22 para la atribuida a la bacteriemia), el abdominal (23%, RR=3,7; IC:1,7-8,1 para la mortalidad cruda y 17%, RR=4,3; IC: 1,6-12 para la atribuida a la bacteriemia) y el cardiovascular (21%; RR=3,4; IC: 1-11, para la mortalidad cruda y 21,4%, RR=5,6; IC: 1,5-20 para la atribuida a la bacteriemia) (Tabla 27).

Para facilitar el análisis dicotomizamos la variable en “origen de bajo riesgo de mortalidad” (urinario, catéter, piel-tejido y osteoarticular) y “origen de alto riesgo de mortalidad” en el que se incluyeron, el origen respiratorio, el abdominal y el cardiovascular. También incluimos en este grupo las bacteriemias con origen en la infección del sistema nervioso central, que aunque mostraron un porcentaje de mortalidad alto, (14%), no alcanzó la significación estadística dado del bajo número de casos. La bacteriemia de origen desconocido se consideró como una variable distinta.

La mortalidad, tanto cruda como la atribuida a la bacteriemia, se asoció con la presentación en forma de sepsis grave o shock séptico, el estar hospitalizado en un servicio de alto riesgo y tener una bacteriemia secundaria a uno de los considerados orígenes de alto riesgo. También se asociaron con una mayor mortalidad cruda la adquisición nosocomial de la bacteriemia (RR=1,6, C: 1-1,2), la presencia de fiebre (RR=0,6, IC: 0,4-0,9) y el origen desconocido de la bacteriemia (RR=1,7, C: 1-1,9), variables que no observamos en la mortalidad atribuida a la bacteriemia.

D. Etiología de la bacteriemia y mortalidad

La tabla 28 muestra la mortalidad en función de la etiología de las bacteriemias. *E. coli* fue el microorganismo que presentó menor mortalidad cruda (12,5%) y los ECN fueron los microorganismos que causaron menor mortalidad atribuida a la bacteriemia (5%). Ambos se utilizaron como referencia para calcular el riesgo de mortalidad de los demás. Los microorganismos con mayor mortalidad cruda y relacionada fueron: SARM (33% y 27% respectivamente) y *Enterococcus* spp (25% y 22%

respectivamente) entre los grampositivos y *P. aeruginosa* (30,2% y 27,5% respectivamente) y *Enterobacter* spp. (26% y 20,7% respectivamente) entre los gramnegativos. Los anaerobios y las levaduras también presentaron una alta frecuencia de mortalidad cruda (Tabla 28).

Tabla 28. Etiología de la bacteriemia y mortalidad.

Microorganismo	Mortalidad cruda Nº/bacteriemias (%)	Mortalidad relacionada Nº/bacteriemias (%)
Grampositivos	42/225(18,6)	24/179 (13)
<i>S. pneumoniae</i>	6/33 (18)	5/32 (15,6)
<i>S. aureus</i>	12/62 (19,4)	9/59 (15,3)
SARM ¹	4/12 (33)	3/11 (27)
ECN ²	16/74 (22)	3/61 (5)
<i>Enterococcus</i> spp.	6/24 (25)	5/23 (22)
<i>S. pyogenes</i>	1/6 (17)	0
<i>S. bovis</i>	1/6 (17)	1/6 (17)
Gramnegativos	72/457 (16)	53/370 (14,3)
<i>E. coli</i>	34/272 (12,5)	26/264 (10)
<i>E. coli</i> BLEE ³	5/35 (14,3)	3/29 (10)
<i>Klebsiella</i> spp.	11/51 (21,6)	6/46 (13)
<i>Enterobacter</i> spp.	8/31 (26)	6/29 (20,7)
<i>P. aeruginosa</i>	13/43 (30,2)	11/40 (27,5)
Otras enterobacterias.	5/27 (18,5)	3/25 (12)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1/2 (50)	1/2 (50)
Levaduras	8/17 (47)	3/12 (25)
Anaerobios	6/18 (33,3)	0

¹ SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; ² ECN: estafilococos coagulasa negativo; ³BLEE: productor de beta lactamasa de espectro extendido

Los microorganismos que se asociaron con mayor mortalidad cruda fueron: SARM (RR= 2,6; IC: 1,1-6,3, p=0,03), ECN (RR=1,4; IC: 1-3, P=0,04), *Enterococcus* spp. (RR=1,9; IC: 0,9-4,1, p=0,03), *Enterobacter* spp. (RR=2,2; IC: 1,1-4,5, p=0,02), *P. aeruginosa* (RR=2,7; IC: 1,5-4,8, p=0,001), los anaerobios (RR= 2,6; IC: 1,2-5,4, p=0,01) y las levaduras (RR=3,8; IC: 2,1-7; p<0,001). Todos estos microorganismos

se agruparon como “microorganismos de alto riesgo de mortalidad” para posteriores análisis.

Los microorganismos que se asociaron a una mayor mortalidad relacionada con la bacteriemia fueron: SARM (RR= 5,4, IC: 1,2-23,6, p=0,01), *Enterococcus* spp. (RR=4,3; IC: 1,1-6,7, p=0,02), *Enterobacter* spp. (RR=4; IC: 1-15, p=0,02) y *P. aeruginosa* (RR=5,5; IC: 1,6-18,4, p<0,001) y las levaduras (RR=2,5; IC: 0,8-7,2, p=0,002). Igualmente estos microorganismos se agruparon como “microorganismos de alto riesgo de mortalidad” para posteriores análisis.

La mortalidad de las bacteriemias fue significativamente mayor en aquellos episodios causados por los considerados “microorganismos de alto riesgo” (Tabla 27). También las bacteriemias polimicrobianas se asociaron un mayor riesgo de muerte (Tabla 27).

E. Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad

Por último, analizamos también el impacto del tratamiento empírico en la mortalidad. En nuestra cohorte el tratamiento empírico fue inadecuado en 179 casos (26,7%) y no se relacionó con una mayor mortalidad cruda ni relacionada con la bacteriemia (Tabla 29).

Tabla 29. Tratamiento antibiótico empírico y mortalidad.

ATB inadecuado	Mortalidad Cruda Nº/total (%)	RR (IC)	P	Mortalidad Relacionada Nº/total (%)	RR (IC)	P
Si	35/179 (19,6)			23/167 (13,8)		
No	83/ 492 (17)	1,1 (0,8-1,6)	0,4	48/457 (10,5)	1,1(0,6-1,8)	0,2

Para estudiar en profundidad este aspecto, analizamos el impacto del tratamiento inadecuado en la mortalidad en función de la edad, el índice de Charlson, el servicio hospitalario, la adquisición de la bacteriemia, la gravedad del SRIS, el origen y la etiología de las bacteriemias (Tabla 30).

Tabla 30. Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad cruda.

Variable (N°)	ATB (N°) inadecuado	Exitus. N (%)		P
		Si	No	
Edad > 68 (312)	Sí (102)	25 (24,5)	77 (75,5)	0,3
	No (210)	42 (20)	168 (80)	
Índice de Charlson > 4 (113)	Sí (39)	13 (33)	26 (66)	0,7
	No (74)	22 (30)	52 (70)	
Servicio de alto riesgo (UCI y Oncohematología) (234)	Sí (51)	13 (25,5)	38 (74,5)	0,8
	No (183)	57 (31)	126 (69)	
Servicio de bajo riesgo (médicos y quirúrgicos) (437)	Sí (128)	22 (17,2)	106 (83)	0,008
	No (309)	16 (8,4)	283 (92)	
Bacteriemias nosocomiales (251)	Sí (88)	20 (23)	68(73)	0,9
	No (163)	36 (22)	127 (78)	
Bacteriemias comunitarias (267)	Sí (55)	9 (16,4)	46 (83,6)	0,4
	No (212)	27 (13)	185 (87)	
Bacteriemias RCS (153)	Sí (36)	6 (17)	30 (83)	0,9
	No (117)	20 (17)	97 (83)	
Sepsis grave/shock séptico (148)	Sí (35)	22 (63)	13 (37)	0,1
	No (113)	54 (48)	59 (52)	
Origen desconocido/probable (175)	Sí (57)	6 (10,5)	51 (89,5)	0,5
	No (118)	13 (11)	105 (89)	
Origen de alto riesgo (120)	Sí (26)	8 (30,7)	18 (69)	0,4
	No (94)	28 (29,8)	66 (70)	
Microorganismos grampositivos (225)	Sí (78)	17 (22)	61 (78)	0,5
	No (147)	26 (18)	121 (82)	
Microorganismos gramnegativos (457)	Sí (96)	16 (17)	80 (83)	0,9
	No (361)	50 (14)	311 (86)	
Anaerobios y/o levaduras (35)	Sí (15)	6 (40)	9 (60)	0,3
	No (20)	7 (35)	13 (65)	
Bacteriemia polimicrobiana (44)	Sí (18)	8 (44)	10 (55,6)	0,1
	No (26)	6 (23)	20 (77)	
Adecuación tras 72 horas	No (25)	8 (32)	17(68)	0,003
	Sí (638)	102(16)	536 (84)	

Únicamente en el grupo de bacteriemias que se produjeron en los considerados como “servicios de bajo riesgo de infección” (servicios médicos y quirúrgicos), observamos que la mortalidad se asoció a un tratamiento empírico inadecuado. Al analizar la

mortalidad en función del tiempo de adecuación del antibiótico y excluyendo 8 casos que fallecieron el mismo día de obtención de los hemocultivos, observamos que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que tras 3 días desde la obtención del hemocultivo continuaron sin tratamiento adecuado (8/25 pacientes, 32% vs 102/638, 16%) (Tabla 30).

2.3.2.2. Análisis multivariante de los factores asociados a la mortalidad de las bacteriemias

En el análisis multivariante introdujimos todas las variables que presentaron un riesgo asociado de muerte en el análisis univariante. Como los índices pronósticos son superponibles y los dos hacen referencia a la patología de base del paciente, sólo introdujimos en el modelo el índice de Charlson por considerarlo más objetivo. Introdujimos también en el modelo la variable “tratamiento empírico inadecuado” a pesar de no haber encontrado una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. También realizamos un análisis multivariante con el subgrupo de pacientes en los que la mortalidad sí se había relacionado con el tratamiento empírico inadecuado.

Para la mortalidad cruda las variables asociadas al riesgo de muerte en el análisis univariante fueron: la edad mayor de 68 años, padecer un tumor sólido, los índices pronósticos dicotomizados, estar ingresado en UCI u Oncohematología, portar un catéter intravascular, la sonda urinaria, la sonda nasogástrica, la nutrición parenteral, la sedación, el ingreso en el año previo, el uso previo de antimicrobianos, la adquisición nosocomial de la bacteriemia, la presencia de sepsis grave o shock séptico, el origen desconocido y el origen de la bacteriemia considerado como de alto riesgo y las variables “microorganismos de alto riesgo” y bacteriemia polimicrobiana.

Para la mortalidad relacionada con la bacteriemia, las variables introducidas fueron: la edad mayor de 68 años, los índices pronósticos dicotomizados, el uso previo de antimicrobianos, los servicios de ingreso de “alto riesgo”, la presencia de sepsis grave

o shock séptico, la leucocitosis, el origen de la bacteriemia considerado como de alto riesgo y las variables microorganismos de alto riesgo y bacteriemia polimicrobiana.

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad cruda fueron: la edad mayor de 68 años, padecer un tumor de órgano sólido, presentar un índice de Charlson mayor o igual a 4, presentar una sepsis grave o un shock séptico, estar ingresado en la UCI, el origen desconocido de la bacteriemia, el origen de “alto riesgo” y estar causada por un microorganismo considerado de “alto riesgo” (Tabla 31).

Tabla 31. Análisis multivariante de la mortalidad cruda por bacteriemia.

Variable	OR	IC 95% de la OR	P
Edad > 68 años	1,7	1,06-2,8	0,02
Tumor sólido	2	1,1-3,4	0,01
Índice de Charlson \geq 4	3	1,7-5,4	< 0,001
Sepsis grave/shock séptico	14,8	8,7-25,3	< 0,001
Ingreso en UCI	3	1,5-5,7	0,001
Origen desconocido	4,7	2, -9,2	< 0,001
Origen de “alto riesgo”	3,9	1,8-8,2	< 0,001
Microorganismo “alto riesgo”	3	1,8-5,1	< 0,001

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Los factores asociados de manera independiente con la mortalidad atribuida a la bacteriemia fueron: la edad mayor o igual a 68 años, presentar un índice de Charlson mayor o igual a 4, presentar una sepsis grave y/o un shock séptico, el origen de alto riesgo de la bacteriemia y estar causada por un microorganismos considerado de “alto riesgo” (Tabla 32).

El tratamiento empírico inadecuado no se asoció de manera independiente con la mortalidad, tampoco en el análisis multivariante del subgrupo de pacientes en el que el tratamiento inadecuado se había asociado con la mortalidad, es decir, los ingresados en los “servicios de bajo riesgo”. En dicho subgrupo las variables que se asociaron de

manera independiente con la mortalidad cruda fueron las mismas que en la cohorte global, además de la presencia de la hepatopatía crónica (OR=3,3; IC: 0,9-10).

Tabla 32. Análisis multivariante de la mortalidad atribuida a la bacteriemia.

Variable	OR	IC 95% de la OR	P
Edad > 68 años	1,9	1,07-3,4	0,02
Índice de Charlson \geq 4	3,1	1,5-6,1	0,004
Sepsis grave/shock séptico	13,9	7,1-27,2	< 0,001
Origen de “alto riesgo”	3,6	1,9-6,6	< 0,001
Microorganismo “alto riesgo”	4,3	2-9	< 0,001

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

2.4. TRATAMIENTO DE LAS BACTERIEMIAS

2.4.1. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento empírico

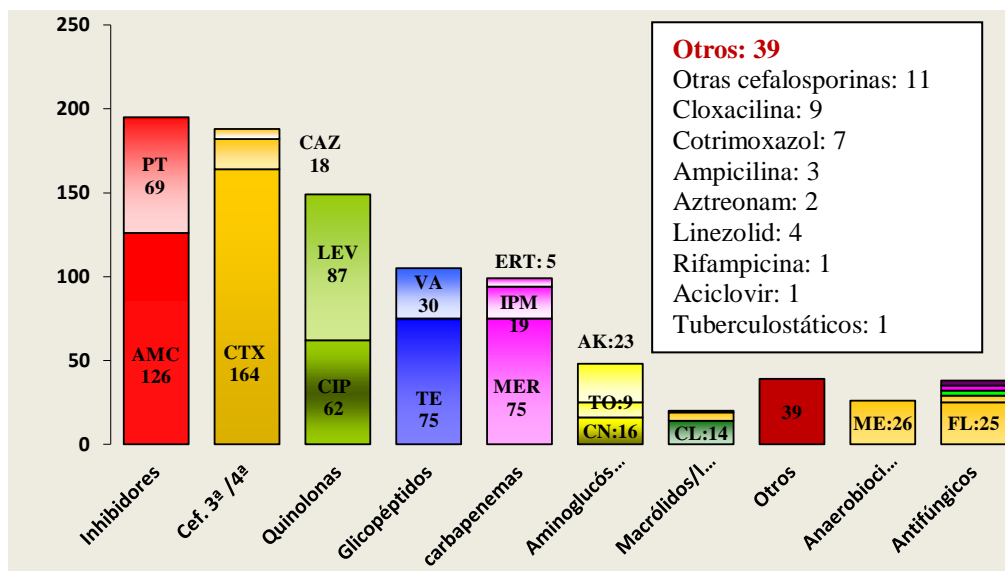
De los 671 episodios de bacteriemia incluidos, en 631 casos (94%) los pacientes recibían algún antimicrobiano empírico en el momento de notificar su hallazgo. De ellos, 416 (66%) recibían un antibiótico, 167 (26,5) recibían biterapia, 37 (6%) recibían 3 antibióticos y 11 (2%) recibían 4 antibióticos.

Los antimicrobianos utilizados en el tratamiento empírico de las bacteriemia se muestran en la figura 31. Los utilizados más frecuentemente fueron los betalactámicos inhibidores de las betalactamasas (196 episodios, 31%), las cefalosporinas de tercera generación (182 episodios, 29%), las quinolonas (149 episodios, 23,5%), los glucopéptidos (105 episodios, 16,6%) y las carbapenemas (99 episodios, 15,7%). Los antifúngicos utilizados fueron: fluconazol (25), caspofungina (4), itraconazol (3), voriconazol (2) y anfotericina B (1).

Las combinaciones antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes fueron los betalactámicos en combinación con glucopéptidos (45 casos; 7,1%), con

aminoglucósidos (28 casos; 4,4%) y con quinolonas en 30 casos (4,7%) y las combinaciones de las carbapenemas con los glucopéptidos en 38 casos (6%).

Figura 31. Antimicrobianos empíricos utilizados en el tratamiento de las bacteriemias



AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; PT: piperilina tazobactam; CTX: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; LEV: levofloxacino; TE: teicoplanina; VA: vancomicina; MER: meropenem; IPM: imipenem; ERT: ertapenem; CN: gentamicina; TO: tobramicina; AK: ampicilina; CL: claritromicina; ME: metronidazol; FL: fluconazol.

2.4.2. Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado

El tratamiento empírico fue inadecuado en 179 casos (26,7%). Cuarenta pacientes (6% del total de pacientes) no recibían ningún antimicrobiano y en los 139 casos restantes (20,7% del total) el microorganismo aislado mostró resistencia frente al antimicrobiano utilizado.

El tratamiento empírico fue inadecuado en el 35% de las BN (88/251), en el 23,5% de las B-RCS (36/153), y en el 20,6% de las BAC (55/267). La frecuencia de tratamiento inadecuado fue significativamente mayor en las BN en comparación con las B-RCS ($p= 0,02$) y con las BAC ($p< 0,001$). No hubo diferencias en la frecuencia de tratamiento inadecuado entre BAC y las B-RCS (20,6% vs 23,5%; $p = 0,4$)

Tabla 33. Factores intrínsecos del paciente, características clínicas y tratamiento inadecuado.

Característica		Tratamiento inadecuado Nº/Total (%)	RR	P
Edad > 68 años	Sí	102/312 (33)	1,5 (1,2-1,9)	< 0,001
	No	77/359 (21,4)		
Sexo	Hombre	112/406 (27,6)	1 (0,8-1,4)	0,5
	Mujer	67/265 (25,3)		
Diabetes mellitus	Sí	38/154 (25)	0,9 (0,6-1,2)	0,5
	No	141/517 (27,3)		
EPOC ¹	Sí	29/102 (28,4)	1 (0,7-1,5)	0,6
	No	150/569 (26,4)		
N. hematológica	Sí	18/86 (21)	0,7 (0,4-1,1)	0,1
	No	161/585 (27,5)		
Tumor sólido	Sí	51/170 (30)	1,1 (0,8-1,5)	0,2
	No	128/501 (25,5)		
Hepatopatía	Sí	14/44 (32)	1,2 (0,7-1,9)	0,4
	No	165/627 (26,3)		
VIH ²	Sí	5/18 (28)	1 (0,4-2,2)	0,9
	No	174/653 (26,6)		
Neutropenia	Sí	12/70 (17)	0,5 (0,3-1)	0,04
	No	167/601 (28)		
Inmunosupresión	Sí	23/ 121 (19)	0,6 (0,4-0,9)	0,03
	No	156/550 (28,4)		
I. renal crónica	Sí	10/32 (31)	1,1 (0,6-2)	0,5
	No	169/639 (26,4)		
McCabe última o rápidamente fatal	Sí	67/202 (33,2)	1,3 (1-1,7)	0,01
	No	112/469 (24)		
Charlson \geq 4	Sí	39/ 113 (34,5)	1,3 (1-1,6)	0,03
	No	140/ 558 (25%)		
Sepsis grave / shock séptico	Sí	35/148 (23,6)	1,1 (0,8-1,6)	0,3
	No	144/523 (27,5)		
Origen desconocido	Sí	57/175 (32,6)	1,2 (0,9-1,6)	0,04
	No	89/373 (24)		
- Origen urinario		33/162 (20,4)	1,1 (0,6-2,2)	0,6
- Origen abdominal		9/52 (17)	Referencia	0,1
- Origen respiratorio		10/54 (18,5)	1,4 (0,8- 2,6)	0,1
- Origen piel y partes blandas		4/13 (31)	1 (0,4-2,4)	0,8
- Origen osteoarticular		2/11 (18)	0,5 (0,08-4)	0,5
- Origen SNC ³		0/7	-	-
- Origen cardiovascular		7/14 (50)	2,3 (1,3-6,3)	0,01
- Origen catéter		24/58 (41,4)	2,4 (1,2-4,6)	0,006

¹ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ² VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ³SNC: sistema nervioso central

Las características intrínsecas de los pacientes que se asociaron con mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado fueron, la edad mayor de 68 años (RR= 1,5; IC: 1,2-1,9), un McCabe última o rápidamente fatal (RR=1,3; IC: 1-1,7) y presentar un Charlson ≥ 4 (RR=1,3; IC: 1-1,6) (Tabla 33).

La presencia de neutropenia y de inmunosupresión fueron características que se asociaron con una mayor frecuencia de adecuación del antibiótico empírico (Tabla 33).

En cuanto a las características clínicas de las bacteriemias, el tratamiento empírico fue más frecuentemente inadecuado en los pacientes con bacteriemias de origen desconocido (RR=1,2; IC: 0,9–1,6), en las bacteriemias de origen cardiovascular (RR= 2,3; IC: 01,6-6,3) y en las relacionadas con la infección del catéter (RR= 2,4; IC: 1,2-4,6) (Tabla 33).

Entre los factores extrínsecos al paciente, los que se asociaron con una mayor frecuencia de tratamientos inadecuados fueron: el servicio de la bacteriemia (la UCI presentó el mayor riesgo con un RR=0,6; IC: 0,4-0,9), la presencia de catéter intravascular (RR=1,5; IC: 1,2-1,9), de sonda nasogástrica (RR=2,1; IC: 1,6-2,7), la nutrición parenteral (RR=1,8; IC: 1,3-2,5), la sedación (RR=1,6; IC: 1,1-2,4), la cirugía (RR= 1,4; IC: 1-1,8), el uso de antimicrobianos previos (RR= 1,4; IC: 1,2-2,1), el ingreso previo en los últimos tres meses (RR= 1,3; IC: 1-1,7) y en el último año (RR= 1,4; IC: 1-1,8), (Tabla 34).

En relación con la etiología, las bacteriemias polimicrobianas se asociaron con mayor frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado (Tabla 35). Globalmente, los microorganismos grampositivos (35%, RR= 1,6; IC: 1,2-2) y las levaduras (70,6%. RR= 2,7; IC: 1,8-3,8) presentaron mayor frecuencia de tratamiento empírico inadecuado

Tabla 34. Factores extrínsecos del paciente y tratamiento inadecuado.

Característica	Tratamiento inadecuado		RR	P
		Nº/total (%)		
Catéter intravascular	Sí	102/312 (33)	1,5 (1,2-1,9)	< 0,001
	No	77/359 (21,4)		
Sonda urinaria	Sí	52/162 (32)	1,2 (0,9-1,6)	0,07
	No	127/509 (25)		
Ventilación mecánica	Sí	12/35 (34,3)	1,3 (0,8-2,1)	0,2
	No	167/636 (26)		
Procedimiento endoscópico	Sí	20/67 (29,8)	1,1 (0,7-1,6)	0,5
	No	159/604 (26,3)		
Sonda nasogástrica	Sí	35/69 (50,7)	2,1 (1,6-2,7)	< 0,001
	No	144/602 (24)		
Nutrición parenteral	Sí	26/57 (45,6)	1,8 (1,3-2,5)	0,001
	No	153/614 (25)		
Sedación	Sí	15/35 (43)	1,6 (1,1-2,4)	0,02
	No	164/636 (26)		
Cirugía previa	Sí	40/114 (35)	1,4 (1-1,8)	0,02
	No	139/557 (25)		
Antibiótico previo	Sí	80/221 (36)	1,6 (1,1-2,1)	< 0,001
	No	87/399 (22)		
Ingreso previo (1 año)	Sí	76/229 (33)	1,4 (1,1-1,8)	0,006
	No	103/442 (23)		
Ingreso previo (3 meses)	Sí	45/135 (33,3)	1,3 (1-1,7)	0,05
	No	134/536 (25)		
Servicios médicos		91/269 (34)	1,2 (0,9-1,6)	0,06
Servicios quirúrgicos		35/120 (29)	1,1 (0,8-1,5)	0,5
UCI		21/121 (17,4)	0,6 (0,4-0,9)	0,01
Oncohematología		30/113 (26,5)	0,9 (0,7-1,3)	0,9

Los microorganismos que se asociaron a mayor frecuencia de tratamiento inadecuado fueron: ECN (RR= 5,3; IC: 1,7-16), SARM (RR= 8,5; IC: 2,7-26,2), *Enterococcus* spp. (RR= 5,9; IC: 1,8-19,4), *E. coli* productor de BLEE (RR= 6,4; IC: 4,1-10,2) y *P. aeruginosa* (RR= 4,3; IC: 1,3-13,9). Estos microorganismos junto a las levaduras, los agrupamos como “microorganismos de riesgo de tratamiento inadecuado.”

Tabla 35. Etiología de la bacteriemia y tratamiento empírico inadecuado.

Microorganismo		Tratamiento inadecuado Nº/ total (%)	RR (IC)	P
Grampositivos		78/225 (35)	1,6 (1,2-2)	< 0,001
- <i>S. pneumoniae</i>		3/33 (9)	Referencia	
-ECN ¹		36/74 (48,6)	5,3 (1,7-16,1)	< 0,001
- <i>S. aureus</i>		20/62 (32,2)	3,4 (1-3,10,7)	0,01
-SARM ²		9/12 (75)	8,5 (2,7-26,2)	< 0,001
-SASM ³		11/50 (22)	1,7 (0,5-5)	0,3
- <i>Enterococcus</i> spp.		12/24 (50)	5,9 (1,8-19,4)	0,001
-Otros		7/32 (22)	-	
Gramnegativos		77/457 (17)	Referencia	
- <i>coli</i>		44/272 (16,2)	Referencia	
- <i>coli</i> BLEE ⁴		21/31 (67,7)	6,4 (4,1-10,2)	< 0,001
- <i>E. coli</i> no BLEE		23/241 (9,6)	1,2 (0,1-0,2)	< 0,2
- <i>Klebsiella</i> spp.		11/50 (22)	2,5 (0,5-9,6)	0,3
- <i>Enterobacter</i> spp.		9/31 (29)	2,7 (0,7-9,9)	0,1
- <i>P. aeruginosa</i>		13/40 (32,5)	4,3 (1,3 -13,9)	0,005
Anaerobios		4/18 (22)	0,8 (0,3-1,9)	0,6
Levaduras		12/17 (70,6)	2,7 (1,8-3,8)	< 0,001
Bacteriemia	Sí	18/44 (41)		
polimicrobiana	No	161/627 (25,7)	1,5 (1-2,3)	0,02

¹ ECN: estafilococo coagulas negativo, ²SARM: *S. aureus* resistente a meticilina, ³SASM: *S. aureus* sensible a meticilina ⁴BLEE: beta lactamasa de espectro extendido

2.4.3. Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado

Las variables que se asociaron con el tratamiento empírico inadecuado en el análisis univariante fueron: la edad mayor de 68 años, presentar un McCabe última o rápidamente fatal, el índice de Charlson ≥ 4 , ser portador de catéter intravascular, de sonda urinaria, la presencia de sonda nasogástrica, estar con ventilación mecánica, con sedación, recibir nutrición parenteral, la cirugía previa, haber recibido antibióticos previos, el haber estado ingresado en el último año, el origen desconocido, el origen cardiovascular, las bacteriemias relacionadas con el catéter y que la bacteriemia esté causada por un microorganismo de los agrupados como “alto riesgo” y que sea

polimicrobiana. Como los índices pronósticos son superponibles y los dos hacen referencia a la patología de base del paciente, sólo introdujimos en el análisis multivariante el índice de Charlson por considerarlo más objetivo.

Los factores asociados de manera independiente con el tratamiento empírico inadecuado fueron: el haber estado ingresado durante el año previo y presentar una etiología de riesgo para tratamiento empírico inadecuado (Tabla 36).

Tabla 36. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado.

Variable	OR	IC 95% de la OR	P
Ingreso el año previo	1,5	1,2-2,3	0,03
Microorganismo de riesgo	1,6	1,1-2,4	0,01

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

3. MICROBIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS

3.1. ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS

El número de microorganismos aislados en los 671 episodios de bacteriemia fue de 717 (Tabla 37). Hubo 44 (6,5%) bacteriemias polimicrobianas.

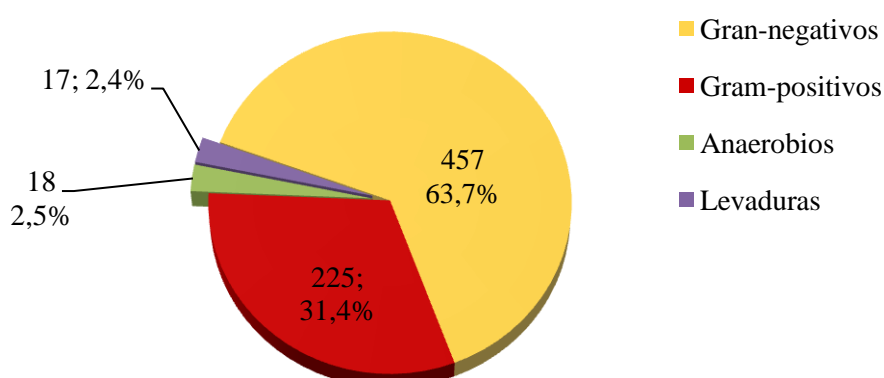


Figura 32. Distribución de los agentes etiológicos de las bacteriemias

Como se muestra en la figura 32, los microorganismos gramnegativos representaron el 63,7% de los aislados (457 aislados), las bacterias grampositivas el 31,4% (225 aislados), el 2,5% (18 aislados) fueron anaerobios y las levaduras representaron el 2,4% (17 aislados).

La tabla 37 muestra todos los microorganismos causantes de bacteriemia. Los 5 más frecuentes fueron *E. coli* (38%) *S. aureus* (8,6%), *S. epidermidis* (7,7%), *Klebsiella* spp (7,1%) y *P. aeruginosa* (6%) (Figura 33).

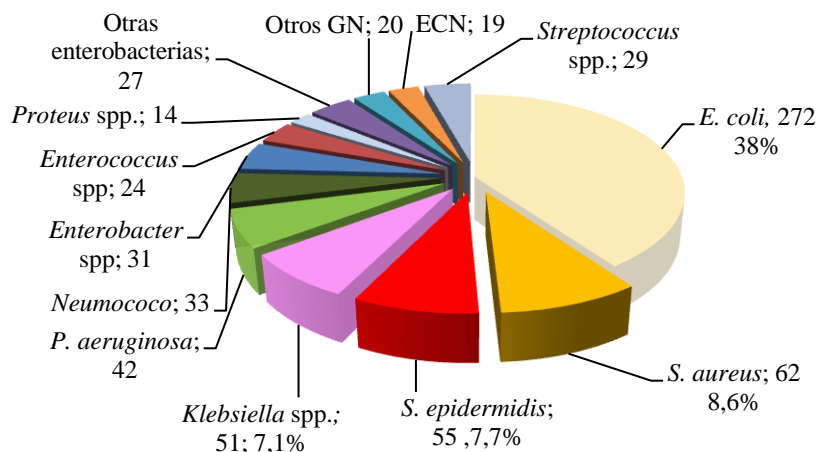


Figura 33. Microorganismos causantes de bacteriemia

Los bacilos gramnegativos fueron la causa del 65% de las bacteriemias (436 episodios). De los 457 microorganismos gramnegativos aislados, la mayoría fueron enterobacterias (395, 86,4%), siendo *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. las especies más frecuentes (Tabla 37). Se aislaron 55 (12%) bacilos gramnegativos no fermentadores (BGN-NF), de los que *P. aeruginosa* fue el más frecuente (43 aislados, 9,4%) seguido de *Acinetobacter* spp. (5 casos, 1%). Hubo 8 casos (1,7%) de bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos “exigentes”, (1 aislado de *Brucella* spp., 1 de *Campylobacter jejunii*, 4 aislados de *Haemophilus* spp. y 2 aislados de *Neisseria meningitidis*).

Los microorganismos grampositivos causaron el 33% de las bacteriemias (222 episodios). De los 225 microorganismos grampositivos aislados, *S. aureus* fue la especie más frecuente (62 aislados, 27,5%) seguido de *S. epidermidis* (55 aislados, 24,4%). El resto de los ECN aislados fueron, *S. hominis* (10 aislados, 4,4%), *S. haemolyticus* (5 aislados, 2,2%), *S. capitis* (1 aislado, 0,4%) *S. hyicus* (1 aislado, 0,4%) y 2 aislados no llegaron a identificarse a nivel de especie. De los 24 aislados de *Enterococcus* spp., 16 (66,7%) fueron identificados como *Enterococcus faecalis* y 8 (33,3%) como *Enterococcus faecium*.

Los anaerobios causaron el 2,7% de las bacteriemias (18 episodios). De los 18 anaerobios (2,5%) aislados, las especies más frecuentes fueron *B. fragilis* (10, 55,5%) seguido de *Clostridium* spp. (6, 17,2%), *Fusobacterium* spp. (1) y *Prevotella bivia* (1).

Las levaduras causaron el 2,5% de las bacteriemias (17 episodios). De los 17 aislamientos de levaduras, 7 (41,2%) fueron identificados como *Candida albicans* y los 10 (59%) aislados restantes fueron identificados como, *C. parasilopsis* (3), *C. glabrata*, (2) *C. tropicalis* (1), *Candida* spp. (3), *Cryptococcus neoformans* (1).

La etiología de las bacteriemias mostró variaciones en función de la adquisición (Tabla 37). *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado excepto en las BN en las que los ECN causaron el 25,3% de los casos. En las BAC y en las B-RCS la etiología fue similar en cuanto a que los microorganismos gramnegativos (67% y 74% respectivamente) predominaron sobre los grampositivos (29% y 20,8 respectivamente) y *E. coli* fue el aislado más frecuente (49,3% y 50% respectivamente). Sin embargo, entre BAC y B-RCS hubo diferencias en *S. pneumonie* (9,2% vs 3,8%, $p < 0,001$), en *P.aeruginosa* (2,8% vs 7,6%, $p < 0,001$) y ECN (0 vs 2,5%, $p < 0,001$).

En los pacientes ingresados en la UCI y en los pacientes con cáncer, los gramnegativos también predominaron sobre los grampositivos como agentes etiológicos de las bacteriemias (Tabla 37). El agente etiológico más frecuente en ambas poblaciones fue *E. coli* (22,7% y 38% respectivamente) seguido de los ECN (16% y 13%

respectivamente). En las bacteriemias de los pacientes ingresados en la UCI, *S. aureus* (11,3%) fue el tercer aislado en frecuencia mientras que en los pacientes oncohematológicos lo fue *P. aeruginosa* (10,4%). En ambos grupos de pacientes, *Klebsiella* spp. (8,4% y 7,8% respectivamente) fue el cuarto aislado en frecuencia.

3.2. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS MICROORGANISMOS

3.2.1. Microorganismos grampositivos

Los porcentajes de resistencia de los estafilococos causantes de bacteriemia frente a diferentes antimicrobianos se muestran en la tabla 38.

Durante el periodo de estudio hubo 12 episodios de bacteriemia causados por SARM, lo que supone un 19,3% de las bacteriemias por *S. aureus* (12/62) y representa una incidencia de 0,4 casos/1000 ingresos/años. Las bacteriemias por SARM fueron de presentación comunitaria en 4 casos (33,3%), aunque 2 de los pacientes habían tenido relación previa con la asistencia sanitaria. Todos los aislados de SARM mostraron resistencia a múltiples antibióticos.

La tasa de resistencia de *S. aureus* a eritromicina fue del 34%, a ciprofloxacino del 29%, a clindamicina del 19,3% y a gentamicina del 4,8%. El resto de los antimicrobianos testados se mantuvieron muy activos frente a *S. aureus*. Sólo hubo 1 aislado resistente a rifampicina (1,6%) y uno resistente a cotrimoxazol. Todos fueron sensibles a los glucopéptidos, linezolid y quinupristina-dalfopristina.

Entre los ECN, el 85% ha sido resistente a oxacilina. Se han encontrado altas tasas de resistencia frente a ciprofloxacino (67,5%), eritromicina (74,3%), clindamicina (51,3%), gentamicina (43,7%) y cotrimoxazol (47,3%). La resistencia a rifampicina fue poco frecuente (8,1%) y ningún aislado fue resistente a glucopéptidos ni a quinupristina-dalfopristina. Se detectó una cepa con resistencia a linezolid.

Tabla 37. Etiología de la bacteriemia, en función de la adquisición y el tipo de paciente.

Microorganismos Nº (%)		Adquisición			Paciente	
		Comunitaria	Nosocomial	RCS	Critico	Oncohematologico
Total / bacteriemias	717/ 671	282/267	277/ 251	158/ 153	132/ 121	153/ 140
Gram-negativos	457 (63,7)	189 (67)	151 (54,5)	117 (74)	73 (55,3)	102 (66,6)
<i>E. coli</i>	272 (38)	140 (49,3)	53 (19,1)	79 (50)	30 (22,7)	58 (38)
<i>Klebsiella spp.</i>	51 (7,1)	12 (4,2)	29 (10,5)	10 (6,2)	11 (8,3)	12 (7,8)
<i>Enterobacter spp.</i>	31 (4,3)	5 (2)	20 (7,2)	6 (3,8)	10 (7,5)	5 (3,3)
<i>Proteus spp.</i>	14 (2)	4 (1,4)	6 (2,2)	4 (2,5)	4 (3)	4 (2,6)
<i>Citrobacter spp.</i>	8 (1,1)	3 (1)	4 (1,4)	1 (0,6)	2 (1,5)	0
<i>Salmonella spp.</i>	6 (0,8)	5 (2)	0	1 (0,6)	1 (0,7)	0
<i>Morganella morganii</i>	5 (0,7)	3 (1)	1 (0,3)	1 (0,6)	0	1 (0,6)
<i>Serratia spp.</i>	5 (0,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,6)	0	0
Otras enterobacterias	2 (0,3)	0 (0,3)	2 (0,7)	0	2 (1,5)	0
<i>P. aeruginosa</i>	43 (6)	8 (2,8)	23 (8,3)	12 (7,6)	7 (5,3)	16 (10,4)
<i>Acinetobacter spp.</i>	5 (0,7)	0	4 (1,4)	1 (0,6)	4 (3)	1 (0,6)
<i>S. maltophilia</i>	3 (0,4)	0	3 (1)	0	0	2 (1,3)
Otros BGNF	4 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,6)	0	1 (0,6)
<i>Brucella</i>	1 (0,1)	1 (0,3)	0	0	0	0
<i>Haemophilus spp.</i>	4 (0,5)	3 (1)	1 (0,3)	0	1 (0,7)	1 (0,6)
<i>Campylobacter spp.</i>	1 (0,1)	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (0,2)	2 (0,7)	0	0	2 (1,5)	0
Gram-positivos	225 (31,4)	82 (29)	110 (40)	33 (21)	52 (39,3)	43 (28)
<i>S. aureus</i>	62 (8,6)	27 (9,6)	26 (9,3)	9 (5,7)	15 (11,3)	7 (4,6)
<i>S. epidermidis</i>	55 (7,7)	0	53 (19)	2 (1,2)	13 (9,8)	14 (9)
ECN	19 (2,6)	0	17 (6,1)	2 (1,2)	8 (6)	6 (4)
<i>S. pneumoniae</i>	33 (4,6)	26 (9,2)	1 (0,3)	6 (3,8)	10 (7,5)	2 (1,3)
<i>Enterococcus spp.</i>	24 (3,3)	10 (3,6)	9 (3,2)	5 (3,8)	3 (2,2)	6 (4)
<i>S. bovis</i>	6 (0,8)	4 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,6)	0	0
<i>S. pyogenes/S.agalactiae</i>	6 (0,8)/ 4 (0,5)	4 (1,4)/ 3 (1)	0/ 1 (0,3)	2 (1,2)/ 0	1 (0,7)/ 1 (0,7)	1 (0,6)/ 0
SGV	13 (1,8)	6 (2,1)	1 (0,3)	6 (3,8)	1 (0,7)	5 (3,3)
<i>Corynebacterium JK</i>	3 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	2 (1,3)
Anaerobios	18 (2,5)	6 (2,1)	8 (3)	4 (2,5)	4 (3)	2 (1,3)
Levaduras	17(2,4)	5 (1,8)	8 (3)	4 (2,5)	3 (2,5)	6 (4)

Tabla 38. Resistencia de los *Staphylococcus* spp. causantes de bacteriemia.

Antimicrobiano	N° (% de resistencia)	
	<i>S. aureus</i> (n = 62)	ECN (n = 74)
Ciprofloxacino	18 (29)	50 (67,5)
Clindamicina	12 (19,3)	38 (51,3)
Eritromicina	21 (34)	55 (74,3)
Gentamicina	3 (4,8)	32 (43,2)
Linezolida	0	1 (1,3)
Oxacilina	12 (19,3)	63 (85)
Penicilina	60 (96,7)	73 (98,6)
Rifampicina	1 (1,6)	6 (8,1)
Quinupristina-dalfopristina	0	0
Teicoplanina	0	0
Trimetropin-sulfametoxazol	1 (1,6)	35 (47,3)
Vancomicina	0	0

Los porcentajes de resistencia de las cepas de *Enterococcus* spp. y de *S. pneumoniae* de detallan en la tabla 39. Todos los enterococos resistentes a ampicilina (6 cepas; 25%) correspondieron a *E. faecium* y ninguno fue productor de betalactamasa. La tasa de resistencia a ciprofloxacino fue del 70,8%. Casi la mitad de los aislados mostró alto nivel de resistencia a gentamicina y a estreptomycinina (46% y 50% respectivamente). Todos los aislados fueron sensibles a glucopéptidos y a linezolida.

El número de aislados de *S. pneumoniae* no sensibles a la penicilina fue de 10 (30,3%), de ellos, 6 cepas mostraron sensibilidad intermedia a la penicilina (CIM \geq 0,12 ug/ml) y 4 fueron resistentes (CMI \geq 2ug/ml). Amoxicilina-ácido clavulánico y cefotaxima fueron los betalactámicos más activos. Casi todos los aislados (31 cepas) fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico y solo hubo 3 cepas (9%) no sensibles a la cefotaxima. Para la eritromicina (CMI \geq 0,5 mg/ml) la tasa de resistencia fue del 33,3%. La tasa de resistencia a quinolonas fue del 6% (2 cepas).

Tabla 39. Resistencia de *Enterococcus* spp. y *S. pneumoniae* causantes de bacteriemia

<i>Enterococcus</i> spp. (n =24)		<i>S. pneumoniae</i> (n = 33)	
Antimicrobiano - N° (% resistencia)		Antimicrobiano – N° (% de NS*)	
Ampicilina	6 (25)	Amoxicilina-clavulánico	2 (6)
Ciprofloxacino	17 (70,8)	Cefotaxima	3 (9)
Eritromicina	16 (66,6)	Cefuroxima	9 (27,2)
Levofloxacino	17 (70,8)	Eritromicina	11 (33,3)
Linezolid	0	Levofloxacino	2 (6)
Vancomicina	0	Penicilina	10 (30,3)
Teicoplanina	0	Tetraciclina	15 (45,4)
Sinergismo estreptomicina	12 (50)	Trimetropin sulfametoxazol	14 (42,4)
Sinergismo gentamicina	11 (46)	Vancomicina	0

*NS: aislados no sensibles (resistentes e intermedios)

3.2.2. Microorganismos gramnegativos

La resistencia a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos causantes de bacteriemia se muestran en la tabla 40. Los antimicrobianos más activos para todas las enterobacterias fueron las carbapenemas (100% de cepas sensibles) y la amikacina (99%) seguidos de la piperacilina-tazobactam (96,1%). La proporción de cepas de *E. coli* que mostraron sensibilidad a todos los antimicrobianos testados fue del 21,7% (59 cepas).

El 65% (176 aislados) de las cepas de *E. coli* fueron resistentes a aminopenicilinas y alrededor del 21% (57 aislados) no fueron sensibles a amoxicilina- ácido clavulánico. La proporción de aislados resistentes a ciprofloxacino fue del 35,6%. En cuanto a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y valorando solo los valores de su CMI, independiente de su interpretación, cefepima fue la que mostró mejor actividad (94,8%). Hubo 35 cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (12,8%) y todas fueron productoras de BLEE.

Tabla 40. Sensibilidad a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos de las bacteriemias

Microorganismo	Porcentaje de aislados		
	S	I	R
E. coli (n = 272)/otras enterobacterias (n = 123)			
Ampicilina	35,3/8	-	64,7/92
Amoxicilina - clavulánico	79/47,1	11,4/5,7	9,5/48,8
Pipercilina	43/50,4	6,6/4	50/44
Pipercilina-tazobactam	96,3/96	2,2/2,4	1,4/1,6
Cefazolina	89/49,6	3/0,8	8/50
Cefuroxima	96/72,3	1,8/1,6	2,2/26
Cefotaxima	90,4/91,8	1,1/0,8	8,4/7,3
Ceftazidima	93,4/91,8	1,8/0,8	4,8/7,3
Cefepima	94,8/98,4	1,5/0	3,6/0,8
Aztreonam	93,7/98,4	0,3/0	5,8/2,4
Imipenem	100/100		
Meropenem	100/100	0	0
Ertapenem	100/100		
Gentamicina	86,4/95,2	0/0	13,6/4,8
Tobramicina	85/96,7	4/0	11/1,5
Amikacina	98,9/99,2	1,1/0	0/0,8
Ciprofloxacino	63,2/94,3	1,1/0	35,6/6,5
Trimetropin - sulfametoxazol	52,2/67,5	-	47,8/32,5
E. coli BLEE	35/ 272 (12,8)		
K. pneumoniae BLEE	2/ 51 (3,9)		
P. aeruginosa (n = 43)			
	S	I	R
Ticarcilina	33 (76,7)	-	10 (23,2)
Piperacilina	35 (81,4)	-	8 (18,6)
Piperacilina-tazobactam	36 (83,7)	-	7 (16,3)
Ceftazidima	34 (79)	2 (4,6)	7 (16,3)
Cefepima	35 (81,4)	3 (7)	5 (11,6)
Aztreonam	29 (67,4)	6 (14)	8 (18,6)
Imipenem	40 (93)	1 (2,3)	2 (4,6)
Meropenem	42 (97,6)	0	1 (2,4)
Gentamicina	32 (74,4)	4 (9,3)	7 (16,3)
Amikacina	36 (83,7)	2 (4,6)	5 (11,6)
Ciprofloxacino	33 (76,7)	1 (2,3)	9 (21)

De las cepas con resistencia antimicrobiana, solo el 20% (54) mostraron resistencia a una sola clase de antibióticos, de ellas 43 (16%) fueron resistentes solo a aminopenicilinas y 11 (4%) fueron resistentes solo a fluoroquinolonas. Cuarenta y cinco cepas (16,5%) mostraron resistencia a 3 o más clases de antimicrobianos. De las cepas con multiresistencia, hubo 33 (12,1) que fueron resistentes a aminopenicilinas,

aminoglucósidos y fluoroquinolonas; 12 (4,4%) fueron productoras de BLEE y además mostraron resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos.

En total hubo 37 cepas (37/395, 9,4%) de enterobacterias productoras de BLEE, 35 fueron cepas de *E. coli* (35/272; 12,8%) y 2 fueron de *K. pneumoniae* (2/51; 3,9%). De ellas, 12 (34,3%) mostraron resistencia combinada a quinolonas y aminoglucósidos. En cuanto a las características clínicas de estas bacteriemias, casi todos los pacientes (94,6%) presentaron alguna comorbilidad y hasta el 73% de ellos habían recibido antibióticos recientemente. La adquisición fue nosocomial en 15 casos (40,5%), asociada a cuidados sanitarios en 16 casos (43,2%) y comunitaria en los 6 casos restantes (16,2%). El origen urinario (40,5%) y el desconocido (40,5%), fueron los más frecuentes seguidos del abdominal (13,5%). El 35,1% de los pacientes (13 casos) recibían antibióticos empíricos inadecuados.

Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores hubo un total de 7 aislados no sensibles a las carbapenemas (3 aislados de *P. aeruginosa* (3/43, 7,1%), 2 aislados de *A. baumannii* (2/5, 40%) y 2 aislados de *S. maltophilia*). Todos ellos se aislaron en BN, B-RCS, en pacientes ingresados en la UCI y pacientes con cáncer.

El 81% y el 83% de las cepas de *P. aeruginosa* fueron sensibles a piperacilina y piperacilina-tazobactam respectivamente. La proporción de cepas con resistencia a la ceftazidima fue del 21,3%. Entre los aminoglucósidos, amikacina ha sido el más activo, solamente encontramos 5 cepas resistentes (12%) y 2 cepas (4,7%) con sensibilidad intermedia. La proporción de aislados no sensibles a ciprofloxacino fue del 23,3%. Cinco cepas de *P. aeruginosa* (12%) mostraron resistencia combinada a tres o más clases de antibióticos, de ellas, hubo 3 aislados (7,1%) con resistencia a 5 clases de antibióticos, piperacilina, cefalosporinas, carbapenemas, aminoglucósidos y quinolonas.

En el caso de *A. baumannii*, casi la mitad de las cepas aisladas (2/5) fueron resistentes a todos los antimicrobianos testados excepto a la tobramicina.

3.3. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ÓPTIMOS DE LOS HEMOCULTIVOS

3.3.1. Número de tomas y periodo de incubación

De los 671 episodios de bacteriemia incluidos en el estudio, en 462 (73,3%) se habían obtenido 2 tomas de hemocultivos, en 115 (18,2%) 3 tomas y en 53 (8,4%) solo se obtuvo una toma. Hubo 41 casos que fueron excluidos de este análisis porque alguna de las tomas se habían obtenido a través de las luces del catéter.

De las 577 bacteriemias seleccionadas (546 monomicrobianas y 31 polimicrobianas) en las que se habían obtenido dos o más tomas de hemocultivos, 489 (84,7%) se detectaron con la primera toma, 572 (99%) con las dos primeras tomas y en 5 casos (0,8%) la bacteriemia se detectó con la tercera toma. De las 546 bacteriemias monomicrobianas, el 84,6% (462/546) fueron detectadas con la primera toma, el 99% (541/546) con las primeras dos tomas y los 5 casos restantes (0,9%) fueron detectados con la tercera toma. De las 31 bacteriemias polimicrobianas, 27 (87%) se detectaron con la primera toma y los 4 casos restantes se detectaron con la segunda toma.

La mediana del tiempo de detección de crecimiento de los hemocultivos positivos fue de 10 horas (rango de 0,67-157). Los hemocultivos con levaduras y anaerobios mostraron tiempos de detección de crecimiento más largos (mediana de horas de 55,8 y 39,3 respectivamente) que aquellos en los que se aislaron bacterias grampositivas y gramnegativas (mediana de horas de 12,2 y 9 respectivamente).

En cuanto al periodo de incubación de los hemocultivos positivos, el 94,8% (636/671) se detectaron en los primeros tres días de incubación. En 23 bacteriemias (3,4%) los hemocultivos positivos se detectaron en el cuarto día y en 12 casos (1,8%) en el quinto día incubación. Los microorganismos aislados en los hemocultivos que tardaron en detectarse más de 3 días de incubación correspondieron a: *E. coli* (6), *S. aureus* (6), *K. pneumoniae* (3), *P. aeruginosa* (3), ECN (2), *Proteus mirabilis* (1), *Salmonella* spp.

(1), *Serratia marcescens* (1), *Campylobacter jejuni* (1), *E. faecalis* (1), *Brucella* spp. (1), levaduras (4) y anaerobios (5).

3.3.2. Utilidad del vial anaerobio de los hemocultivos

Durante el periodo de estudio, en nuestro centro se obtuvieron 17.570 muestras de hemocultivos de las que 1.810 (10,3%) fueron positivas. De ellas, 31 fueron positivas para anaerobios, lo que representa el 0,2% del total de los hemocultivos obtenidos y un 1,7% de los hemocultivos positivos. Estos microorganismos causaron 18 episodios de bacteriemias (2,7%) y la incidencia de estas bacteriemias fue de 0,6/ 1000 ingresos.

Los microorganismos recuperados en los distintos frascos (aerobio y anaerobio) de los hemocultivos se muestran en la tabla 41 y la figura 34. Del total de microorganismos aislados, el 65,3% (468/717) se aislaron en ambos tipos de viales, el 21% (152 aislados) se recuperaron solo partir del vial aerobio y 98 microorganismos (13,6%) se aislaron solo en el vial anaerobio. Como era esperable, los aerobios estrictos (levaduras, *Pseudomonas* spp., *Brucella* spp. y *Neisseria* spp.) se recuperaron de los viales aerobios, mientras que en el vial anaerobio se recuperaron casi todos los anaerobios estrictos además de 81 microorganismos anaerobios facultativos (81/699; 11,6%).

Del total de episodios de bacteriemia, 64,7% (434/671) se detectaron con ambos tipos de viales, 144 (21,5%) fueron detectadas solo con el vial aerobio y 93 (14%) se detectaron sólo con el vial de anaerobio (Tabla 41). De éstas, 17 fueron causadas por anaerobios estrictos y 75 fueron bacteriemias causadas por anaerobios facultativos. Excluyendo las bacteriemias por anaerobios, el uso del vial de anaerobio, permitió la detección del 10% (75/743) del total de las bacteriemias causadas por anaerobios facultativos.

Tabla 41. Microorganismos detectados en función del tipo de vial de hemocultivos

Microorganismo	Microorganismos. N (%)			
	AE	ANA	Ambos	Total
Grampositivos	25 (11,1)	19 (8,4)	181 (80,4)	225 (31,4)
<i>S. aureus</i>	4	8	50	62
ECN	9	1	64	74
<i>S. pneumoniae</i>	3	3	27	33
<i>Enterococcus</i> spp.	4	4	16	24
<i>Streptococcus</i> spp.	2	3	24	29
<i>Corynebacterium</i> spp	3	-	-	3
Gramnegativos	113 (24,5)	62 (13,5)	282 (61,7)	457 (63,7)
<i>E. coli</i>	52	46	174	272
<i>Klebsiella</i> spp.	6	6	39	51
<i>Proteus</i> spp.	5	3	6	14
Enterobacter	3	2	26	31
Otros enterobacterias	2	3	21	26
<i>Pseudomonas</i> spp.	30	0	13	43
BGN NF ¹	12	0	0	12
Otros GN ²	3	2	3	8
Levaduras	14 (82,3)	0	3 (17,6)	17 (2,4)
anaerobios	0	17 (94,4)	1 (5,5)	18 (2,5)
Total aislados	152 (21)	98 (13,6)	467 (65,3)	717
<i>B. monomicrobiana</i>	136 (21,7)	89 (14,2)	402 (64,1)	627
<i>B. polimicrobiana</i>	8 (18,2)	4 (9)	32 (72,7)	44
Total bacteriemias	144 (21,5)	93 (14)	434 (64,7)	671

¹ BGN-NF: bacilo gramnegativo no fermentador; ² Otros GN: otros gramnegativos (*Neisseria meningitidis*, *Brucella* spp).

Los anaerobios más frecuentemente aislados fueron *B. fragilis* (10, 55,5%) seguido de *Clostridium* spp. (6, 17,2%). En 2 episodios la bacteriemia fue polimicrobiana.

Las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de bacteriemia por anaerobios se detallan en la tabla 42. La mediana de edad fue de 67,5 años (rango de 37-85) y predominaron los hombres (66,7%). Casi todos los pacientes (89%) presentaban algún tipo de comorbilidad, la neoplasia de órgano sólido, en 6 pacientes (33,3%), fue la más frecuente. De los 6 procesos neoplásicos, 5 estuvieron

relacionados con el tubo digestivo. En 6 casos (33,3%) los pacientes tenían el antecedente de una cirugía abdominal previa.

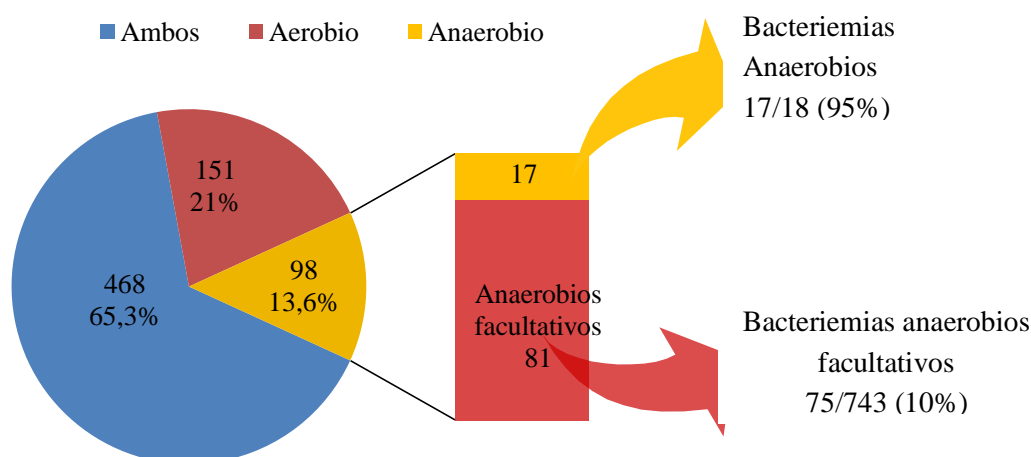


Figura 34: Microorganismos detectados en los distintos tipos de viales de hemocultivos

La bacteriemia fue comunitaria en 6 casos (33,3%), en 4 (22,2%) fueron B- RCS y 8 (44%) fueron BN. El origen fue desconocido en 3 casos. El resto de los pacientes presentaron focalidad clínica, aunque el origen de la bacteriemia solo se documentó microbiológicamente en 4 casos, todos fueron de origen abdominal. El foco clínico abdominal fue el más frecuente (8 casos, 44,4%), seguido de la infección de piel y partes blandas (5 casos, 27,8%) y hubo 1 caso de neumonía.

En cuanto al tratamiento empírico, 12 pacientes (66,7%) recibieron biterapia, y de ellos, en 7 casos se utilizó empíricamente metronidazol o clindamicina (Tabla 42). Solo en dos casos (11,1%) el paciente no recibía ningún antibiótico en el momento de detección de la bacteriemia y tras la información de microbiología se inició tratamiento con metronidazol. Fallecieron 6 pacientes y en ninguno de estos casos, la mortalidad se atribuyó a la bacteriemia, lo que supone una mortalidad bruta del 33,3%.

Tabla 42. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las bacteriemias por anaerobios.

Caso	Edad	Sexo	Neoplasia/ cirugía previa	Adquisición	Focalidad clínica	Microorganismo	Antibiótico	Evolución
1	84	Hombre	No/No	RCS	No	<i>Clostridium</i> spp y <i>M. morganii</i>	Ceftriaxona /tobramicina	Curación
2	68	Mujer	No/No	Comunitaria	No	<i>B.fragilis/ E. coli</i>	No antibióticos	Curación
3	78	Hombre	N. ano/No	RCS	Úlceras anales	<i>B.fragilis</i>	Ciprofloxacino/Clindamicina	Curación
4	71	Mujer	N. colon/Sí	RCS	I. Postquirúrgica abdominal	<i>B.fragilis</i>	Levofloxacino/Gentamicina	Exitus
5	63	Hombre	N. recto/No	RCS	No	<i>C.lostridium</i> spp	Meropenem	Curación
6	66	Hombre	No/Sí	Nosocomial	Necrosis mesentérica	<i>Clostridium</i> spp	Teicoplanina	Exitus
7	44	Hombre	No/No	Nosocomial	Abscesos pancreáticos	<i>B.fragilis</i>	Meropenem/Fluconazol	Curación
8	67	Mujer	N. biliar/Sí	Nosocomial	Colangitis	<i>B.fragilis</i>	Meropenem/Metronidazol	Curación
9	76	Hombre	No/No	Nosocomial	Escaras sacras	<i>B.fragilis</i>	Augmentine/Ciprofloxacino	Curación
10	80	Mujer	N. colon/Sí	Nosocomial	I. Postquirúrgica abdominal	<i>B.fragilis</i>	Ceftazidima/Metronidazol	Exitus
11	77	Mujer	No/No	Nosocomial	Escaras sacras	<i>B.fragilis</i>	Ceftazidima/Clindamicina	Curación
12	60	Hombre	No/No	Nosocomial	Úlceras orales	<i>Fusobacterium</i>	No antibiótico	Exitus
13	37	Hombre	No/No	Nosocomial	Escaras sacras	<i>B.fragilis</i>	Cefepime/Levofloxacino	Exitus
14	85	Hombre	No/Sí	Comunitaria	Colecistitis	<i>B.fragilis</i>	Ertapenem/Metronidazol	Curación
15	66	Mujer	No/Sí	Comunitaria	Colecistitis	<i>C. perfringens</i>	Levofloxacino/Metronidazol	Exitus
16	48	Hombre	Leucemia/No	Comunitaria	Gangrena cutánea	<i>C. sépticum</i>	Meropenem	Curación
17	73	Hombre	N. laringe/No	Comunitaria	Colitis isquémica	<i>Clostridium</i> spp	Ceftriaxona/ Metronidazol	Curación
18	62	Hombre	No/No	Comunitaria	Neumonía	<i>Prevotella bivia</i>	Levofloxacino	Curación

3.4. EVALUACIÓN DEL ANTIBIOGRAMA DIRECTO E IMPACTO DE LA INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Para comparar la correlación entre el antibiograma directo con el antibiograma definitivo incluimos solo las bacteriemias monomicrobianas causadas por cocos grampositivos en racimo (128), enterobacterias (344) y bacilos gramnegativos no fermentadores (38). En total se estudiaron 510 bacteriemias. La figura 35 representa los datos obtenidos.

Clasificamos las discrepancias en errores muy graves (sensibilidad en el antibiograma directo y resistencia en el definitivo), graves (resistencia en el antibiograma directo y sensibilidad en el definitivo) y menores (sensibilidad o resistencia en el antibiograma directo e intermedio en el definitivo y viceversa).

El antibiograma directo coincidió con el definitivo en 442 episodios de bacteriemia (86,6%). Hubo discordancias en 68 bacteriemias (13,3%) y éstas afectaron a 92 antibióticos. Las discordancias fueron muy graves en el 0,6% de los casos (3/510) y éstas afectaron a 4 antibióticos del grupo de las cefalosporinas de segunda generación. Se observaron errores graves en el 5% de los casos (25/510) y éstos afectaron a 37 antibióticos (ampicilina 5, amoxicilina-clavulánico 8, cefalosporinas de segunda generación 7, aminoglucósidos 7, cotrimoxazol 7, ciprofloxacino, imipenem y eritromicina 1 respectivamente). Se observaron discrepancias menores en el 7,8% de los casos (40/510) y éstos afectaron a 52 antibióticos (ampicilina 7, amoxicilina-clavulánico 19, cefalosporinas de primera y segunda generación 12, aminoglucósidos 4, ciprofloxacino 6, ceftazidima 2, aztreonam 1 y cotrimoxazol 1).

En las bacteriemias causadas por estafilococos la correlación entre el antibiograma directo y el definitivo fue del 95,4% (126/128). Solo hubo 6 discordancias y todas ocurrieron en ECN. De ellas, 5 fueron errores graves que afectaron al cotrimoxazol (4) y a la eritromicina (1) y hubo un error menor que afectó a ciprofloxacino.

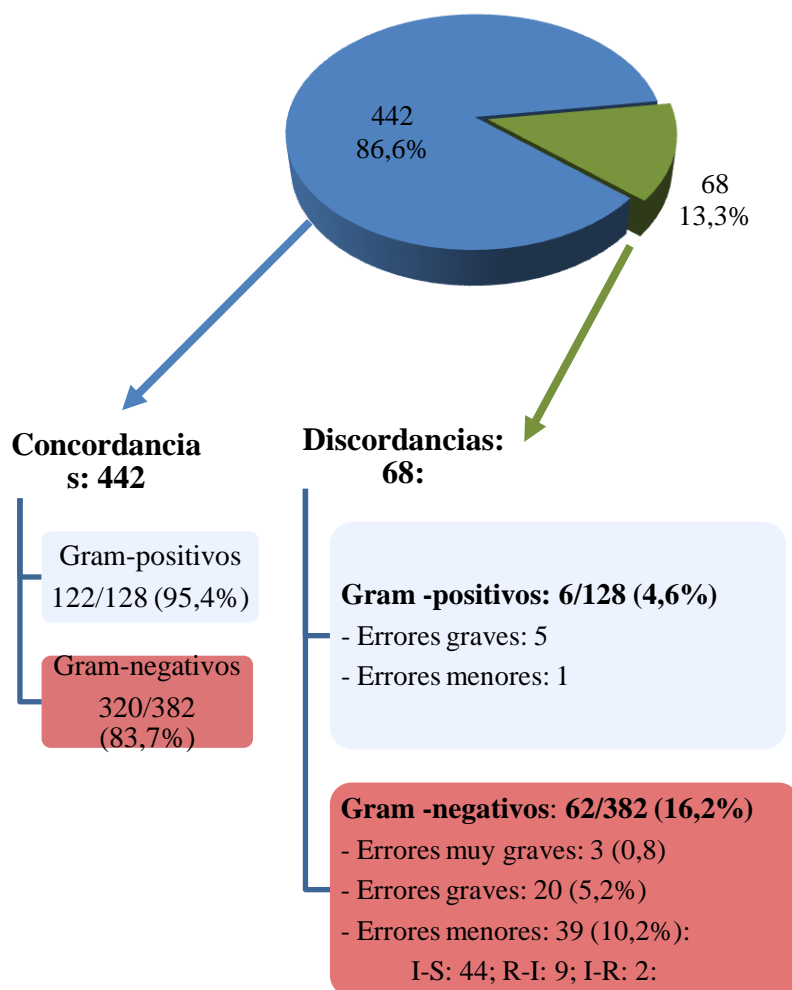


Figura. 35. Correlación entre el antibiograma directo y el definitivo

En las bacteriemias por bacilos gramnegativos, la concordancia entre el antibiograma directo y el definitivo fue del 83,7% (320/382). Observamos discrepancias en 62 casos (16,2%) y el antibiograma directo falló en la detección de 2 de las 33 enterobacterias productoras de BLEE (6%). Hubo tres bacteriemias con errores muy graves (3/382, 0,8%) que afectaron a las cefalosporinas de segunda generación, 5,2% (20/382) con errores graves y 10,2% (39/382) con errores menores. Amoxicilina-clavulánico fue el antibiótico que mostró discrepancias con más frecuencia (27 errores) seguido de las cefalosporinas de segunda generación con 23 discrepancias. Los bacilos gramnegativos que mostraron más estas discrepancias fueron: *E. coli* (46 casos), *P. aeruginosa* (4 casos), *Klebsiella oxytoca* (3 casos) y *Enterobacter cloacae* (2 casos).

Para evaluar el impacto que tuvo la información microbiológica en el manejo del paciente con bacteriemia, analizamos los cambios que se produjeron en el tratamiento antibiótico empírico tras la información de la tinción de Gram y tras la información aportada por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana en los 510 casos de bacteriemias en las que hemos evaluado el antibiograma directo.

De las 510 bacteriemias analizadas, 386 pacientes (75,7%) recibían tratamiento empírico adecuado en el momento de informar la tinción de Gram, 94 (18,4%) recibían tratamiento inadecuado y 30 pacientes (5,8%) no recibían tratamiento antimicrobiano

La tinción de Gram provocó cambios en el la terapia empírica de 88 pacientes (17,2%). Se produjeron cambios en el tratamiento antimicrobiano basados en los resultados de la sensibilidad antimicrobiana en 106 casos (20,8%) De ellos, 48 (9,4% del total) se produjeron tras el antibiograma directo y 58 (11,4% del total) tras el informe definitivo.

Tras los resultados de la tinción de Gram, el porcentaje de adecuación de la terapia empírica fue de 85,3% (435 bacteriemias), tras el resultado del antibiograma directo fue de 94,7% (483 bacteriemias) y tras el informe escrito de los resultados definitivos el tratamiento fue adecuado en el 96% de los casos (489 bacteriemias) (Figura 36).

En los 386 pacientes que recibían tratamiento empírico adecuado, la información microbiológica provocó alguna modificación en 87 casos (2,5%). En estos casos, los resultados de la sensibilidad antimicrobiana permitieron reducir el número de antimicrobianos y/o el espectro de los mismos en 47 (12,2%) pacientes.

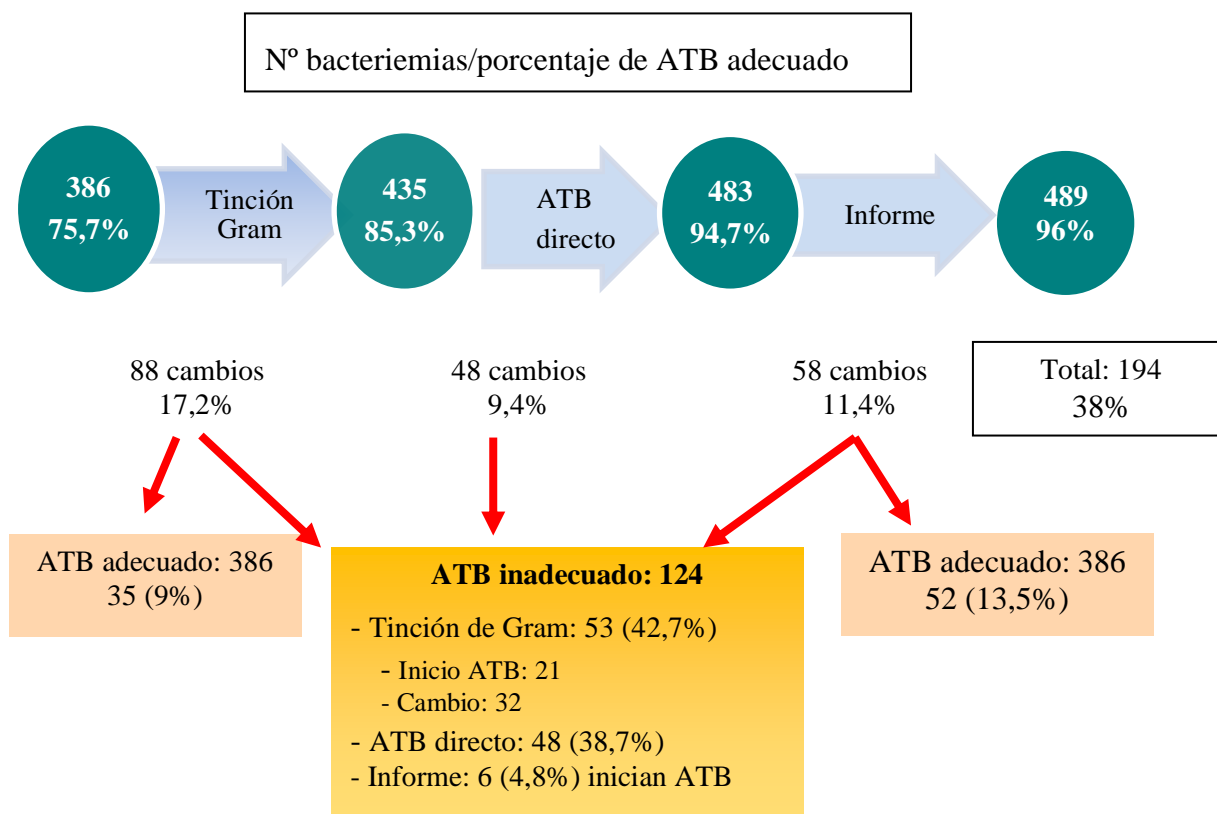


Figura 36. Impacto de la información microbiológica en el tratamiento empírico del paciente con bacteriemia. ATB: antibiótico.

De los 124 pacientes que recibían tratamiento inadecuado, el resultado de la tinción de Gram provocó cambios en 53 pacientes (42,7%). Los resultados del antibiograma directo provocaron cambios que permitieron adecuar los tratamientos de 48 (38,7%) episodios en los que el microorganismo aislado mostraba resistencia frente al antibiótico pautado. Finalmente, el informe definitivo motivó cambios en 6 casos (4,8%) (Figura 36). Hubo 17 casos (14%) en los que pesar de la información microbiológica no se realizó ningún cambio en el antibiótico empírico pautado.

VII. DISCUSIÓN

La presente tesis aborda el estudio de de la bacteriemia, uno de los temas que más interés suscita en el campo de la Microbiología y de las Enfermedades Infecciosas. A pesar de existir multitud de información en relación a este tema, la mayoría de los estudios se han realizado en hospitales de gran tamaño y/o hacen referencia a poblaciones especiales de pacientes o a episodios causados por un solo microorganismo. Este estudio aporta un conocimiento global de la bacteriemia en hospital de tamaño mediano y se ha centrado en tres aspectos, la epidemiología, las características clínicas y, finalmente, los aspectos microbiológicos, conforme a los que se estructura la siguiente discusión.

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS

1.1. INCIDENCIA Y CARGA DE TRABAJO DE MICROBIOLOGÍA

La incidencia global de bacteriemia en nuestro hospital ha sido de 25,7 episodios por 1.000 ingresos, o, lo que es igual 163,1 episodios por 100.000 habitantes.

La incidencia de bacteriemia varía de unos hospitales a otros en función de múltiples factores, sobre todo, de las características del hospital y de la población a la que atiende (7, 8, 10, 49). Por ello, es difícil hacer comparaciones con los datos publicados en otras series, los cuales proceden en su mayoría de hospitales de gran tamaño y complejidad asistencial. Bou et al. (182) en el estudio realizado en un hospital de tamaño mediano, mostraba una incidencia de 131 episodios/100.000 habitantes en el año 2002, que es inferior a la observada en nuestro trabajo. Esta diferencia puede ser debida a que nuestro hospital dispone de un Servicio de Oncohematología con un programa de trasplante de precursores hematopoyéticos, y, por lo tanto, atiende a una población de pacientes con una incidencia elevada de infecciones.

Además, datos publicados recientemente han demostrado que se ha producido un aumento en la incidencia de las bacteriemias en la última década. En España, Rodríguez-Créixems et al. (9) en el estudio realizado en un hospital de gran tamaño

mostraba en el año 2002 una incidencia de 227,4 episodios por 100.000 habitantes, que aumentó en el año 2006 hasta 269,8 /100.000 habitantes.

En relación a la carga de trabajo que las bacteriemias han representado durante el periodo del estudio, nuestro laboratorio procesó 590,6 hemocultivos por cada 1.000 ingresos, de los cuales el 10,3% fueron positivos. Esta cifra es inferior a la publicada en el trabajo de Rodríguez-Créixems et al. (9), que fue de 720 hemocultivos/1.000 ingresos, lo que puede explicarse por las diferencias en el tamaño de ambos hospitales. Sin embargo, es muy superior a la cifra observada en un estudio Europeo (7), en el que la media de hemocultivos extraídos fue de 241,4/1.000 ingresos. No obstante este estudio data de finales de los años 90, lo que podría explicar en parte estas diferencias.

En la actualidad, no existen datos que permitan establecer lo que se considera como adecuado con respecto a la carga de trabajo que los hemocultivos deben representar en los laboratorios de microbiología. La tasa de positividad de los hemocultivos extraídos puede utilizarse como un marcador indirecto del grado de sospecha de bacteriemia en un hospital. En nuestro centro, la cifra obtenida, 10,3%, se encuentra dentro de los valores (5-15%) que la Sociedad Americana de Microbiología (ASM) establece como un buen indicador en la extracción de hemocultivos (145). Sin embargo, es inferior al 14-19% que es la tasa publicada en países Europeos (7). Una tasa de positividad baja puede reflejar una utilización excesiva de los hemocultivos. Es decir, es posible que en nuestro hospital se extraigan más hemocultivos de los que corresponderían a sospechas de episodios sépticos. Una posible explicación a este hecho se atribuye a la obtención de “hemocultivos de vigilancia”, práctica utilizada en la unidad de trasplante de médula ósea, como una forma de prevenir y/o detectar precozmente el desarrollo de infecciones en los pacientes trasplantados durante el periodo de neutropenia (183).

1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las bacteriemias incluidas en este estudio han ocurrido en una población de edad avanzada con importante comorbilidad asociada.

Con independencia de las características del hospital, nuestros resultados son superponibles a los observados en otras series, en cuanto a que la proporción de hombres fue mayor que la de mujeres y la incidencia de bacteriemia fue mucho mayor en los considerados como servicios de alto riesgo de infección (108, 120, 182).

En nuestra cohorte las enfermedades de base más frecuentes fueron los tumores sólidos y la diabetes mellitus. En cuanto a los factores de riesgo extrínseco, casi la mitad de los pacientes eran portadores de un catéter venoso. También, un aspecto a destacar es el uso previo de antimicrobianos, que habían recibido el 33% de todos los pacientes. Estas características epidemiológicas serán discutidas con detalle más adelante, en relación con la adquisición de la bacteriemia.

Es destacable que sólo el 2,7% de los episodios de bacteriemia tuvieron lugar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La baja proporción de bacteriemias en esta población se ha atribuido a la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART). Como muestra el trabajo de Rodríguez-Créixems et al. (9) la proporción de episodios de bacteriemia que tienen lugar en los pacientes infectados por el VIH ha disminuido progresivamente en los últimos años, pasando de un 17,6% en los años previos al HAART (1985-1995) hasta representar solo un 3,9% en el año 2006.

Por otro lado merece especial mención la presencia de un porcentaje importante de pacientes que fueron remitidos a su domicilio y recibieron antibioterapia oral. Este aspecto junto con, las bacteriemias en pacientes con edad avanzada han sido analizados en profundidad en el presente estudio y son discutidas a continuación.

1.2.1. Bacteriemia en pacientes muy ancianos

Más de la mitad de los pacientes con bacteriemia en nuestra cohorte fueron mayores de 65 años (ancianos) y un 17,3% de los mismos eran mayores de 80 años (muy ancianos). En la actualidad, el 17% de la población española tiene más de 65 años y de ellos, un 23% tiene más de 80 años (184). El envejecimiento progresivo de la población hace que las infecciones, entre ellas la bacteriemia, sean cada vez más frecuentes en la población anciana. Diversos trabajos publicados anteriormente han puesto de manifiesto la existencia de diferencias en las características de las bacteriemias entre los ancianos más jóvenes (65-74 años), los muy ancianos (más de 75 años) y los jóvenes (185- 186). Estas diferencias incluyen formas de presentación clínica atípicas, que hace más difícil el diagnóstico y empeoran el pronóstico.

La población muy anciana con bacteriemia de nuestra serie estuvo integrada por la misma proporción de hombres que de mujeres. La presencia de comorbilidad y el índice de Charlson fueron similares entre los 2 grupos de ancianos y a su vez, mayores que en los pacientes más jóvenes. También observamos diferencias en las enfermedades subyacentes que presentaban los pacientes según la edad. En los menores de 64 años, predominó la inmunodeficiencia, mientras que en los mayores de 65 y de 80 años predominaron los tumores sólidos, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estas características difieren de las observadas en trabajos previos, en los que predominaba el sexo femenino, y existía una tendencia en los pacientes muy ancianos a presentar un porcentaje menor de comorbilidad con relación a los otros grupos etarios (187).

Las diferencias en la proporción de bacteriemias nosocomiales entre los tres grupos de edad no fueron significativas. Los pacientes muy ancianos fueron los que menos bacteriemias nosocomiales desarrollaron, lo cual podría estar relacionado con la tendencia menos intervencionista, tanto diagnóstica como terapéutica, en este grupo de población. Asimismo, dicha tendencia también podría explicar la baja frecuencia con

la que este grupo de pacientes ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El grupo de pacientes ancianos presentó bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios (B-RCS) con mayor frecuencia que los pacientes jóvenes.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la bacteriemia, los pacientes muy ancianos presentaron más episodios afebriles y con más leucocitosis, hallazgo que coincide con lo observado por otros autores (188). Sin embargo, mientras Lee et al. (188) observaron en esta población una mayor tendencia al desarrollo de shock séptico, en nuestra serie, la presencia de sepsis grave y shock séptico (24%) fue similar en los tres grupos etarios.

El foco de origen urinario fue el más frecuente en la población muy anciana, aunque hubo un elevado número de episodios cuyo origen era desconocido. En cuanto a la etiología de las bacteriemias, no hemos observado diferencias entre los tres grupos de edad. En coincidencia con lo publicado en otros trabajos (187, 189), *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado, seguido de los estafilococos coagulasa negativos (ECN) y *Staphylococcus aureus*.

Por último, resaltar que la tasa global de mortalidad fue del 25%, significativamente mayor que en los pacientes más jóvenes y similar a la descrita por otros autores (187, 188). La relación entre la edad y la mortalidad por bacteriemia se ha puesto de manifiesto en múltiples estudios (29,106). Algunas de las razones que se han argumentado han sido la propia senescencia del sistema inmune, la mayor incidencia de enfermedades crónicas en esta población y el retraso diagnóstico relacionado con la forma atípica de presentación clínica.

En conclusión, los pacientes ancianos y muy ancianos suponen una proporción muy importante del total de enfermos con bacteriemia. La mayoría tienen su origen en infecciones urinarias y están causadas por bacilos gramnegativos. Los síntomas clínicos como la fiebre pueden no estar presentes, por lo que resulta primordial mantener un alto índice de sospecha, ya que la mortalidad asociada es muy elevada.

1.2.2. Bacteriemias en pacientes dados de alta desde urgencias

Existe una tendencia cada vez mayor a tratar a los pacientes en su domicilio o en unidades de cuidados extrahospitalarios. Algunos de los hechos que han influido en esta tendencia han sido, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades crónicas, el aumento progresivo de la población anciana y el desarrollo tecnológico, que ha permitido que, tratamientos clásicamente hospitalarios puedan realizarse sin ingreso del paciente. Sin embargo, en términos generales, la bacteriemia constituye un marcador de gravedad de los procesos infecciosos que suele asociarse a peor pronóstico, por lo que parecería poco probable que el tratamiento pudiera llevarse a cabo de forma ambulatoria.

En contra de esta creencia, en los últimos años algunos autores han publicado su experiencia en relación con pacientes con bacteriemia remitidos a su domicilio desde el servicio de urgencias (190-193). En estos trabajos, el porcentaje de estos pacientes oscila entre el 6% y el 19% (191-193). En nuestra serie, este porcentaje ha sido del 7,2%. Por lo general se trató de pacientes, sobre todo mujeres, con menos comorbilidad, en los que la bacteriemia se presentó en forma de síndrome febril. Estos datos están en concordancia con los referidos en la literatura (190-193). En nuestra serie la mortalidad fue del 8,3%, en todos los casos, la muerte era esperable debido a la enfermedad neoplásica subyacente. En general, la mortalidad comunicada en estudios previos siempre ha sido muy baja, 3,5% (190, 191) o nula (193).

En concordancia con lo publicado previamente (191,194), atendiendo a las enfermedades de base de los pacientes, podríamos diferenciar 2 grupos con características epidemiológicas muy distintas.

El primer grupo de pacientes estuvo integrado fundamentalmente por mujeres (80%), sanas o con enfermedades subyacentes no graves. La mayoría de estas bacteriemias fueron de origen urinario (71%) y el tratamiento empírico fue inadecuado sólo en 3 casos (12%). Estos resultados apoyan las observaciones realizadas por algunos autores,

que concluyen que las formas bacteriémicas de la pielonefritis aguda no son necesariamente más graves (195, 196) y por lo tanto, la antibioterapia ambulatoria por vía oral puede ser una alternativa eficaz de tratamiento, en determinados casos de pacientes.

Por otra parte, el segundo grupo lo constituyeron pacientes con algún tipo de neoplasia que presentaron mayoritariamente bacteriemias de puerta de entrada desconocida o no aclarada (71%). En este grupo, el porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados fue del 26% (6 casos).

Existe cierta controversia sobre la conveniencia de obtener hemocultivos en pacientes que van a ser dados de alta (194). Sobre la base de las observaciones de nuestros resultados, consideramos que, desde la perspectiva de la calidad asistencial, la información que proporcionan justifica su práctica. Especialmente, en el segundo grupo de pacientes con bacteriemias primarias, en los que el diagnóstico es incierto y con cierta frecuencia el tratamiento empírico suele ser inadecuado. En estos casos, los hemocultivos positivos contribuyen a realizar el diagnóstico del paciente, a conocer la etiología de la infección y a guiar el tratamiento antimicrobiano.

En este sentido, el laboratorio de microbiología puede desempeñar una labor muy importante, creando circuitos rápidos de información para que estos pacientes puedan ser localizados y reevaluados clínicamente cuando sea preciso, en base a la información microbiológica aportada.

1.3. ADQUISICIÓN DE LAS BACTERIEMIAS

Los criterios que hemos seguido para clasificar las bacteriemias en función de la adquisición han sido los que se recomiendan en la actualidad (3), que incluyen las categorías de bacteriemia comunitaria (BAC), bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios (B-RCS) y bacteriemia nosocomial (BN).

En nuestro hospital, las BAC (39,8%) predominaron sobre las BN (37,4%). Esta distribución es propia de hospitales comunitarios, mientras que en los grandes hospitales universitarios con alta tecnología, las bacteriemias nosocomiales son más frecuentes que las comunitarias llegando a representar hasta el 50% del total de las bacteriemias (7, 20, 105 120). En cuanto a la proporción de B-RCS de nuestro centro (22,8%) resulta difícil extraer conclusiones, ya que existen variaciones importantes en todas las series publicadas. En el primer trabajo sobre el tema, publicado por Friedman et al. (20), la proporción de B-RCS fue del 37% y fue muy semejante a la obtenida en el estudio de Siegman-Igra (23), que fue del 39%. Una proporción de B-RCS mucho más baja, del 18%, ha sido la publicada en el estudio de Son et al. (64). Estas variaciones pueden atribuirse a las diferencias poblacionales propias de los distintos sistemas sanitarios. Sin embargo, parte de estas diferencias podrían atribuirse también a la ausencia de una definición consensuada para el término “relacionada con la atención sanitaria”, lo que determina que los porcentajes sean muy distintos según se incluyan o no determinados factores.

La incidencia de BN durante este estudio ha sido de 8,4 casos/1.000 ingresos. En España, esta cifra oscila entre 6-10 episodios/1.000 ingresos según el tamaño del hospital, siendo de 8 episodios/1.000 ingresos para hospitales semejantes al nuestro (14). La incidencia mostró variaciones según los servicios hospitalarios. Los servicios con mayor número de BN fueron la UCI y el Servicio de Oncohematología, que presentaron una incidencia de BN de 51,2 episodios/1.000 ingresos en el caso de la UCI y de 26,5 episodios/1.000 ingresos en el caso del Servicio de Oncohematología. Diversos estudios han demostrado que el ingreso en estas unidades se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar una BN y, por lo tanto, unas tasas de incidencia superiores a las del resto de las unidades hospitalarias convencionales (13, 197). Estos mismos estudios atribuyen este hecho a la gravedad de las enfermedades de base de los pacientes y a la mayor utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos

invasivos en estas unidades hospitalarias, hecho por el que se las conoce como “unidades de alto riesgo” para el desarrollo de infección.

Uno de los objetivos del presente trabajo era estudiar las características de las bacteriemias en función de su adquisición, con el fin de conocer la utilidad de la nueva clasificación en nuestro medio, dadas las diferencias poblacionales de los sistemas sanitarios. Por ello, el resto de las características de las bacteriemias las discutiremos a partir del análisis comparativo entre los tres grupos.

Como era de esperar y en concordancia con lo publicado previamente (3) los pacientes con BAC ingresaron mayoritariamente en el área médica, tenían enfermedades de base menos graves, sobre todo, menor frecuencia de neoplasias. El origen más frecuente fue la infección urinaria.

En general, los pacientes con B-RCS y con BN fueron similares en cuanto a los tipos de enfermedades de base y su gravedad, tal como se ha encontrado en otras series (20, 64). Las patologías de base más frecuentes en ambos grupos fueron la presencia de una neoplasia sólida y la diabetes mellitus. Por el contrario, los pacientes con BAC presentaron enfermedades de base menos graves, siendo la diabetes mellitus y la EPOC las más frecuentes.

En cuanto a los factores de riesgo extrínseco, no fue una sorpresa que las BN se asociaran con una mayor frecuencia de los mismos. En nuestra cohorte casi todos los pacientes que desarrollaron una BN eran portadores de un catéter intravascular (96,8%) y hasta la mitad de los mismos portaba una sonda vesical, lo que coincide con los datos de otros estudios (13, 20). En este aspecto, de nuevo las B-RCS se asemejaron a las BN, en cuanto a que, la presencia de factores de riesgo extrínseco fue significativamente mayor que en las BAC.

En relación con el origen de las bacteriemias, el urinario fue el más frecuente en las BAC y en las B-RCS, lo cual coincide con la mayoría de las series sobre el tema (23,

42, 105, 198), pero no con todos los trabajos publicados. A diferencia de nuestros datos, en la cohorte de Friedman et al. (20), la infección del catéter fue la causa principal de las B-RCS, asemejándose en este aspecto a la BN. También en la Cohorte de Vallés et al. (105) se observan algunas diferencias en este sentido. Por un lado, coincide con nuestra serie en que el origen más frecuente de las B-RCS fue el urinario (38,1%). Sin embargo, en el mencionado estudio, la infección del catéter (12,8%) fue el segundo origen en frecuencia en este grupo de bacteriemias, mientras que en nuestro centro fueron más frecuentes las bacteriemias primarias y el origen abdominal. La infección del catéter representa la causa principal de BN (3), sin embargo, en nuestro hospital predominaron las bacteriemias primarias, si bien la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) fue la primera causa de BN en la UCI y en los servicios quirúrgicos.

En relación con la etiología en función del tipo de adquisición, globalmente los microorganismos gramnegativos predominaron en los tres grupos de bacteriemias. El espectro etiológico de las bacteriemias puede variar mucho de unos centros a otros. Por ello, resulta tan importante conocer la epidemiología local y llevar a cabo un programa de vigilancia epidemiológica en cada centro. En general, los microorganismos gramnegativos, en particular *E. coli*, suelen ser los agentes causantes más frecuentes de los episodios comunitarios y de las B-RCS (20, 64, 105, 200). Los microorganismos grampositivos predominan como agentes etiológicos de las BN, siendo *S. aureus* y los ECN los más frecuentes (13, 48, 199).

En nuestra cohorte, *E. coli* ha sido la etiología más frecuente de las B-RCS (50%) y de las BAC (49,6%). Sin embargo, en la serie de Friedman et al. (20) *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente en los episodios de B-RCS. Este hecho no debe sorprendernos ya que en la serie de Friedman la infección del catéter fue la causa principal de estas bacteriemias, mientras que en la nuestra lo han sido las infecciones urinarias.

Los ECN (25,3%) fueron la causa principal de las BN. A pesar de ello, en nuestro centro, los bacilos gramnegativos predominaron también en este grupo. Este hallazgo no coincide con la mayoría de datos publicados sobre el tema, sin embargo, en los últimos años han aparecido trabajos en los que se observa que los microorganismos gramnegativos empiezan a predominar como responsables de las BN en algunos centros (64,105). Este asunto es discutido también en el apartado de “Etiología de las bacteriemias”.

El aspecto diferencial más importante entre las BAC y las recientemente descritas B-RCS radica en la presencia de microorganismos “no esperables”, entre los que se incluyen los multirresistentes (20, 64, 105). Esta característica es propia de las BN, y en conjunción con el tipo de paciente al que afectan, es lo que hace que dichas bacteriemias comporten un peor pronóstico. En este sentido, hemos observado diferencias entre las BAC y las B-RCS de nuestro centro. Por una parte, algunos patógenos propiamente nosocomiales como *P. aeruginosa*, los ECN y las levaduras, raramente aparecen como causa de BAC, mientras que sí lo hacen con cierta frecuencia en las B-RCS. Por otro lado, los microorganismos multirresistentes (*S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)) fueron causa con igual frecuencia de B-RCS y de BN, mientras que constituyeron un hallazgo excepcional en los episodios estrictamente comunitarios.

La presencia de etiologías “no esperables”, incluidos los microorganismos multirresistentes, se ha relacionado en otros trabajos con una mayor proporción de tratamiento inadecuados y con una mayor mortalidad de las B-RCS (20, 22, 64, 105). No ha sucedido lo mismo en nuestra serie, en la que la tasa de inadecuación del tratamiento empírico en las B-RCS fue ligeramente mayor a la de las BAC.

En cuanto a la mortalidad cruda, en nuestra cohorte fue del 13,5% en las BAC, del 22,3% en las BN y del 17% en las B-RCS. Estas cifras se encuentran en el rango de las

publicadas en otras series (23, 42, 64, 105, 198). Aunque la mortalidad de las B-RCS fue mayor que la de las BAC, sólo observamos diferencias significativas entre la mortalidad de las BN y BAC.

En la cohorte de Friedman (20), la mortalidad de las B-RCS fue significativamente mayor que la de las BAC. Sin embargo, ese hallazgo solo se encontró al evaluar la mortalidad a los 30 días del alta, que fue de 29% para las B-RCS y 16% para las BAC. Por el contrario, al igual que lo observado en nuestro centro, no encontraron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria, que fue del 20% en ambos grupos.

En base a estos resultados, podemos decir que, las B-RCS son similares a las BN, tanto por el tipo de pacientes al que afectan como por la presencia de etiologías “no esperables”. Por ello, el tratamiento empírico de estas bacteriemias debería ser similar al de las BN. La categoría de B-RCS, resulta útil ya que considerar esta adquisición mejoraría la adecuación del tratamiento empírico en pacientes con infecciones comunitarias.

1.4. BACTERIEMIAS EN POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES

Los pacientes ingresados en la UCI y los pacientes con cáncer presentan una alta incidencia de bacteriemias, comparados con los pacientes ingresados en otras unidades de hospitalización. En nuestro hospital fueron los servicios, después de Medicina Interna, en los que se detectaron mayor número de bacteriemias. A su vez, fueron los servicios con mayor incidencia de BN. Por ello, decidimos estudiar en profundidad estas dos poblaciones de pacientes.

1.4.1 Bacteriemias en los pacientes ingresados en la UCI

De los episodios de bacteriemias detectados en los pacientes ingresados en la UCI e incluidos en este estudio, más de la mitad correspondieron a BN (53%). La incidencia

de BN en la UCI de nuestro centro fue de 51,2/1000 ingresos, 12 veces superior a la incidencia de BN de los servicios médicos (4,1/1.000 ingresos) y 8 veces superior a la que mostraron los servicios quirúrgicos (6,1/1.000 ingresos). El 25% de todas las BN de nuestro hospital ocurrieron en pacientes ingresados en UCI. Los estudios realizados en esta población de pacientes muestran tasas de incidencia de BN que oscilan entre 27 y 68 episodios/1.000 ingresos en función del tipo de UCI (26, 29, 30). Es conocido que estos pacientes presentan una incidencia de infecciones nosocomiales elevada en comparación con otros pacientes en otras áreas de hospitalización. Algunas series estiman que aproximadamente un 25% de todas las infecciones nosocomiales del hospital ocurren en estas unidades (24).

La infección del catéter y la neumonía fueron los orígenes secundarios más frecuentes de las BN de la UCI, lo que coincidió con la mayoría de los trabajos publicados sobre el tema (26, 30).

Los agentes etiológicos de las bacteriemias varían según el origen de las mismas. Por ello y en concordancia con los estudios referidos previamente, los ECN, especialmente *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*, fueron, por este orden, los microorganismos más frecuentemente aislados. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en otras UCIs (30), los enterococos, que aparecen como el tercer microorganismo aislado en frecuencia, en nuestro centro han sido poco frecuentes (3,1%). El porcentaje de candidemias nosocomiales, 4,6%, fue muy similar al de otras series (26, 28, 30).

Globalmente, los microorganismos gramnegativos (52%) predominaron ligeramente sobre los grampositivos (41%) como agentes etiológicos de las BN de nuestro hospital. Según los datos del estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (ENVIN) publicado recientemente (201), al analizar la etiología teniendo en cuenta el origen de la bacteriemia, se observa que los grampositivos predominan como agentes etiológicos en la bacteriemia primaria y en la

relacionada con el catéter, mientras que los gramnegativos predominan en las BN secundarias a infecciones respiratorias, intraabdominales y del tracto urinario.

La resistencia antimicrobiana reviste una especial importancia en las BN. Existen variaciones importantes en la presencia de microorganismos multirresistentes entre las UCIs de distintos centros. Por ello, resulta tan importante conocer la epidemiología local. Los datos de nuestro trabajo reflejan que las tasas de aislados multirresistentes (28,5% de SARM y 7,1% de enterobacterias productoras de BLEE) en las BN de la UCI de nuestro centro, se encuentran dentro de lo esperable, siendo incluso inferiores a las publicadas en nuestro país. Según datos del ENVIN, en los años 2006 y 2007, la tasa de SARM en las UCI Españolas fue de 42,2% y 24% respectivamente y la tasa de *E. coli* resistente a cefotaxima fue de 34,4% (201).

La frecuencia de una sepsis grave/shock séptico como consecuencia de la BN fue significativamente mayor en los pacientes ingresados en la UCI que en los que estaban en áreas de hospitalización convencionales. Este hallazgo también ha sido observado por Brun-Buisson et al. (29) en un estudio multicéntrico, en el que además se demostró que el desarrollo de una sepsis grave variaba en función del origen de la bacteriemia. Las bacteriemias relacionadas con el catéter se asociaron a una menor incidencia de shock séptico (12,8%), mientras que las bacteriemias de origen respiratorio y abdominal se asociaron a una mayor incidencia de sepsis grave. En nuestro trabajo, el escaso número de casos de bacteriemia secundaria con sepsis grave (21 casos) nos ha impedido analizar esta cuestión.

En nuestra serie, la mortalidad cruda de las bacteriemias nosocomiales de la UCI fue del 33% y, el 17,2% de los pacientes fallecieron por causa directamente relacionada con la BN. Esta tasa de mortalidad es tan alta como la descrita en otros centros, que oscila entre el 35 y 60% de mortalidad cruda y alrededor del 25% de mortalidad atribuible (24).

Además de las BN, el 47% restante fueron BAC que requirieron ingreso en UCI. De ellas, un 10,7% fueron B-RCS. Aún existen pocos datos sobre la importancia de esta nueva categoría en la población de pacientes críticos. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios en las UCIs representaron menos del 10% del total de bacteriemias en esta población y al igual que en nuestro trabajo, esta cifra fue muy inferior a la del resto de servicios hospitalarios, en los que estuvo alrededor del 25% (105).

Entre las BAC, la infección intraabdominal y la neumonía representaron los orígenes más frecuentes. Por ello, los microorganismos más frecuentemente implicados fueron *E. coli* y *Streptococcus pneumoniae*. Estos hallazgos coinciden con lo publicado en otras series (31, 202). Como era previsible, las BAC que ingresaron en UCI presentaron una incidencia muy alta de shock séptico (73%) y éste fue precisamente el motivo de ingreso en dicha unidad. Por ello, también mostraron una tasa de mortalidad muy alta, tanto cruda (34%) como relacionada con la propia bacteriemia (27,3%). Estudios previos han observado tasas de mortalidad comprendidas entre 20 a 45% (31).

Existen aún pocos estudios que hayan analizado las características de las B-RCS que requieren ingreso en UCI. Los datos del estudio multicéntrico realizado en nuestro país (105) coinciden con los nuestros. En este estudio el origen principal de las B-RCS fue la infección del tracto urinario (38%), predominaron los microorganismos gramnegativos (64%) y *E. coli* y *S. aureus* fueron los aislados con más frecuencia. En la UCI de nuestro centro sólo hubo 13 episodios de B-RCS, por lo que no podemos extraer conclusiones firmes sobre la epidemiología de estos episodios. Sin embargo podemos decir que casi todos los casos fueron de origen urinario (7 casos) y *E. coli* fue la etiología más frecuente (69%).

1.4.2. Bacteriemias en el paciente con cáncer

La bacteriemia es una complicación infecciosa muy frecuente en los pacientes con cáncer. Supone el 35% de las infecciones que tienen lugar en los pacientes con neoplasias hematológicas y el 20% de las complicaciones infecciosas en los pacientes con tumores sólidos (34). Durante el periodo del estudio, en nuestro hospital se produjeron 140 episodios de bacteriemia en pacientes oncohematológicos, lo que supone una incidencia de 64/1.000 ingresos. Esta incidencia ha sido 2,5 veces superior a la incidencia global de nuestro centro (25,7 casos por 1000 ingresos).

Más de la mitad (55%) de los pacientes con neoplasias hematológicas y casi un tercio del total (32%) tenían como enfermedad de base una leucemia aguda. Este hecho no resulta sorprendente ya que hay evidencias de que la incidencia de bacteriemia en esta población de pacientes varía según el tipo histológico de la neoplasia, siendo la frecuencia más alta en las leucemias mieloides agudas (35).

La mitad de los episodios de bacteriemia en nuestro estudio se produjo durante un episodio de neutropenia. Además de la neutropenia, la mayoría de los pacientes (88%) tenían algún otro factor de riesgo extrínseco, destacando sobre todo la presencia de catéteres intravasculares. Estas características coinciden con las descritas en otros trabajos (203) y explican la alta incidencia global de bacteriemia en esta población.

En nuestra serie, las BN fueron las más frecuentes (43%), llegando a representar más de la mitad de los episodios (56%) en los pacientes con neoplasias hematológicas. No sucedió lo mismo en los pacientes con tumores sólidos, en los que predominaron las B-RCS (47,5%). Esta diferencia puede estar relacionada con la menor frecuencia de episodios de neutropenia y en general la menor frecuencia de factores de riesgo extrínseco en estos pacientes.

El origen de la bacteriemia es, con frecuencia desconocido (3) y en nuestra serie también fue el más frecuente en ambos tipos de neoplasias.

En cuanto a la etiología, en las dos últimas décadas se ha observado un cambio en los microorganismos aislados en estos pacientes. En la actualidad, los grampositivos han desplazado a los gramnegativos y han pasado a ser los agentes etiológicos predominantes en casi todas las series (203, 204, 205). Probablemente este hecho está en relación con el mayor uso de catéteres, la quimioterapia intensiva que origina más mucositis y el empleo de quinolonas como profilaxis antibiótica.

Sin embargo, en nuestra serie los gramnegativos predominaron en todos los grupos de pacientes con cáncer y la distribución de microorganismos fue similar en los pacientes con neoplasias hematológicas, tumores sólidos y en los pacientes con neutropenia. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli* (38%) y los ECN (13%).

Estos resultados, aunque pueden resultar extraños, coinciden con los obtenidos recientemente por otros autores, que también describen cómo en los últimos años se está produciendo un nuevo incremento de las infecciones causadas por gramnegativos en estos pacientes (206, 207). Según las observaciones de Ramphal (208), los estudios realizados con pacientes en los que no se utilizaba profilaxis antibiótica, o bien la tasa de resistencia frente al antibiótico empleado en la profilaxis era muy alta, mostraban un predominio de las infecciones por gramnegativos. Por el contrario, los estudios en poblaciones de pacientes en los que se emplea una buena profilaxis antibiótica, hay un predominio de los microorganismos grampositivos. En nuestra serie, el uso de las quinolonas como profilaxis antibiótica y la alta tasa de resistencia que muestran los gramnegativos (32,5%) frente a dicho antibiótico en esta población podrían explicar el predominio de estos microorganismos en la etiología de las bacteriemias de estos pacientes.

La mortalidad, tanto cruda como la atribuida a la bacteriemia, fue mayor en los pacientes con tumores sólidos que en los que padecían neoplasias hematológicas. La mortalidad cruda en nuestra serie fue del 36,5% en pacientes con tumores sólidos, del 15% en los hematológicos y del 21,4% en los neutropénicos. Estas tasas de mortalidad

han sido similares a las encontradas por otros autores en series de bacteriemia en pacientes hematológicos o neutropénicos (203, 207).

Queremos destacar que un 16,4% de los pacientes de nuestra serie fueron tratados de forma ambulatoria con antibioterapia oral. En los últimos años se ha introducido el concepto de “riesgo individual” como factor a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes. Se han desarrollado escalas o modelos para predecir la morbimortalidad ante las complicaciones infecciosas. Una de las escalas más utilizadas es el índice MASCC (39) según el cual, los pacientes con una puntuación igual o mayor a 21, tendrían poco riesgo de evolucionar desfavorablemente y podrían beneficiarse de alternativas al tratamiento convencional, que requiere antibioterapia intravenosa y hospitalización. Estas alternativas contemplan el uso de antibioterapia oral y no hospitalización. En el momento actual, la mayoría de los autores consideran que sólo se deben considerar candidatos a tratamiento ambulatorio los pacientes estables, con tumores sólidos, con síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y con una duración prevista de neutropenia inferior a 7 días (40). Coincidiendo con estas observaciones, en nuestra serie, los pacientes que recibieron antibioterapia oral fueron en su mayoría pacientes con tumores sólidos (61%), sin neutropenia (83%) y clínicamente estables.

Hasta el momento no hay trabajos con potencia estadística que hayan confirmado la seguridad de esta práctica clínica, cada vez más utilizada en las unidades oncohematológicas. En este sentido, el laboratorio de microbiología puede desempeñar un papel fundamental para implantar este tipo de práctica clínica. El desarrollo de un sistema de detección rápido de infecciones, seguido de la notificación ágil de las mismas y la monitorización continua de la epidemiología local, con respecto a los agentes etiológicos más frecuentes y sus patrones de resistencia antimicrobiana, son los aspectos más importantes que pueden ayudar a desarrollar este tipo de práctica clínica.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BACTERIEMIAS

2.1. ORIGEN DE LAS BACTERIEMIAS

La incapacidad de determinar el origen de la bacteriemia continúa siendo un problema importante no resuelto, que, en nuestro hospital sucedió en el 44,4% de los episodios. Esta alta proporción de bacteriemias de origen no aclarado coincide con la obtenida en trabajos en los que, al igual que el nuestro, sólo incluyen como bacteriemias secundarias a aquellas con foco de origen documentado microbiológicamente (120).

A pesar de las diferencias debidas a criterios puramente metodológicos que puedan existir entre los trabajos, en la práctica totalidad, entre un 20 a 30% de las bacteriemias son de origen desconocido (42, 58, 209). Habitualmente, estas bacteriemias se caracterizan por la ausencia de un foco aparente de infección localizada, lo que en nuestro estudio sucedió en el 26,1%. La translocación bacteriana a nivel intestinal es uno de los mecanismos patogénicos que podría explicar estas bacteriemias, por ello son tan frecuentes en los pacientes cirróticos y, como sucede en nuestra serie, en los pacientes neutropénicos (36, 210).

En todo caso, queremos resaltar que, en una proporción alta de las bacteriemias con puerta de entrada no aclarada (18,3%), existía focalidad clínica que no llegó a documentarse microbiológicamente. Este hecho sucedió con más frecuencia en bacteriemias con probable origen en la infección del tracto urinario. La contaminación o la negatividad del urocultivo debida a la obtención del mismo tras la toma de antibióticos, fue el motivo más frecuente que impidió confirmar la sospecha clínica. También sucedió con bastante frecuencia en las bacteriemias con probable origen en el catéter, de manera que hasta un 39% de las sospechas clínicas de BRC quedaron sin confirmar. Ambas cuestiones serán discutidas más adelante en los apartados correspondientes a las bacteriemias de origen urinario y las BRC.

Con relación a las bacteriemias secundarias, nuestro centro mostró una distribución de orígenes que coincide con todos los estudios epidemiológicos sobre bacteriemias (120, 188, 211). El tracto urinario y la infección del catéter fueron los orígenes más frecuentes.

2.1.1. Bacteriemias de origen urinario

Las bacteriemias urinarias han sido la primera causa de BAC en nuestro hospital y han mostrado características epidemiológicas similares a las ya descritas (212-215). Estas bacteriemias ocurrieron en pacientes de edad avanzada, que, con frecuencia, padecían alguna patología urológica de base. La adquisición comunitaria fue la predominante (51%) y en estos casos afectó preferentemente a mujeres (70,6%). Además y conforme a lo esperado, las BN estuvieron relacionadas con la presencia de sonda vesical en casi todos los casos (93,5%).

La bacteriemia es una complicación que puede estar presente hasta en un 15% de las infecciones del tracto urinario (ITU) y que ocurre con más frecuencia en ancianos, diabéticos y en presencia de alteraciones de la vía urinaria (46). Por ello, en el diagnóstico de la pielonefritis aguda se recomienda la obtención de, al menos, dos tomas de hemocultivos (218). Sin embargo, algunos autores cuestionan la necesidad de esta práctica (45).

Este trabajo no permite evaluar la utilidad del hemocultivo en el diagnóstico de la ITU. Sin embargo, según nuestros resultados, en 49 casos de bacteriemia en los que se sospechó clínicamente una ITU, el hemocultivo fue la única muestra que permitió el aislamiento del agente etiológico. Estos casos, clasificados como bacteriemias secundarias probables, representaron el 23% de todas las sospechas clínicas de ITU de nuestra serie. Este porcentaje es muy superior al 5% observado en trabajos que han evaluado la rentabilidad diagnóstica del hemocultivo (44, 45), por lo que posiblemente no todos los casos incluidos correspondieran a infecciones urinarias, a pesar de la

sospecha clínica. La contaminación del urocultivo y la negativización del mismo por la toma previa de antibióticos fueron las causas de la mayoría de estos casos (78%) lo que coincide con el trabajo de Cees et al (219). En este trabajo, los autores demuestran que la presencia de sonda vesical, de neoplasia y la toma de antibiótico en el momento del diagnóstico, son factores de riesgo para obtener un urocultivo negativo, por lo que concluyen que la obtención de hemocultivos podría reservarse sólo para estos casos.

La gravedad de la presentación clínica de las bacteriemias urinarias fue la esperada, siendo las bacteriemias que se asociaron con menor incidencia de sepsis grave/shock séptico. A pesar de ello, alrededor del 15% de los casos presentaron criterios de sepsis grave o shock séptico. Además, el 13,6% de los casos, fueron tratados con éxito de forma ambulatoria, evidenciando, como ya hemos discutido previamente, que las formas bacteriémicas de las pielonefritis aguda no son necesariamente más graves y en pacientes seleccionados se pueden tratar de con antibioterapia oral.

Tanto la mortalidad cruda (6,2%) como la atribuida a la bacteriemia (3,7%) fueron bajas en relación a la observada en otros trabajos, en los que oscilaban entre 14-30% (216, 217), aunque están en concordancia con trabajos más recientes sobre el tema (46, 213). Las bajas tasas de mortalidad actuales pueden deberse a la disponibilidad de nuevos y mejores antibióticos, junto al desarrollo tecnológico de los últimos años, que ha facilitado el abordaje terapéutico de estas infecciones.

Las bacteriemias urinarias estuvieron causadas mayoritariamente por *E. coli* (75%). Este microorganismo es el agente causal más frecuente, pero se sabe que la etiología de las ITUs puede modificarse por factores como la edad, el sexo y la presencia de cateterización urinaria (220). De hecho, en nuestra serie también observamos que la presencia de microorganismos distintos a *E. coli* ocurrió con más frecuencia en los varones, en las BN y en pacientes con factores de riesgo extrínseco, como la sonda vesical, la inmunosupresión, la cirugía previa y aquellos pacientes que habían tomado antibióticos en los meses previos.

Los uropatógenos aislados en nuestro hospital mostraron porcentajes de resistencia acordes a los descritos en nuestro país (221, 222). El porcentaje de resistencia de las enterobacterias a ciprofloxacino (35%) fue ligeramente superior al observado en estudios realizados en España en los que oscilaba entre el 10 y el 30% (221, 223, 224). También los porcentajes de resistencia de *E. coli* frente a amoxicilina-ácido clavulánico (15%) y gentamicina (13%) fueron ligeramente superiores a los observados en estos estudios. Ello puede ser debido a la variabilidad geográfica de la resistencia antimicrobiana de los uropatógenos, pero también hay que considerar, que nuestros datos han sido obtenidos únicamente de pacientes hospitalizados, en los que es más frecuente la presencia de resistencia antimicrobiana tal y como ya ha sido demostrado (225-227).

El 7,5% (11 aislados) de las enterobacterias causantes de bacteriemias urinarias fueron productoras de BLEE y en su mayoría (81%) el tratamiento empírico de estos pacientes era inadecuado. En España, según datos de un estudio multicéntrico (228), la prevalencia de cepas de *E. coli* uropatógenos productoras de BLEE es del 5,2%, aunque existen importantes variaciones geográficas, que oscilan entre el 18,4% en áreas de levante y el 0,8% en Galicia. La tendencia observada, en España y otros países, al aumento de estas cepas y la frecuencia con la que se asocia a tratamientos inadecuados ha llevado a algunos autores a recomendar revisar las pautas actuales de tratamiento empírico de la sepsis de origen urinario, recomendando el uso de carbapenemas (229).

2.1.2. Bacteriemia relacionada con el catéter

La bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) representó el segundo origen en frecuencia de las bacteriemias secundarias de nuestro centro y fue la primera causa de la BN. La prevalencia global fue del 0,2% y fue mucho mayor en los pacientes ingresados en la UCI, en los que representó el 1,4%. Aunque la incidencia/prevalencia de la BRC es difícil de establecer, pues varía según las características de los pacientes, el

tipo de catéter o el denominador utilizado para calcular la tasa de infección, consideramos que la prevalencia en nuestro centro ha sido baja. En España, según los datos del Estudio Español de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales (EPINE) (14), la prevalencia de la BRC en la población hospitalaria fue del 2,4% y fue también mayor en las UCIs (14). En estas unidades, el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) pone de manifiesto una tasa de BRC de 1,7 episodios por 1.000 días de catéter (15).

En la actualidad se necesitan métodos microbiológicos para tener un diagnóstico de certeza de la BRC. En nuestro trabajo hemos observado que en 37 casos en los que se sospechó una BRC, ésta no se confirmó microbiológicamente. La causa más frecuente (24 casos) fue la ausencia de técnicas de diagnóstico microbiológico, y estos casos representaron el 25% de todas las sospechas clínicas de BRC.

Del análisis de estos casos podemos deducir 2 tipos de problemas con relación al diagnóstico de las BRC en nuestro centro. La mayoría de los casos (14 casos) de BRC no probados, correspondieron a pacientes en los que se retiró el catéter pero no se cultivó. De ellos, casi todos (12/15) eran catéteres periféricos, lo que nos hace pensar, en primer lugar, que existe la creencia de que este tipo de dispositivo no debe cultivarse. El hecho de que en nuestro centro sólo se hayan detectado 2 casos (3,5%) de bacteriemias relacionadas con los catéteres periféricos podría reforzar también esta idea. Aunque los catéteres periféricos son los dispositivos intravasculares utilizados con más frecuencia, la bacteriemia relacionada con su uso es poco frecuente. Se estima que estos dispositivos son responsables de <1 episodio por 1.000 días de catéter (231) aunque hay trabajos que sugieren que puede haber una infraestimación del problema. En el estudio prospectivo realizado por Pujol et al. (232), de 150 casos de BRC detectados, 77 (51%) se originaron en catéteres periféricos y 73 (49%) tuvieron su origen en un catéter central, lo que supuso una incidencia de 1,8 casos /1.000 paciente-días y 1,9 casos/1.000 paciente-días (232). El resto de los casos (10) correspondieron a pacientes en los que no se retiró el catéter y no se utilizó ningún método diagnóstico

alternativo. Si bien la retirada del catéter es la principal maniobra diagnóstica, en la actualidad se dispone de métodos conservadores que permiten el diagnóstico de infección de un catéter central sin su retirada. Los cultivos superficiales de la piel y las conexiones, y la comparación del tiempo de crecimiento de hemocultivos pareados de sangre obtenida a través del catéter y una vena periférica, son dos métodos sencillos y poco costosos que han mostrado una buena sensibilidad (78,6% y 96,4% respectivamente) y una buena especificidad (92% y 90,3% respectivamente) (230).

Por ello, consideramos que el diagnóstico de la BRC es un asunto no resuelto en nuestra institución y, por tanto, un aspecto a mejorar. En este sentido, la implicación del laboratorio de microbiología es fundamental y de ello dependerá la calidad del diagnóstico, el manejo del paciente y la utilización racional de antimicrobianos en este tipo de procesos.

En cuanto a la microbiología de las BRC, los ECN, y en particular *S. epidermidis*, causaron el 50% de los casos, siendo los agentes etiológicos más frecuentes. Sin embargo, queremos resaltar que casi un tercio de estas bacteriemias fue causado por bacilos gramnegativos (23%) y levaduras (7,5%), lo que parece ser un hecho generalizado en todos los estudios (15, 233). Por ello, según las recomendaciones actuales, el tratamiento antibiótico empírico de estas infecciones, debe incluir una cobertura amplia que cubra tanto cocos grampositivos como bacilos gramnegativos (234).

En nuestra serie la mortalidad cruda de la BRC fue del 10,3%, aunque solo 3 pacientes (5,2%) fallecieron a causa de la bacteriemia. Resulta difícil determinar el impacto real que la BRC tiene sobre la mortalidad del paciente. Según estudios previos, la mortalidad cruda varía entre 10-30% (18, 235, 236), mientras que la atribuida a la BRC es prácticamente inexistente. A pesar de ello, es innegable y está demostrado (18) que implica el aumento del consumo de recursos consecuencia de una prolongación de la estancia hospitalaria.

2.2 CLÍNICA DE LAS BACTERIEMIAS

Hay una gran cantidad de trabajos que analizan los aspectos clínicos de las bacteriemias. Sin embargo, en su mayoría se trata de estudios en poblaciones seleccionadas de pacientes o tipos concretos de bacteriemias (BN, bacteriemias por *S. aureus*, etc.). El objetivo de este trabajo ha sido analizar los aspectos clínicos de las bacteriemias en una población no seleccionada de pacientes. Para ello, hemos analizado por un lado, la frecuencia con la que las bacteriemias progresan hacia una sepsis grave, por otro, las características del paciente y de la infección que favorecen dicha progresión y por último, los factores predictores de mortalidad por bacteriemia. Finalmente, hemos analizado las variables relacionadas con la administración de un antibiótico empírico inadecuado, por ser éste un asunto controvertido y, además, el único factor sobre el que podríamos actuar para mejorar el pronóstico de la bacteriemia.

2.2.1 Sepsis grave y shock séptico

La relevancia clínica de la bacteriemia radica en la gravedad de su evolución a una sepsis grave o shock séptico, proceso que causa una alta mortalidad. Esta evolución ocurrió en el 22% de los pacientes de nuestra serie, lo que representó un incidencia de 0,5% de todos los ingresos y se acompañó de una mortalidad del 51%.

Esta incidencia es ligeramente superior a la publicada en otras series (120, 238). Aunque las cifras varían según los trabajos, parece que en los últimos años la incidencia se ha incrementado, lo que podría explicar estas diferencias. En los trabajos de Endimiani et al. (120) y Pazos et al. (108) realizados a finales de los años noventa, la proporción de ingresos a causa de una sepsis por bacteriemia fue de 1% y 1,3% respectivamente y en ambos casos la incidencia de sepsis grave/shock séptico fue de 0,2%. En Estados Unidos, el 0,26% de los ingresos que se produjeron en el año 1995 fueron por una sepsis grave, la mortalidad, cercana al 30%, supuso el 9,3% del total de

fallecimientos de ese año, igualando a la mortalidad causada por infarto agudo de miocardio (237). En un estudio posterior, que abarca los años 1993 a 2003, se muestra cómo la incidencia de sepsis grave había pasado de 0,26% en el año 1993 hasta 0,73% en el año 2003 (239).

La incidencia de sepsis grave/shock séptico en la UCI (6%) fue casi 20 veces mayor a la incidencia en los servicios médicos (0,34%). Este hecho coincide con lo previamente publicado en la mayoría de los estudios, en los que se observa que la sepsis por bacteriemia supone alrededor del 10% de los ingresos en la UCI y en la mitad o más de los casos evoluciona a un sepsis grave. Por el contrario, en los pacientes fuera de la UCI, la evolución de una bacteriemia a sepsis grave no suele ser superior al 25% de los casos (240). Hay estudios en determinados países que muestran cifras de incidencia en UCI mucho más altas, 27% en Reino Unido (241) y de 17% en Brasil (242). Sin embargo, las variaciones en la proporción de pacientes que ingresan en las UCIs por una sepsis grave son muy frecuentes y lo que reflejan realmente son la existencia de diferencias en los criterios de ingreso o en la disponibilidad de camas de UCI en los distintos países.

Los factores que influyen en el desarrollo de una sepsis grave a partir de una bacteriemia están muy estudiados en los pacientes críticos. La edad, el origen de la bacteriemia y el microorganismo causal son los factores que se mencionan en todos los trabajos sobre el tema (26, 29, 31). En base a nuestros resultados, podemos decir, que en la población general las características de los pacientes con bacteriemia no influyen en la progresión a una sepsis grave. Ni las enfermedades de base ni la presencia de factores de riesgo extrínseco se asociaron de forma significativa con el desarrollo de una sepsis grave. Por el contrario, como veremos más adelante, sí que son factores relacionados con el pronóstico de la bacteriemia.

Al igual que en los pacientes críticos (26, 29, 31) únicamente el origen respiratorio y el origen abdominal de la bacteriemia se asociaron de forma significativa con el

desarrollo de una sepsis grave. En nuestro trabajo hemos observado que la respuesta sistémica de la bacteriemia varía en función del origen de la infección. Las BRC y las urinarias se asociaron con la menor incidencia de sepsis grave y shock séptico, mientras que las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior y a infecciones abdominales fueron las que se asociaron con mayor incidencia de sepsis grave y shock séptico.

La etiología de la bacteriemia se ha relacionado con la progresión a una sepsis grave en el trabajo de Vallés et al. (26). Según sus resultados, los microorganismos grampositivos se relacionaron con una mayor frecuencia de shock séptico que los gramnegativos (13,6% vs 23%; $p < 0,01$). Sin embargo, esta asociación no ha sido observada en trabajos posteriores (31, 116) y tampoco la hemos observado en nuestra serie.

2.2.2. Análisis de la mortalidad por bacteriemia

La mortalidad cruda intrahospitalaria en nuestra serie ha sido del 17,6% y la mortalidad atribuida a la bacteriemia del 10,6%. Estas cifras son similares a las observadas en otros estudios de bacteriemias en hospitales semejantes al nuestro (48, 108, 120, 243). También, al igual que en esos mismos estudios, una proporción elevada de fallecimientos (35,6%) sucedieron en las primeras 72 horas tras la obtención del hemocultivo y el 70% de los mismos ocurrió durante los primeros 14 días del ingreso.

Uno de los objetivos de nuestro estudio era analizar los factores que influyen en el pronóstico de la bacteriemia de forma global. Para ello, realizamos inicialmente un análisis univariante de los factores intrínsecos predisponentes de bacteriemia, de los factores extrínsecos y de las características clínicas y microbiológicas de cada episodio de bacteriemia.

Al analizar los *factores intrínsecos* del paciente, observamos que los pacientes con más patología de base tenían mayor riesgo de mortalidad, tanto cruda como relacionada con la bacteriemia. Sin embargo, ninguna de las enfermedades de base estudiadas, excepto los tumores sólidos, se asociaron con una mayor mortalidad. En la mortalidad atribuida a la bacteriemia ni siquiera la neoplasia de órgano sólido se relacionó con la mortalidad. Existe cierta controversia al considerar algunas enfermedades de base como factores de riesgo para una mayor mortalidad. La influencia de las enfermedades de base en el pronóstico de la bacteriemia ha sido muy estudiada con resultados muy variables, en función de la población analizada y del número de casos incluidos en los estudios. Recientemente, varios trabajos han demostrado que, tanto la EPOC como la diabetes mellitus, no influyen en una mayor mortalidad por bacteriemia (244, 245). Por el contrario, la neoplasia (sólida y hematológica), la neutropenia, la inmunodepresión y la hepatopatía, sí parecen influir en el pronóstico. Algunos de los trabajos que han mostrado esta asociación tienen las limitaciones de haber sido realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes o bien dicha asociación sólo se observó en el análisis univariante (48, 109). Sin embargo, el trabajo de Shorr et al. (22) que incluye un amplio número de casos (6.697 pacientes), muestra cómo la presencia de cáncer (hematológico y sólido), de inmunosupresión y la hepatopatía crónica, son factores de riesgo independientes de mortalidad.

Por otro lado, también la insuficiencia renal crónica se ha descrito como un importante factor de riesgo de mortalidad. En los pacientes en diálisis, la mortalidad por bacteriemia puede oscilar entre 100 a 300 veces mayor que en la población general (111). En nuestro trabajo, la falta de asociación entre algunas de estas enfermedades de base y la mortalidad, puede ser debida al reducido número de casos de estas enfermedades (86 casos de neoplasia hematológica, 72 casos de neutropenia, 44 casos de hepatopatía, 32 casos de insuficiencia renal crónica).

Muchos de los *factores extrínsecos* analizados en nuestro trabajo se asociaron con mayor mortalidad; portar un catéter intravascular, portar una sonda vesical, la

presencia de sonda nasogástrica, estar recibiendo nutrición parenteral, estar con sedación, el haber estado ingresado en las últimos 3 meses y en el año previo y el haber recibido antimicrobianos previamente. Sin embargo, para conocer el verdadero significado de estas asociaciones habrá que esperar al resultado del análisis multivariante, ya que muchas de estas variables interactúan con otras, como el ingreso en UCI y la adquisición nosocomial. Haber recibido antimicrobianos previamente fue la única variable extrínseca que se relacionó con la mortalidad atribuida la bacteriemia.

El ingreso en UCI y en el Servicio de Oncohematología se relacionó con una mortalidad mayor que la del resto de los servicios hospitalarios. La *adquisición de la bacteriemia* también influyó en el pronóstico. La adquisición nosocomial se asoció con una mortalidad mayor que la comunitaria (22,3% vs 13,5%) y, aunque la mortalidad de las B-RCS fue mayor que la observada en BAC (17% vs 13,5%) estas diferencias no fueron significativas, como tampoco lo fueron las diferencias entre B-RCS con las BN (17% vs 22,3%). Este hecho coincide en todos los estudios, la mortalidad de las BN y de las B-RCS es mayor que la de las BAC. Sin embargo, los trabajos muestran discordancias en cuanto a la significación estadística de las diferencias entre las adquisiciones. En el estudio de Friedman et al. (20) la mortalidad intrahospitalaria de las B-RCS (20%) fue mayor que la de las BAC (13%) aunque sin diferencias significativas y fue menor de forma significativa que la de las BN (30%). En el estudio de Son et al. (64) la mortalidad de las BAC (10,2%) fue significativamente menor que la mortalidad de las B-RCS (18,4%) y BN (23%) y no hubo diferencias entre la mortalidad de las BN y las B-RCS. Por último en el estudio de Vallés (105), las BN y las B-RCS mostraron la misma tasa de mortalidad (27% respectivamente) que fue mucho mayor que la de las BAC (10%). Estas discordancias entre los estudios pueden deberse a los diferentes criterios de inclusión en relación con los cuidados sanitarios, ya que aún no existe una definición consensuada sobre esta adquisición.

La *gravedad al diagnóstico* de la bacteriemia es un factor pronóstico importante que aparece en casi todos los trabajos sobre mortalidad (31, 246). McGregor et al. (247) al revisar cómo deben realizarse metodológicamente los estudios sobre mortalidad, recomiendan que se mida la gravedad clínica previa al episodio y que se controle hasta el final del análisis. En nuestro trabajo hemos utilizado 3 índices para medir la situación clínica del paciente: el índice de Charlson y la clasificación de McCabe, que hacen referencia a la situación clínica basal y la escala de gravedad del SRIS, que mide la situación clínica aguda. Los tres índices se correlacionaron con una mayor mortalidad por bacteriemia y de ellos, la presencia de sepsis grave o shock séptico fue la que presentó mayor asociación con la mortalidad por bacteriemia.

Con relación al *origen de la bacteriemia*, en nuestra cohorte, el origen desconocido, el respiratorio, el abdominal y el cardiovascular fueron los que se asociaron con una mayor mortalidad tanto cruda como relacionada con la bacteriemia. Estos orígenes son los que aparecen relacionados con un peor pronóstico en la mayoría de los estudios (26, 31, 116, 118).

En cuanto a la *etiología de la bacteriemia* y su relación con la mortalidad, los microorganismos que se han asociado con mayor mortalidad son: *S. aureus*, SARM, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y las levaduras (22, 108, 118, 120). En las BN, los microorganismos relacionados con mayor mortalidad pueden ser distintos, e incluso pueden variar entre los centros. En el estudio de Wisplinghoff et al. (13) *Candida* spp. (39,2%), *P. aeruginosa* (38,7%), *Acinetobacter baumannii* (34%) y *Enterococcus* spp. (33,9%) fueron los microorganismos que mostraron mayor mortalidad. Excepto *Enterococcus* spp., estos mismos microorganismos, además de SARM y las enterobacterias productoras de BLEE, fueron los considerados de alto riesgo de mortalidad en el estudio de Garrouste et al. (30). Los microorganismos que se asociaron con mayor mortalidad cruda en nuestro trabajo fueron, SARM (33%), ECN (22%), *Enterobacter* spp. (26%), *P. aeruginosa* (31%), los anaerobios (33,3%) y *Candida* spp. (47%). Los mismos microorganismos,

excepto ECN y los anaerobios, fueron los que causaron mayor mortalidad atribuida a la bacteriemia.

La mortalidad de la bacteriemia por anaerobios suele ser baja (22, 26, 31, 48). Sin embargo, en nuestro centro ha sido del 47%, cifra semejante al 41% de la serie publicada por Diekema et al. (48). Esta alta mortalidad cruda puede estar en relación al foco de origen, en su mayoría desconocido o abdominal, ambos orígenes considerados como de alto riesgo de mortalidad. De hecho, estos microorganismos no aparecieron relacionados con la mortalidad atribuida a la bacteriemia.

La mortalidad cruda de las bacteriemias causadas por ECN (22%) también fue alta, aunque similar a la comunicada en otras series, que oscila entre 15-28% (48, 120). Este hecho, posiblemente está en relación con las características de los pacientes y no con el origen de la bacteriemia, en su mayoría BRC. A pesar de esta alta mortalidad cruda, en concordancia con otros trabajos previos (30, 236), en nuestra serie, los ECN fueron los microorganismos que causaron la menor mortalidad atribuida a la bacteriemia (5%).

Por último, también estudiamos la influencia de la *inadecuación del tratamiento* antibiótico empírico en la mortalidad de la bacteriemia. En nuestro estudio no encontramos asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y una mayor mortalidad, excepto en las bacteriemias de los pacientes ingresados en los servicios hospitalarios considerados como de bajo riesgo (servicios médicos y quirúrgicos). Discutiremos este hallazgo en el análisis multivariante.

Para conocer las variables que se asociaron de forma independiente con mayor mortalidad hemos utilizado la técnica del análisis multivariante. Realizamos dos modelos, uno que consideraba como variable dependiente la mortalidad cruda y otro que consideraba la mortalidad atribuida a la bacteriemia. Los factores asociados de manera independiente a una mayor mortalidad cruda fueron: la edad mayor de 68 años, padecer un tumor de órgano sólido, presentar un índice de Charlson igual o mayor a 4,

estar ingresado en la UCI, presentar sepsis grave o shock séptico, presentar un bacteriemia de origen desconocido o de “alto riesgo” (respiratorio, abdominal y cardiovascular) y estar causada por un microorganismo de “alto riesgo”.

En el modelo multivariante en el que consideramos como variable dependiente la mortalidad atribuida a la bacteriemia, las variables que se asociaron de forma independiente fueron las mismas, excepto padecer un tumor sólido, estar ingresado en la UCI y presentar una bacteriemia de origen desconocido.

Los factores identificados como predictores de mortalidad coinciden con los observados en la mayoría de los trabajos (26, 31, 115, 116, 118). La gravedad de la respuesta sistémica fue el factor más potente de mortalidad por bacteriemia, tanto cruda como relacionada. Factores como la edad mayor de 68 años, la gravedad basal del paciente, el origen y la etiología de la bacteriemia, fueron variables que también influyeron tanto en la mortalidad cruda como relacionada. Sin embargo, algunas enfermedades de base del paciente (los tumores sólidos) y el ingreso en la UCI sólo se asociaron con la mortalidad cruda.

En nuestra serie no pudimos demostrar que recibir un *tratamiento antibiótico empírico inadecuado* se asociara con mayor mortalidad por bacteriemia. Muchos estudios han observado que la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico es uno de los factores que más influye de forma independiente en la mortalidad de la sepsis (115, 246, 248) y en el pronóstico de la bacteriemia, tanto en pacientes críticos (30, 31, 121) como no críticos (108, 119, 120). Sin embargo, en la actualidad existe cierta controversia porque algunos estudios, al igual que el nuestro, no han encontrado asociación entre tratamiento inadecuado y mortalidad por bacteriemia (48, 122, 123). La diferente metodología empleada en los estudios puede explicar en algunos casos estos resultados contradictorios. Los aspectos metodológicos más importantes que deben tenerse en cuenta en este tipo de estudios son, la definición exacta de “tratamiento empírico inadecuado”, el control de la presencia de variables

confundentes como la comorbilidad de los pacientes y la severidad del cuadro clínico y por último un buen tamaño muestral (247).

Además de cuestiones metodológicas, la falta de asociación entre la inadecuación del antibiótico empírico y la mortalidad observada en algunos trabajos puede ser explicada, en parte, por diferencias en la población estudiada y en los agentes etiológicos de las bacteriemias incluidas. En el trabajo de Zaragoza et al. (122) no se encontraron diferencias entre mortalidad de las bacteriemias que recibieron un tratamiento inadecuado en comparación con las tratadas adecuadamente (56% vs 50%). Los autores atribuyen este resultado a que los tratamientos empíricos inadecuados ocurrieron con más frecuencia en BRC y causadas por ECN, ambas características que se asocian a una baja mortalidad (122). Por el contrario, en las bacteriemias causadas por *P. aeruginosa*, se ha observado que la mortalidad es igualmente elevada con o sin tratamiento adecuado, atribuyéndose este hecho a la virulencia del microorganismo (124).

En cuanto a las características de la población estudiada, la severidad del cuadro clínico de los pacientes incluidos también puede influir en los resultados obtenidos. Si la gravedad clínica de la bacteriemia se mide en el momento de obtención de los hemocultivos, puede suceder que ésta haya evolucionado a una sepsis grave, y ello conduzca a infraestimar el efecto del antibiótico empírico. También puede suceder que la presencia de una sepsis grave se asocie con recibir un tratamiento adecuado. En el trabajo de Scarsi et al. (123) la falta de asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y la mortalidad de las bacteriemias por bacilos gramnegativos se atribuyó a que el tratamiento inadecuado fue más común entre los pacientes más sanos y menos graves. En este trabajo, los autores muestran cómo la mortalidad en el grupo de los pacientes con tratamiento inadecuado varió en función del tiempo transcurrido hasta la adecuación del tratamiento, siendo más alta en los casos en los que el tratamiento no se modificó (10% en las bacteriemias en la que el tratamiento se cambió en las primeras 48 horas vs 26,7%).

La valoración del tiempo que transcurre hasta la administración de un tratamiento adecuado es uno de los aspectos más relevantes que ha sido estudiado recientemente en relación con la influencia del tratamiento en el pronóstico de la bacteriemia. En el estudio de Kumar et al. (248) midiendo la duración de la hipotensión hasta la administración de un antibiótico adecuado en pacientes con shock séptico, cada hora de retraso durante las primeras 6 horas de hipotensión se asoció con un incremento medio de la mortalidad de 7,6% por hora (rango 3,6-9,9%). Otros estudios recientes han demostrado que en pacientes con sepsis grave, el tiempo que transcurre hasta la iniciación de la antibioterapia empírica correcta es una variable crítica que se relaciona con la mortalidad, siendo ésta de 19,5% cuando ese tiempo es menor de una hora desde el inicio de la hipotensión y del 33,2% cuando es mayor ($p= 0,02$) (249). Hasta el momento, no se ha evaluado cuál es este tiempo crítico en los pacientes sin una sepsis grave.

En nuestra serie, la falta de asociación entre la adecuación del antibiótico empírico y la mortalidad puede deberse a varios factores. En primer lugar, la severidad de la bacteriemia se midió en el momento de obtención de los hemocultivos, lo que puede haber dado lugar a incluir pacientes “muy graves” en el grupo de tratamientos inadecuados, infraestimando el efecto del antibiótico. En segundo lugar, las BRC y las causadas por ECN, fueron las que se encontraban entre las que se asociaron con mayor frecuencia a tratamientos inadecuados. Además, hemos valorado sólo el antibiótico que recibía el paciente en el momento de notificar la bacteriemia, sin tener en cuenta el posible efecto de la administración de antibióticos previos en urgencias. Por último, en nuestra serie observamos una mortalidad significativamente mayor en las bacteriemias con tratamiento inadecuado, que ocurrieron en los pacientes no críticos y aquellas en las que el tratamiento inadecuado se mantuvo durante más 72 horas; sin embargo la falta asociación en el análisis multivariante podría explicarse por el reducido número de casos en ambos grupos.

2.2.3 Factores de riesgo de tratamiento inadecuado

A pesar de no haber encontrado asociación entre la inadecuación del tratamiento empírico y la mortalidad, hemos estudiado los factores que se relacionaron con el uso de un antibiótico empírico inadecuado, ya que nos habíamos planteado esta cuestión como uno de los objetivos de este trabajo.

En nuestra cohorte el tratamiento antibiótico empírico fue inadecuado en el 26,7% de las bacteriemias (179 casos). La inadecuación del antibiótico empírico fue más frecuente en las bacteriemias de adquisición nosocomial, sin embargo no observamos diferencias en la frecuencia de inadecuación entre las BAC y las B-RCS. Este hecho contrasta con los resultados publicados por McDonald et al. (250), según los cuales la probabilidad de recibir un tratamiento empírico inadecuado en los casos de B-RCS era 3 veces mayor que en las BAC, aunque esto sólo ocurría en el subgrupo de pacientes que cumplían la condición de “hospitalización en los 90 días previos” (250). En nuestro trabajo, la hospitalización en los 90 días previos también se asoció en el estudio univariante con el tratamiento empírico inadecuado, aunque sólo la hospitalización en el año previo, se asoció de forma independiente al tratamiento inadecuado.

Entre las características de los pacientes, los factores de riesgo para recibir un tratamiento empírico inadecuado en el análisis univariante fueron: la edad mayor de 68 años, presentar una mayor comorbilidad (Charlson ≥ 4) o un McCabe última o rápidamente fatal, haber estado hospitalizado en los 3 meses previos y en el último año, estar ingresado en la UCI, ser portador de dispositivos invasivos (catéter intravascular y sonda nasogástrica), estar con nutrición parenteral, estar sedado, la cirugía previa y el consumo de antimicrobianos en los 3 meses previos. Las características clínicas de la infección que se asociaron con una mayor frecuencia de antibióticos inadecuados fueron: la ausencia de focalidad infecciosa o lo que es lo

mismo el origen desconocido de la bacteriemia junto a las bacteriemias de origen cardiovascular y las BRC.

Los microorganismos que se asociaron con mayor frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado y que definimos como “de alto riesgo de tratamiento inadecuado” fueron, por orden de frecuencia, SARM, las levaduras, *E. coli* productor de BLEE, *Enterococcus* spp., ECN y *P. eruginosa*. Las bacteriemias polimicrobianas también mostraron un mayor riesgo de tratamiento inadecuado. Aunque con variaciones de unos centros a otros, estos patógenos están incluidos entre los que aparecen en todos los estudios (121, 122, 250).

Los factores que se asociaron de manera independiente a un tratamiento empírico inadecuado fueron dos, por un lado, los microorganismos agrupados como de “alto riesgo de tratamiento inadecuado” y, por otro la hospitalización durante el año previo. Estos mismos factores, junto a otros como la gravedad clínica, la adquisición nosocomial y el origen desconocido de la bacteriemia, son los que se han relacionado con el tratamiento inadecuado en estudios anteriores (31, 115, 121).

Sería pues interesante trabajar en el estudio de los factores asociados a la presencia de estos microorganismos que hemos considerado como de “alto riesgo” o difícil de tratamiento. El uso previo de antibiótico, es uno de los factores más estudiados que conduce al desarrollo de resistencias por parte de los microorganismos (251). Otros factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de infecciones por microorganismos multirresistentes son la estancia prolongada en el hospital y la presencia de dispositivos invasivos (252).

Los resultados de nuestro trabajo no han podido demostrar la influencia del tratamiento antibiótico inadecuado en el pronóstico de la bacteriemia, posiblemente debido a una serie de problemas metodológicos. No obstante, en base a los resultados de otros autores (108, 119, 129) creemos que el tratamiento antimicrobiano inadecuado es un factor pronóstico importante, susceptible de ser mejorado y que

ocurre con más frecuencia en un grupo de pacientes, en relación con la presencia de microorganismos con resistencia antimicrobiana. En este sentido, el trabajo del laboratorio de microbiología, a través del conocimiento de la flora local, tanto comunitaria como hospitalaria y de sus perfiles de sensibilidad antimicrobiana es fundamental en el manejo clínico del paciente con infección. La monitorización y elaboración de informes periódicos de sensibilidad antimicrobiana es clave para la elaboración de guías locales de tratamiento empírico, consideradas como una de las medidas para mejorar la adecuación del mismo.

3. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LAS BACTERIEMIAS

3.1 ETIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIAS

Desde los años 80 los microorganismos grampositivos han predominado como agentes etiológicos de las bacteriemias. Sin embargo, en nuestro hospital, los microorganismos gramnegativos han sido los agentes etiológicos predominantes (65%). Estos resultados coinciden con los observados en otros centros semejantes al nuestro y, en los que también hay un predominio de las BAC (253). Por el contrario, contrastan con los resultados de otras series, en su mayoría de hospitales universitarios de gran tamaño y complejidad, en las que hay una mayor proporción de BN y en las que los grampositivos son los principales agentes etiológicos (9, 48, 50).

Las diferencias entre las características de los hospitales pueden explicar las diferentes etiologías de las bacteriemias. No obstante, en estos últimos años se observa un incremento en la proporción de bacteriemias por bacilos gramnegativos, incluso en grandes hospitales universitarios, por lo que se ha sugerido un posible resurgimiento de estos agentes etiológicos. En Estados Unidos, un estudio realizado en un hospital terciario muestra como las BN por gramnegativos aumentaron de 15,9% en el año 1999 hasta un 24,1% en el año 2003, aunque globalmente los grampositivos continuaron siendo los microorganismos predominantes (63). Sin embargo, en otros

centros, este incremento ha motivado que estos microorganismos predominen globalmente sobre los grampositivos (64-66). En el estudio de Marchaim et al. (66), este predominio de los gramnegativos se atribuyó al incremento observado en la edad de los pacientes, que pasó de una mediana de 65 años en 1997 a 72 años en 2004.

En línea con lo anterior, *E. coli* ha sido el agente etiológico más frecuentemente aislado, responsable la mitad de las BAC y de las B-RCS, además del 19% de las BN, lo que coincide con la mayoría de los estudios publicados (42, 64, 66, 211). *Klebsiella* spp. y *P. aeruginosa* fueron las otras especies de bacterias gramnegativas más frecuentemente aisladas. La incidencia de bacteriemia causada por *P. aeruginosa*, de 1,3/1000 ingresos, fue similar a la descrita en nuestro país (9).

Los microorganismos grampositivos causaron en nuestro centro el 33% de las bacteriemias y, aunque no predominaron sobre los gramnegativos, *S. aureus* y *S. epidermididis* fueron, por ese orden de frecuencia, el segundo y tercer patógeno más frecuentemente aislado en los hemocultivos.

S. aureus representa una causa frecuente y grave de bacteriemia, tanto en el hospital como en la comunidad. Según datos del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY (1997-2002), fue la causa más frecuente de BN en Estados Unidos y en América Latina, con una prevalencia del 26% y 21% respectivamente y fue la segunda causa más frecuente de BN en Europa, con una prevalencia de 19,5% (254). La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* (BSA) en nuestra institución fue de 2 casos/1.000 ingresos (9,3% de las bacteriemias) y aunque ésta varía en los distintos centros, esta cifra es ligeramente inferior a la publicada en otros estudios nacionales (9). En la serie de Rodríguez-Créixems, la incidencia de BSA fue en 3,5/1000 ingresos en el año 2005(9).

Los anaerobios y las levaduras fueron muy poco frecuentes como causa de bacteriemia. Los anaerobios causaron el 2,7% de bacteriemias y serán discutidos más adelante. Las levaduras causaron el 2,5% de las bacteriemias de nuestro centro y la

incidencia observada en nuestro estudio, 0,6 episodios/1.000 ingresos, está en el rango de la observada en otros centros (9, 255). Nuestros resultados, con las especies de *Candida no albicans* causantes de más de la mitad (53%) de los episodios de las bacteriemias, reflejan el cambio en la epidemiología de las candidemias, que ha sido también observado por otros autores (9, 78).

Aunque la etiología de la bacteriemia mostró variaciones en relación con la adquisición, en todos los grupos predominaron los microorganismos gramnegativos. No obstante, en cuanto al orden de frecuencia con el que distribuyeron los microorganismos observamos diferencias en comparación con otros trabajos. En nuestra serie, *E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* fueron los microorganismos más comunes en las BAC, lo que coincidió con lo publicado sobre el tema (3). En las B-RCS, *E. coli*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* son los agentes etiológicos más frecuentes en muchos estudios (3, 23, 64); en nuestro hospital, hay que resaltar que el segundo aislado en frecuencia en estas bacteriemias fue *P. aeruginosa* (7,6%), seguido de *Klebsiella* spp. y *S. aureus*. Estas diferencias posiblemente reflejan las distintas poblaciones de pacientes incluidas en las B-RCS, que en nuestro hospital, corresponden mayoritariamente a pacientes con tumores sólidos.

En cuanto a la etiología de las BN, ésta puede mostrar grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital. A pesar de ello, los microorganismos grampositivos, en particular ECN y *S. aureus*, suelen ser los principales agentes etiológicos en la mayoría de los centros (13, 48, 199). En nuestro hospital, los ECN (30,7%) fueron la etiología más frecuente de estas bacteriemias, sin embargo destaca el hecho de que los microorganismos gramnegativos predominaron globalmente sobre los grampositivos, llegando a ser la causa de más de la mitad de las BN (54%). Según los datos del estudio ENVIN (201), los grampositivos predominan en la bacteriemia primaria y en la BRC, con un 65,5% de grampositivos, frente al 27,6% de gramnegativos, sin embargo en las bacteriemias secundarias predominan los gramnegativos (57,3%) sobre los grampositivos (32,3%).

Al considerar el tipo de paciente, tanto en los pacientes ingresados en la UCI como en los pacientes con cáncer, de nuevo los microorganismos gramnegativos fueron la etiología predominante. A pesar de ello, en coincidencia con los datos de otros trabajos (30, 195), después de *E. coli*, los ECN, especialmente *S. epidermidis*, y *S. aureus*, fueron, por ese orden, los microorganismos más frecuentemente aislados en la UCI.

En lo referente a los pacientes con cáncer, los microorganismos grampositivos representan la causa más frecuente de bacteriemia desde los años 80 (3). En nuestro centro, los microorganismos gramnegativos (66,6%) han predominado con independencia del tipo de neoplasia. Otros autores (206, 207) también han observado recientemente un incremento de las infecciones producidas por gramnegativos en esta población de pacientes. Según las observaciones de Ramphal (208), en este tipo de pacientes, cuando no se utiliza profilaxis antibiótica o cuando la tasa de resistencia frente al antibiótico empleado en la profilaxis es muy alta, predominan las infecciones causadas por gramnegativos. Esta observación podría explicar lo que sucede en nuestro hospital, en el que es habitual el uso de profilaxis con quinolonas y la tasa de resistencia de los bacilos gramnegativos frente a este antibiótico es muy alta (32,5%), llegando a alcanzar cifras del 40% en los pacientes con tumores sólidos.

3.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un serio problema clínico que dificulta el tratamiento de las infecciones y empeora su pronóstico. Por ello, la vigilancia se considera una prioridad en todos los países y existen redes específicas, como el Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARSS), que monitoriza la evolución de la sensibilidad antimicrobiana de microorganismos relacionados con la multirresistencia (SARM, *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos, enterobacterias productoras de BLEE y bacilos gramnegativos no fermentados potencialmente pan-resistentes, como *A. baumannii* y *P. aeruginosa*).

3.2.1. Microorganismos grampositivos

Las tasas de resistencia que hemos observado en los estafilococos de nuestro centro, tanto en *S. aureus* como en los ECN, han coincidido con las publicadas en nuestro país (83, 94).

El porcentaje de cepas de SARM fue del 19,3%. La tasa global de SARM en España está en torno al 29% (83, 94) y alrededor del 27% en aislados procedentes de muestras de sangre (89). Nuestra cifra es ligeramente inferior, pero se corresponde con la que muestran hospitales que como el nuestro tienen un tamaño inferior a 500 camas. En concordancia con lo descrito en otros trabajos (86, 256, 257), hasta un tercio (33,3%) de las bacteriemias por SARM ocurrió en pacientes ambulatorios. Sin embargo, las cepas aisladas mostraban un perfil de multiresistencia propia de las cepas de SARM típicamente nosocomial, por lo que pensamos que en nuestro centro no hubo ningún caso por SARM estrictamente comunitario. Millán et al. (86) en el estudio multicéntrico realizado en nuestro país sobre la prevalencia de bacteriemias por SARM de presentación comunitaria, confirmaron, mediante análisis genotípico de las cepas, que no había ocurrido ningún caso por SARM “estrictamente comunitario”.

En algunos países Europeos (89), incluido el nuestro (94), se ha descrito la presencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, siendo destacable el hecho de que no hemos detectado ninguna en nuestro hospital.

Los ECN causantes de bacteriemia, coincidiendo con los datos de nuestro país (83, 94) mostraron un alto nivel de resistencia a oxacilina (85%) y al resto de los antibióticos excepto a los glucopéptidos. La resistencia a los glucopéptidos es poco frecuente en nuestro país. Tanto en el estudio de Picazo et al. (94) como en el de Cercenado et al. (83) el 2,2% y el 0,5% respectivamente de las cepas de ECN analizadas mostraron sensibilidad disminuida a la teicoplanina. Sin embargo, nosotros no hemos detectado ninguna.

La proporción de neumococos no sensibles a penicilina de las bacteriemias de nuestro centro ha sido del 30,3% y la mayoría fueron cepas con sensibilidad intermedia frente a este antibiótico. Aunque hay muchos estudios sobre la resistencia antimicrobiana del neumococo, resulta difícil hacer comparaciones debido a la diversidad de las cepas incluidas. A pesar de ello, todos los estudios coinciden en que, en los últimos años, se ha producido un descenso progresivo de la tasa de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, pasando de cifras cercanas al 60% en el año 2001, hasta el 30-40% actual (94, 258, 259). Esta tendencia se ha observado también en aislados procedentes de bacteriemias. En nuestro país, según los datos del EARRS (89), la proporción de neumococos no sensibles a penicilina, que fue del 48% en el año 2001, disminuyó hasta el 30% en 2008, cifra que coincide con la obtenida en nuestro estudio. Este fenómeno parece estar en relación con la comercialización de la vacuna neumocócica conjugada (PCV-7), a partir del año 2001 (260).

La proporción de cepas resistentes a eritromicina (33,3%) ha sido superior a la tasa observada en el EARRS del 22% (89). Aunque la vacunación también se ha relacionado con la disminución de la resistencia a macrólidos (260), algunos trabajos no han observado esta tendencia. En el trabajo de Artiles et al. (259), la resistencia a la eritromicina en el periodo pre y posvacunal se mantuvo estable, siendo del 49,7% en el año 2000-2001 y del 41,7 en 2006.

En cuanto a *Enterococcus* spp., ninguna de las cepas aisladas mostró resistencia a los glucopéptidos. En España, la prevalencia de enterococos resistentes a los glucopéptidos es baja y se sitúa en torno al 2,2% (94). Por el contrario, al igual que sucede en otros centros, la proporción de *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina (75%) fue muy alta, como lo fue también la resistencia de alto nivel aminoglucósidos (50 y 46%) (89, 94).

3.2.1. Microorganismos gramnegativos

Los problemas de resistencia más relevantes que afectan a los bacilos gramnegativos son la resistencia a betalactámicos mediada por la producción de BLEE, la resistencia a carbapenemas mediada por la producción de carbapenemasas y el incremento de la resistencia a fluoroquinolonas (261).

La discusión del presente trabajo se centrará en la resistencia de *E. coli* por ser el microorganismo más frecuentemente aislado.

En nuestro centro, coincidiendo con los datos publicados sobre nuestro país (89, 94), casi el 80% de los aislados de *E. coli* mostró resistencia a algún antibiótico y un 16,5% fueron cepas multirresistentes. Cabe destacar el alto porcentaje (20,9%) de cepas no sensibles a amoxicilina-clavulánico. En un estudio multicéntrico realizado en España en el que participaron 42 hospitales, se describe una disminución de la sensibilidad de *E. coli* a este antimicrobiano. En el trabajo mencionado, la tasa de resistencia de los aislados de *E. coli* procedentes de bacteriemia se incrementó del 9,3% en 2003 al 15,4% en 2006, y este hecho afectó mayoritariamente a aislados comunitarios (262).

La proporción global de cepas de *E. coli* con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, sobre todo productoras de BLEE, ha aumentado de forma alarmante en los últimos años (263, 264). Este aumento se ha constatado también en aislados invasivos. Según los datos del estudio EARSS, la tasa actual de resistencia a cefalosporinas de tercera generación se sitúa en torno al 10%. Así mismo, se ha observado un aumento progresivo desde el año 2001 en casi todos los países europeos y, concretamente, en España se pasó del 1% de cepas resistentes en 2001 hasta el 9% en 2008 (89). La frecuencia de *E. coli* productor de BLEE detectada en nuestro trabajo ha sido del 12,8% y más de la mitad (62,8%) de estas bacteriemias ocurrieron en pacientes extrahospitalarios, aunque sólo 6 de los casos (17%) fueron estrictamente comunitarias. La prevalencia de *E. coli* BLEE en nuestro centro está dentro del rango de porcentajes (0,4-20%) observado en el segundo estudio multicéntrico realizado en

nuestro país (264). En dicho estudio, el 67,2% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE fueron de origen comunitario, porcentaje superior al 51% observado en el año 2000 (263). Al igual que nuestros resultados, en la mayoría de los casos los pacientes habían tenido contacto con la asistencia sanitaria y sólo el 31,5% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE procedían de infecciones estrictamente comunitarias. En el estudio de Rodríguez-Baños (92) sobre bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE, el porcentaje de casos puramente comunitarios fue del 19%, semejante al obtenido en nuestro trabajo (12,8%).

E. coli productor de BLEE representa un serio problema clínico que obliga a reconsiderar el tratamiento empírico en los pacientes con sepsis y que presenten factores de riesgo, como el uso de sonda urinaria y/o el uso previo de antimicrobianos (265). Además, se cree que este problema incrementará el uso de carbapenemas pudiendo favorecer un aumento de las enterobacterias productoras de carbapenemasas. En la actualidad, la resistencia de las enterobacterias a estos antibióticos permanece muy baja (266) y, en concreto, en nuestro centro, no se ha detectado ninguna cepa con resistencia a esta familia de antimicrobianos.

La resistencia global de *E. coli* a las quinolonas es muy elevada en nuestro país. El porcentaje de cepas resistentes a ciprofloxacino fue del 26,4% en el año 2006 (94). En aislados invasivos, esta resistencia ha aumentado progresivamente, del 17% en 2001 hasta el 33% en 2008 (89), cifra similar al 36,7% que hemos observado en nuestros aislados.

Las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* frente a los antibióticos pueden variar mucho de unos centros a otros. La resistencia que hemos observado en las cepas de nuestro trabajo se asemeja en términos generales a las descritas para nuestro país en aislados invasivos. Según los datos del EARSS, en España, la proporción de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a piperacilina fue del 8%, a ceftazidima del 11%, a aminoglucósidos del 18% y a fluoroquinolonas del 23% (89). El mayor problema de

resistencia de este microorganismo es la resistencia a carbapenemas. En nuestro estudio, la resistencia a estos antibióticos (4,7% de cepas resistentes y 2,4% de cepas con sensibilidad intermedia) ha sido inferior a la publicada para otros centros. Como reflejan los datos del estudio VIRA, la tasa de resistencia a los carbapenemas fue del 13,2% para el imipenem y del 6,1% para el meropenem (94). En aislados invasivos, la proporción de cepas resistentes a carbapenemas en los años 2006 y 2007 fue del 12% y 15% respectivamente (89).

Con nuestros resultados podemos concluir que en nuestro centro la prevalencia de la resistencia en aislados invasivos ha sido, en términos generales, similar a la descrita en otros centros de nuestro país. No obstante, podemos destacar dos hechos. En primer lugar, la proporción de SARM y *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas es ligeramente inferior a la publicada en otros estudios. Posiblemente este hecho está relacionado tanto con el tamaño como con el nivel de especialización de nuestro hospital, factores que influyen en la tasa de resistencia de los microorganismos. Por el contrario, a pesar del tamaño medio de nuestro hospital, la proporción de *E. coli* productor de BLEE y la tasa de resistencia a quinolonas en este microorganismo ha sido semejante e incluso superior a la media observada en nuestro país. Pensamos que ello puede estar relacionado con la presencia de pacientes oncohematológicos. Diversos estudios han descrito que en relación con el consumo de antibióticos, estos pacientes sufren con frecuencia infecciones por *E. coli* BLEE y muestran una alta tasa de resistencia a las quinolonas (267, 268). De hecho, en este grupo de pacientes, hemos observado que la proporción de cepas de *E. coli* productoras de BLEE fue del 24,1% y la tasa de resistencia de *E. coli* a quinolonas fue del 43% (25/58), ambos porcentajes muy superiores al global.

Para concluir, en la etiología de las bacteriemias de nuestro centro predominaron los bacilos gramnegativos, siendo la alta tasa de resistencia a quinolonas y la producción de BLEE los principales problemas de resistencia observados. Solo en las bacteriemias nosocomiales, los ECN, fueron los agentes etiológicos más frecuentemente aislados.

Los ECN presentaron un alto nivel de resistencia a la meticilina. Por el contrario, esta resistencia fue baja en los aislados de *S. aureus*.

Las diferencias que hemos observado en relación con los datos procedentes de otros centros, resaltan la importancia de estudiar la evolución de la etiología junto a los perfiles de resistencia antimicrobiana. La importancia de estudiar estos factores conjuntamente radica en la variabilidad geográfica, no solo a nivel nacional, sino también local, lo que hace que conocer la epidemiología local sea un requisito obligado para optimizar el tratamiento de las infecciones en cada institución.

3.3. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ÓPTIMOS DE LOS HEMOCULTIVOS

A pesar de los avances tecnológicos que se han producido en la últimas dos décadas, hay cuestiones acerca de los hemocultivos que aún no están resueltas. Algunas de las más importantes son el número óptimo de tomas, el periodo de incubación y el uso rutinario del vial anaerobio.

Nuestro trabajo no permite extraer conclusiones acerca del número de tomas óptimo para la detección de bacteriemias, puesto que la mayoría de las extracciones (73%) en nuestro hospital correspondieron a 2 tomas. Además, todas las bacteriemias en las que se habían obtenido 3 tomas procedían de UCI y de pacientes con mayor gravedad.

En cuanto al período de incubación, la mayoría de las bacteriemias (95%) causadas tanto por bacterias como por levaduras, se detectaron en los primeros 3 días de incubación de los hemocultivos. En algunos trabajos con resultados similares a los nuestros (148, 149) se ha sugerido que 3 días de incubación podrían ser suficientes. Sin embargo, esta práctica reduciría la detección de bacteriemias en nuestro hospital globalmente en un 5% y hasta en el 23% en el caso de las candidemias, por ello, no consideramos que reducir el periodo de incubación por debajo de los 5 días sea una práctica recomendada.

3.3.1. Utilidad del vial anaerobio en el diagnóstico de la bacteriemia

Una cuestión sobre la que aún existen opiniones controvertidas es la utilidad del vial de anaerobio para la detección de bacteriemias por estos microorganismos. Aunque algunos autores (75) hayan observado en los últimos años un incremento en la incidencia de bacteriemias por anaerobios, estas son, en general, poco frecuentes. En nuestro hospital la incidencia de bacteriemia por anaerobios, de 0,6 casos por 1.000 ingresos, es muy baja y además incluso ligeramente inferior a la publicada por otros centros, frecuentemente de mayor tamaño y complejidad que el nuestro. Bassa et al. (269) publican una incidencia entre 0,93-1,21 casos por 1.000 ingresos en los años 2003 y 2007 respectivamente, cifra semejante a la observada por Rodríguez-Créixems de 1,3 casos por 1000 ingresos en el año 2006 (9).

En base a las características clínicas y epidemiológicas de las bacteriemias por anaerobios de nuestro centro, que coincidieron con las descritas en otras series (269, 270), podemos decir que fueron de escasa relevancia clínica. En casi toda la bibliografía relacionada con las bacteriemias por anaerobios, el origen abdominal es el predominante y *B. fragilis* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia y también lo fue en nuestra serie; el origen de la bacteriemia fue abdominal en el 44,4% de los casos y *B. fragilis* causó el 55,5% de las bacteriemias por anaerobios. El tratamiento empírico fue adecuado en casi todos los casos (89%) y la detección de la bacteriemia sólo produjo modificaciones en dos casos. Además, pese a que la mortalidad cruda (33,3%) fue muy alta no se atribuyó a la bacteriemia en ningún paciente.

Nuestros resultados coinciden con los de otras series en las que estas bacteriemias fueron fácilmente predecibles y su detección en el laboratorio tuvo escasa relevancia clínica, ya que suelen presentar buena cobertura antibiótica empírica y la evolución a muerte depende fundamentalmente del tratamiento quirúrgico (269, 270). Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios en los que se constata que cada

vez es más frecuente la presencia de anaerobios en otras focalidades clínicas no sospechadas. En el trabajo de Lassmann et al. (75) hasta un 38% de las bacteriemias por anaerobios presentaba un origen distinto a los tradicionales abdominal y genitourinario. También Robert et al. (271) en su serie, describen la presencia de anaerobios en focalidades clínicas no esperables como la endocarditis y la infección del catéter. También con relación al impacto del tratamiento antibiótico en la evolución de estas bacteriemias, hay trabajos con resultados contradictorios a los nuestros. En el trabajo de Nguyen et al. (272) se estudian de forma prospectiva las bacteriemias causadas por *B. grupo fragilis*, observando que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibían un antibiótico inadecuado, en comparación con la de aquellos que recibían un antibiótico activo (45% vs 16%). Robert et al. (271) han publicado resultados similares pero referidos de forma global a todas las bacteriemias por anaerobios. En su serie, la mortalidad de las bacterias por anaerobios fue mayor en los casos de tratamiento antibiótico inadecuado (46% vs 23%) y además este tratamiento resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en estas bacteriemias (OR 19,292, IC: 5,3-69,8).

Analizar la utilidad del vial anaerobio en la detección de las bacteriemias implica no solo evaluar su incidencia y relevancia clínica, sino también investigar la eficacia de este vial en la recuperación global de microorganismos. En nuestro trabajo, hemos observado que el vial anaerobio permitió recuperar prácticamente todos los anaerobios estrictos, además del 11,6% de los microorganismos anaerobios facultativos, lo que supuso el diagnóstico del 10% de las bacteriemias causadas por estos microorganismos. Esta ventaja del vial de anaerobio ha sido demostrada previamente (273-275) aunque, en opinión de algunos autores, la ventaja quedaría neutralizada aumentando el volumen de sangre mediante la obtención de 2 viales aerobios (74). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido demostrada. Un trabajo reciente realizado por Ruíz-Giardín et al. (276) evaluando la rentabilidad del uso de vial anaerobio en comparación con 2 viales de aerobios, ha demostrado que apenas existen diferencias; el número de

bacteriemias detectadas usando 2 viales de aerobios (volumen de sangre 35 ml) fue de 27 mientras que aumentó a 31 cuando se utilizaba el vial anaerobio (volumen final 30 ml).

En conclusión, la bacteriemia por anaerobios en nuestra institución es poco frecuente y de escasa relevancia clínica. Sin embargo, consideramos que el uso de vial anaerobio está justificado, ya que aumentó la rentabilidad diagnóstica de la bacteriemia en general.

3.4. ANTIBIOGRAMA DIRECTO E IMPACTO DE LA INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Con el objetivo de obtener resultados lo más rápidamente posible, es una práctica habitual en nuestro laboratorio realizar a todos los hemocultivos positivos, según la información aportada por la tinción de Gram, un antibiograma directo del vial. Uno de los objetivos que nos habíamos planteado era el de evaluar esta técnica de antibiograma, para lo cual hemos comparado los resultados obtenidos mediante esta técnica con los resultados del antibiograma definitivo.

De acuerdo con nuestros datos, hubo una concordancia completa entre ambos métodos en el 86,6% de las bacteriemias y sólo observamos errores muy graves en 3 casos (0,6%). Estos resultados son muy similares a los observados en otros trabajos, en los que la correlación entre ambos procedimientos oscilaba entre el 87 y 99% (277, 278). Hay que destacar el alto nivel de correlación obtenido a pesar de la falta de estandarización del inóculo en nuestro laboratorio, por lo que parece que, aunque este parámetro sea importante, no es tan determinante.

En las bacteriemias por grampositivos la concordancia fue del 95,3% y solo hubo 4 errores muy graves en los ECN que afectaron al cotrimoxazol. En cuanto a la resistencia a la meticilina, el antibiograma directo detectó correctamente todos los casos. Por el contrario, en otros trabajos, se han comunicado errores muy graves con

este antibiótico. Edelman et al. (278) observaron errores mayores con la oxacilina en el 5% de los ECN aislados.

En las bacteriemias por gramnegativos la concordancia entre ambos procedimientos fue del 83,8% y hubo 3 casos de bacteriemias (0,8%) con errores muy graves. Estos errores afectaron a las cefalosporinas de segunda generación y ocurrieron en bacteriemias por enterobacterias. Estas discrepancias se han observado también en trabajos en los que se ha evaluado el antibiograma directo utilizando paneles de sistemas automatizados (279, 280) y se han atribuido a la inestabilidad de estos compuestos. Otro hallazgo a destacar ha sido el número elevado de discrepancias menores encontradas. El 10,2% de las bacteriemias causadas por gramnegativos incluidas mostraron errores menores que afectaron a un total de 55 antimicrobianos. La mayoría de estos errores (80%) correspondieron a la categoría intermedia del antibiograma, que pasó a sensible en el antibiograma definitivo, por lo que pensamos que pueden explicarse por la falta de estandarización del inóculo. Una de las causas más frecuentes de errores en el antibiograma es la densidad del inóculo mal estandarizada, ya que éste influye en el tamaño de los halos de inhibición. En el trabajo de Edelman et al. (278) utilizando un inóculo estandarizado, el porcentaje de errores menores fue más reducido, en concreto del 6,3%. Coincidiendo con estos autores, estos errores menores se observaron mayoritariamente en *E. coli* y amoxicilina-clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente afectado.

El antibiograma directo falló en la detección de 2 cepas (6%) de *E. coli* productor de BLEE utilizando la prueba de doble difusión con discos. Parece que pueden obtenerse mejores resultados utilizando otra prueba para la detección de estas enzimas, tal como se deduce del trabajo de Navon-Venezia et al. (281). En este estudio se evaluó la detección de bacilos gramnegativos productores de BLEE directamente desde el vial de hemocultivos positivos utilizando discos combinados de cefalosporinas con ácido clavulánico, obteniéndose una alta sensibilidad (100%) y especificidad (98%).

Los resultados de los hemocultivos positivos permiten iniciar o ajustar la terapia empírica del paciente con bacteriemia de forma precoz, lo cual ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes (119, 121). En este sentido, diversos trabajos han demostrado la importancia de los resultados tanto de la tinción de Gram como de la sensibilidad antimicrobiana de los hemocultivos positivos. Weinstein et al. (58) observaron un aumento de la mortalidad de los pacientes en los que no se produjeron cambios en el tratamiento empírico inadecuado tras la notificación de los resultados de la tinción de Gram. En esta línea, otros trabajos han demostrado cómo la notificación de la tinción de Gram, en combinación con datos clínicos como el origen y la adquisición de la bacteriemia, mejoran el tratamiento empírico y el uso de los antibióticos (282, 283). Dada la importancia de este servicio aportado por el laboratorio de microbiología, incluimos como un objetivo de nuestro trabajo, analizar el impacto que el servicio ofrecido por el laboratorio de microbiología tiene en el manejo clínico del paciente con bacteriemia.

En nuestro centro, la información microbiológica provocó cambios en el 38% de todos los pacientes con bacteriemia y en el 86% (107/124) de los pacientes que recibían tratamiento empírico inadecuado. Tras estos cambios la proporción de pacientes que recibían tratamiento adecuado se incrementó del 75,6% a 85,3% tras los resultados de la tinción de Gram y hasta el 94,7% tras el resultado del antibiograma directo.

Diversos trabajos han demostrado que los resultados de la tinción de Gram tienen un mayor impacto en el tratamiento antimicrobiano del paciente con bacteriemia que la identificación definitiva del microorganismo aislado y las pruebas de sensibilidad (284, 285). A diferencia de estos trabajos, tanto la notificación de la tinción de Gram como la información de la sensibilidad antimicrobiana, tuvieron efectos similares en nuestro estudio. Globalmente, tras los resultados de la tinción de Gram se produjeron cambios en el 17,2% de las bacteriemias y los resultados de la sensibilidad provocaron cambios en el 20,7% de los casos. De la misma manera, también en los casos de

tratamientos inadecuados, los efectos fueron similares (42,7% y 43,5% respectivamente).

Pensamos que estas diferencias pueden deberse a dos razones; en primer lugar a la realización del antibiograma directo y, en segundo lugar, a la forma de comunicar la información. En nuestro hospital, desde la publicación del trabajo de Bouza et al. (286) que demostraba que la información microbiológica activa mejoraba significativamente el tratamiento del paciente con bacteriemia, se utiliza este procedimiento para informar de los resultados de los hemocultivos positivos. Inicialmente se informa de los resultados de la tinción de Gram mediante un comentario escrito en la historia del paciente, a la vez que se toma nota del antibiótico empírico que recibe. A continuación, tras los resultados del antibiograma directo, en los casos en los que se observe resistencias frente al antibiótico empírico, se notifica de nuevo mediante un comentario escrito en la historia del paciente y conversación con el médico responsable del mismo.

Nuestros resultados nos permiten concluir, en primer lugar, que, a pesar de las limitaciones que pueda tener, el antibiograma directo aporta información rápida que permite adecuar la terapia empírica de forma precoz. En segundo lugar, que la información microbiológica, tanto de la tinción de Gram como de la sensibilidad antimicrobiana, contribuyen considerablemente a mejorar el manejo terapéutico del paciente con bacteriemia, sobre todo si se realiza de forma activa.

VIII. CONCLUSIONES

1. La incidencia global de bacteriemia en el nuestro hospital ha sido de 25,7 episodios por cada 1.000 ingresos. De ellos, más de la mitad (58%) de las bacteriemias ocurrieron en pacientes mayores de 65 años y un 17% del total superaban los 80 años. En esta población de pacientes mayores, la mayoría de las bacteriemias fueron de origen urinario o desconocido y se asociaron a una mayor mortalidad.
2. En nuestro medio las bacteriemias comunitarias (39,8%) fueron más frecuentes que las nosocomiales (37,4%) y que las relacionadas con los cuidados sanitarios (22,8%). Las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios fueron similares a las comunitarias en cuanto al origen más frecuente de la bacteriemia que, en ambas, fue el tracto urinario. Sin embargo, las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios estuvieron causadas por patógenos típicamente nosocomiales y multirresistentes con una frecuencia similar a las nosocomiales. Por ello, la adquisición relacionada con los cuidados sanitarios, aunque no se asociara con una mayor mortalidad, es clave a la hora de considerar la elección del tratamiento empírico.
3. El 25,5% de todas las bacteriemias nosocomiales de nuestro hospital ocurrieron en pacientes ingresados en la UCI. En esta unidad el 36,4% de los pacientes presentaron bacteriemias comunitarias, el 10,7% fueron relacionadas con los cuidados sanitarios y, el 53% restante desarrollaron bacteriemias nosocomiales cuyo foco de origen más frecuente fue el catéter. En estas bacteriemias, la evolución a una sepsis grave/shock séptico ocurrió con más frecuencia que en las bacteriemias nosocomiales que se desarrollaron fuera de la UCI.
4. La incidencia de bacteriemia en pacientes con cáncer ha sido 2,5 veces superior a la incidencia global y, la mitad de los casos se produjeron durante un episodio de neutropenia. Los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollaron preferentemente bacteriemias nosocomiales (55,5%) mientras que los pacientes que padecían tumores sólidos tuvieron con más frecuencia bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios (47,5%). En ambos tipos de neoplasias la mayoría de las bacteriemias fueron de origen desconocido.

5. La bacteriemia de origen urinario ha sido la más frecuente de las bacteriemias comunitarias y ha estado causada mayoritariamente por *Escherichia coli*. El 8% de los aislados de *E. coli* fueron productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y el 37% mostraron resistencia a quinolonas. No obstante, hay que sospechar la presencia de otros agentes etiológicos en pacientes varones, con factores de riesgo extrínseco, que hayan recibido antimicrobianos y cuando la adquisición de la bacteriemia es nosocomial.
6. La infección del catéter fue la causa más frecuente de las bacteriemias nosocomiales de los pacientes ingresados en la UCI y en los servicios quirúrgicos. Aunque los estafilococos coagulasa negativo han sido los principales agentes etiológicos, hubo un 19% de casos causados por bacilos gramnegativos. El 25% de las sospechas de bacteriemia relacionada con el catéter no fueron probadas, lo que se debió a la ausencia de toma de muestras para cultivo y a la infrautilización de técnicas diagnósticas conservadoras. Por ello, consideramos que el diagnóstico de esta bacteriemia es un aspecto de calidad asistencial a mejorar en nuestra institución.
7. El 22% de los pacientes de nuestra serie evolucionó a una sepsis grave o shock séptico. La gravedad de la respuesta sistémica varió en función del origen de la bacteriemia. Las infecciones respiratorias y las abdominales se asociaron con una mayor incidencia de sepsis grave/shock séptico, mientras que las bacteriemia del catéter y las de origen urinario presentan menor incidencia de sepsis grave/de shock séptico.
8. El origen y la etiología influyen en el pronóstico de la bacteriemia. Así, los orígenes respiratorio, abdominal y cardiovascular se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad, tanto cruda como relacionada con la bacteriemia. Los microorganismos que se asociaron con dicho riesgo fueron: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y las levaduras.
9. Otros factores asociados a una mayor mortalidad, tanto cruda como relacionada con la bacteriemia, fueron: la edad mayor de 68 años, un índice de Charlson igual o

mayor a 4 y la sepsis grave o shock séptico. La presencia de tumores sólidos, el ingreso en la UCI y el origen desconocido de la bacteriemia solo se asociaron con mayor mortalidad cruda.

10. En nuestra cohorte el tratamiento empírico fue inadecuado en el 26,7% de los casos. La hospitalización durante el año previo y los microorganismos agrupados como de “alto riesgo” (estafilococos coagulasa negativo, SARM, *Enterococcus* spp., *E. coli* productor de BLEE, *P. aeruginosa* y las levaduras) fueron los factores que se asociaron a dicho tratamiento.
11. En nuestro hospital, los microorganismos gramnegativos (65%) han predominado como causa de bacteriemia. *E. coli* ha sido la etiología más frecuente y alta tasa de resistencia a quinolonas (36,7%) y la producción de BLEE (12,8%) han sido los principales problemas de resistencia detectados. Los grampositivos han causado el 33% de las bacteriemias. De ellos, los estafilococos coagulasa negativo y *S. aureus* han sido los microorganismos más frecuentes. La prevalencia de bacteriemia por SARM fue del 19,3% y la mayoría de los casos (83%) fueron nosocomiales o relacionados con los cuidados sanitarios.
12. La bacteriemia por anaerobios ha sido muy poco frecuente (2,7%) y además, su detección tuvo escasa relevancia clínica. Sin embargo, el uso del vial anaerobio permitió la detección del 10% de las bacteriemias causadas por microorganismos anaerobios facultativos. Por lo tanto, consideramos que su uso está plenamente justificado, ya que aumentó la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos.
13. La concordancia entre el antibiograma directo de los viales de hemocultivos positivos y el definitivo fue alta (86,6%). La información que proporcionan la tinción de Gram y el antibiograma directo es de gran utilidad para mejorar precozmente la adecuación del tratamiento empírico inicial.

IX. BIBLIOGRAFÍA

-
1. Loza Fernández E, Planes Reig A y Rodríguez Créixems M. *Hemocultivos*. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2003; 1-20.
 2. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. *Update on detection of bacteremia and fungemia*. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(3): 444-65.
 3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-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(2):111-30.
 4. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. *Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia*. Arch Intern Med. 2003; 163(17): 2066-72.
 5. Fowler VG Jr, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. *Persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection is associated with organ dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein*. J Infect Dis. 2004; 190(6):1140-9.
 6. 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(8):585-90.
 7. Bouza E, Perez Molina J, Muñoz P. *Report of ESGNIO1 and ESGNIO2 studies. Bloodstream infections in Europe*. Clin Microbiol Infect. 1999; 5 (Supl 2):2S1-2S12
 8. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. *Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis*. BMJ 2000; 320 (7229):213-6.
 9. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. *Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006*. Medicine (Baltimore). 2008; 87(4):234-49.
 10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. *Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med. 2003; 348:1546-54.
-

11. Wenzel RP. *Health care-associated infections: major issues in the early years of the 21st century*. Clin Infect Dis. 2007; 45 (Supl 1):S85-8.
12. Wenzel RP, Edmond MB. *The impact of hospital-acquired bloodstream infections*. Emerg Infect Dis. 2001; 7(2):174-7.
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis. 2004; 39(3):309-17.
14. Vaqué J Roselló J. Proyecto EPINE 2008. Disponible en: <http://www.mpsp.org/mpsp/epine>.
15. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Insausti Ordeñana J, López Pueyo MJ. y grupo de estudio ENVIN-HELICS. *Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva*. Med Intensiva. 2010; 34(7):437-45.
16. Karchmer AW. *Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications*. Clin Infect Dis. 2000; 31 (Supl 4):S139-43.
17. Correa L, Pittet D. *Problems and solutions in hospital-acquired bacteraemia*. J Hosp Infect. 2000; 46(2):89-95.
18. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. *Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections*. Clin Infect Dis. 2005; 41(11):1591-98.
19. Kilgore M, Brossette S. *Cost of bloodstream infections*. Am J Infect Control. 2008; 36(10):S172-173.
20. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. *Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. Ann Intern Med. 2002; 137(10):791-7.
21. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. *Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia*. Chest. 2005; 128(6):3854-62.

22. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. *Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity?. Insights from a large U.S. database.* Crit Care Med. 2006; 34(10):2588-95.
23. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. *Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia.* Clin Infect Dis. 2002; 34(11):1431-9.
24. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. *Bacteriemia en el paciente critico.* Med Intensiva. 2009; 33(7):336-45.
25. Corona A, Wilson AP, Grassi M, Singer M. *Short-course monotherapy strategy for treating bacteremia in the critically ill.* Minerva Anestesiol. 2006; 72(10):841-57.
26. Vallés J, Leon C, Alvarez-Lerma F. *Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC).* Clin Infect Dis. 1997; 24(3):387-95.
27. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. *A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit.* Crit Care Med. 1999; 27(8):1421-8.
28. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Church DL, Ross T, Gregson DB. *Intensive care unit acquired bloodstream infections in a regional critically ill population.* J Hosp Infect. 2004; 58(2):137-45.
29. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group.* Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154(3):617-24.
30. 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(8):1118-26.
31. Vallés J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. *Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival.* Chest. 200; 123(5):1615-24.
-

32. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med. 1966; 64(2):328-40.
33. Pizzo PA. *Fever in immunocompromised patients*. N Engl J Med. 1999; 341(12):893-900.
34. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. *Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer*. Clin Infect Dis. 2003; 37(8):1144-5.
35. Teira R, Lizarralde E, Santamaría JM, Zubero Z, Muñoz P, Baraiaetxaburu J, et al. *Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(1):24-9.
36. Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. *Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 (Supl 5):7-13.
37. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortes E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. *Microbiological findings in febrile neutropenia*. Arch Med Res. 2000; 31(4):388-92.
38. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. *Incidence of septicemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution*. Eur J Cancer. 2001; 37(18):2413-9.
39. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol. 2000; 18(16):3038-51.
40. Gudiol f. BJ, Lizasoain M, Carratalá J. Capdevila J. A. Evaluación y tratamiento de los episodios febriles en los pacientes neutropénicos En; Aguado, JM, Almirante, B Fortún J (Eds) Infecciones en el paciente neutropénico. Protocolos Clínicos SEIMC. 2000.
41. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infections*. Am J Infect Control. 1988; 16(3):128-40.
42. Ortega M, Almela M, Martínez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. *Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007; 26(7):453-7.

43. Wing DA, Park AS, Debuque L, Millar LK. *Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol. 2000; 182(6):1437-40.
44. Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. *Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis.* J Infect. 2006; 53(4):235-40.
45. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. *Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary?.* Clin Infect Dis. 2003; 37(8):1127-30.
46. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. *The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis.* Am J Med Sci. 2006; 332(4):175-80.
47. Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. *Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis?.* J Clin Microbiol. 2010; 48(5):1935-8.
48. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. *Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection.* J Clin Microbiol. 2003; 41(8):3655-60.
49. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. *Increase in bloodstream infections in Finland, 1995-2002.* Epidemiol Infect. 2008; 136(1):108-14.
50. Starakis J, Mazokopkis EE, Siagris D, Tsantoula I, Gogos CA. *Comparison of community and hospital-acquired bacteremia in a Greek university hospital: One yer experience.* Med Pract Rev. 2010; 1(1):1-8.
51. 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(1):54-60.
52. Jenny-Avital ER. *Catheter-related bloodstream infections.* N Engl J Med. 2007; 356(12):1267.
53. Muñoz P, Blanco JR, Rodríguez-Crèixems M, Garcia E, Delcan JL, Bouza E. *Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures.* Arch Intern Med. 2001; 161(17):2110-5.
-

54. 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(22):4127-37.
55. Madani TA. *Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia*. Infection. 2000; 28(6):367-73.
56. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006*. J Infect Dis. 2008; 198(3):336-43.
57. Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakhri MG, Sharma M, et al. *Time to positivity in Staphylococcus aureus bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection*. Clin Infect Dis. 2005; 41(5):594-8.
58. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. *The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults*. Clin Infect Dis. 1997; 24(4):584-602.
59. Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. *Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(8):503-7.
60. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-De Antonio J, et al. *Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por Enterococcus faecalis y Enterococcus faecium*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28: 342-348.
61. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. *Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries*. J Infect Dis. 2000; 182(3):840-7.
62. Committee on Immunization Practices (ACIP). *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory*. MMWR Morb Mort Wkly Rep .1997.
63. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. *Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections*. Arch Intern Med. 2006; 166(12):1289-94.

-
64. Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, et al. *Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals*. J Korean Med Sci. 2010; 25(7):992-8.
65. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. *Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003*. J Microbiol Immunol Infect. 2006; 39(2):135-43.
66. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. *Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27(11):1045-51.
67. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, 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(6):745-51.
68. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. *Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility*. Clin Infect Dis. 2000; 31(3):690-7.
69. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendia JL, et al. *Bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical findings, and prognostic features*. Clin Infect Dis. 1996; 22(6):1026-32.
70. 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(5):242-7.
71. Mikamo H, Arkawa S, Fujiwara M, Funada H, Inamatsu T, Iwat S, et al. Chapter 2-2. *Anaerobic infections (individual fields): blood stream infections with anaerobic bacteria*. J Infect Chemother. 2011; 17 Suppl 1:47-9.
72. Goldstein EJ. *Anaerobic bacteremia*. Clin Infect Dis. 1996; 23 Suppl 1:S97-101.
-

73. Murray PR, Tenover FC, Tenover FC, Hopson D. *Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles.* J Clin Microbiol. 1992; 30(6):1462-8.
74. Morris AJ, Wilson ML, Mirrett S, Reller LB. *Rationale for selective use of anaerobic blood cultures.* J Clin Microbiol. 1993; 31(8):2110-3.
75. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. *Reemergence of anaerobic bacteremia.* Clin Infect Dis. 2007; 44(7):895-900.
76. Bengualid V, Singh H, Singh V, Berger J. *An increase in the incidence of anaerobic bacteremia: true for tertiary care referral centers but not for community hospitals?* Clin Infect Dis. 2008; 46(2):323-4.
77. Fenner L, Widmer AF, Straub C, Frei R. *Is the incidence of anaerobic bacteremia decreasing? Analysis of 114,000 blood cultures over a ten-year period.* J Clin Microbiol. 2008; 46(7):2432-4.
78. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, Espinosa C, Ruiz J. *Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergente.* Rev Esp Quimioter. 2010; 23(4):158-68.
79. Pachon J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de Leon-Naranjo F, Parra-Ruiz J, et al. *Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras.* 2005. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(4):254-63.
80. Rodríguez-Baño J, Pascual A. *Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22(9):505-6.
81. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community.* J Antimicrob Chemother. 2005; 56(1):52-9.
82. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de origen comunitario.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Suppl 13:19-24.
83. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus spp. en España: situación actual y evolución de la Resistencia a antimicrobianos (1986-2006).* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(5):269-77.

-
84. Appelbaum PC. *The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 Suppl 1:16-23.
85. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, et al. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(1):275-80.
86. Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, et al. *Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por Staphylococcus aureus resistente a meticilin en hospitales españoles*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:336-41.
87. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. *Emergencia de un clon de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(1):31-5.
88. Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidin-positive isolates*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 61(2):143-9.
89. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2008*. Bilthoven. The Netherlands 2009.
90. Paterson DL, Bonomo RA. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4):657-86.
91. Bonnet R. *Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(1):1-14.
92. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. *Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing Escherichia coli in the CTX-M era: a new clinical challenge*. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(11):1407-14.
93. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(4):1306-11.
-

94. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(10):617-28.
95. Bates DW, Sands K, Miller E, Lankester PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. *Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome*. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis*. 1997; 176(6):1538-51.
96. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Franco Vicario R, García Jiménez N, Miguel de la Villa 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(7):241-6.
97. 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 hospitalized patients*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 49(4):237-41.
98. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, Tacconelli E, Almasreh N, Fraser A, et al. *Prediction of bacteremia using TREAT, a computerized decision-support system*. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(9):1274-82.
99. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. *Chest*. 1992; 101(6):1644-55.
100. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Crit Care Med*. 2003; 31(4):1250-6.
101. del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miro JM. *Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection*. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 Suppl 4:S246-53.
102. Roig PP, López MM, Martín C, Zorraquino A, Sánchez B, Navarro V, et al. *Bacteriemia por Capnocytophaga sp: presentación de 2 casos, uno con endocarditis. Revisión de la literatura*. *An Med Interna*. 1996; 13(4):185-7.
103. Guttigoli A, Zaman MM. *Bacteremia and possible endocarditis caused by Moraxella phenylpyruvica*. *South Med J*. 2000; 93(7):708-9.

104. Bearman GM, Wenzel RP. *Bacteremias: a leading cause of death*. Arch Med Res. 2005; 36(6):646-59.
105. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. *Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections*. J Infect. 2008; 56(1):27-34.
106. Noguero Asensio A, Ruiz Giardin JM, Pizarro Portillo A, Méndez García J, la Hulla Pastor F, Fernández Escribano M, et al. *Análisis de factores pronóstico de mortalidad de las bacteriemias y fungemias en un Hospital Universitario. Evolución en 10 años*. Rev Clin Esp. 2001; 201(3):122-9.
107. 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(6):412-8.
108. Pazos Anon R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, et al. *Factores pronóstico de bacteriemia: estudio prospectivo*. An Med Interna. 2001; 18(8):415-20.
109. Velasco E, Portugal RD, Salluh JI. *A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections*. J Infect. 2009; 59(5):332-6.
110. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. *Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients*. Clin Infect Dis. 2001; 33(7):947-53.
111. Sarnak MJ, Jaber BL. *Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population*. Kidney Int. 2000; 58(4):1758-64.
112. 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(2):124-30.
113. McCabe WR JG. *Gram-negative bacteremia. Etiology and ecology* Arch Intern Med. 1962;110:847.
-

114. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83.
115. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. *Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis.* Crit Care Med. 2003; 31(12):2742-51.
116. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. *Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock.* J Crit Care. 2010; 25(2):276-81.
117. 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(2):146-50.
118. Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. *Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia--a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997.* Clin Microbiol Infect. 2003; 9(8):793-802.
119. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. *The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection.* J Intern Med. 1998; 244(5):379-86.
120. Endimiani A, Tamborini A, Luzzaro F, Lombardi G, Toniolo A. *A two-year analysis of risk factors and outcome in patients with bloodstream infection.* Jpn J Infect Dis. 2003; 56(1):1-7.
121. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.* Chest. 2000; 118(1):146-55.
122. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. *The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit.* Clin Microbiol Infect. 2003; 9(5):412-8.

123. Scarsi KK, Feinglass JM, Scheetz MH, Postelnick MJ, Bolon MK, Noskin GA. *Impact of inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay.* Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(10):3355-60.
124. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, et al. *Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with Pseudomonas aeruginosa bacteremia.* Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(3):839-44.
125. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. *Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia.* Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(9):3188-94.
126. Weinstein MP. *Blood culture contamination: persisting problems and partial progress.* J Clin Microbiol. 2003; 41(6):2275-8.
127. Hall KK, Lyman JA. *Updated review of blood culture contamination.* Clin Microbiol Rev. 2006; 19(4):788-802.
128. Muller-Premru M, Cernelc P. *Molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci in haematological patients with neutropenia.* Epidemiol Infect. 2004; 132(5):921-5.
129. Khatib R, Riederer KM, Clark JA, Khatib S, Briski LE, Wilson FM. *Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia.* J Clin Microbiol. 1995; 33(4):816-20.
130. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. *Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods.* J Clin Microbiol. 2009; 47(10):3255-60.
131. Mylotte JM, Tayara A. *Blood cultures: clinical aspects and controversies.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19(3):157-63.
132. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections.* Clin Infect Dis. 2001; 32(9):1249-72.
-

133. Malani A, Trimble K, Parekh V, Chenoweth C, Kaufman S, Saint S. *Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28(7):892-5.
134. Mimos O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B, Parker F, et al. *Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med. 1999; 131(11):834-7.
135. Calfee DP, Farr BM. *Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures: a randomized trial.* J Clin Microbiol. 2002; 40(5):1660-5.
136. Whashington JA. *Blood culture, principles and techniques.* JA. Mayo Clin Proc. 1975; 50:91-8.
137. Cockerill FR, 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. *Optimal testing parameters for blood cultures.* Clin Infect Dis. 2004; 38(12):1724-30.
138. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. *Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?* J Clin Microbiol. 2007; 45(11):3546-8.
139. Nicola FG. *Assessing how many blood cultures are needed for detecting bloodstream infections.* J Clin Microbiol. 2008; 46(3):1155-6; author reply 6.
140. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. *Effects of volume and periodicity on blood cultures.* J Clin Microbiol. 1994; 32(11):2829-31.
141. Ilstrup DM, Washington JA, 2nd. *The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia.* Diagn Microbiol Infect Dis. 1983; 1(2):107-10.
142. Mensa J, Almela M, Casals C, Martinez JA, Marco F, Tomas R, et al. *Rendimiento de los hemocultivos en relación al volumen de sangre inoculados en frascos 6A del sistema Bactec.* Med Clin (Barc). 1997; 108(14):521-3.
143. Mermel LA, Maki DG. *Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood.* Ann Intern Med. 1993; 119(4):270-2.

144. Bouza E, Sousa D, Rodriguez-Creixems M, Lechuz JG, Munoz P. *Is the volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections?* J Clin Microbiol. 2007; 45(9):2765-9.
145. Dunne J, F. Nolte, and M. Wilson. *Blood cultures III. In: Hindler J, editor. Cumitech 1B.* American Society for Microbiology, Washington, DC 1997.
146. Evans MR, Truant AL, Kostman J, Locke L. *The detection of positive blood cultures by the BACTEC NR660. The clinical importance of four-day versus seven-day testing.* Diagn Microbiol Infect Dis. 1991; 14(2):107-10.
147. Huang AH, Yan JJ, Wu JJ. *Comparison of five days versus seven days of incubation for detection of positive blood cultures by the Bactec 9240 system.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17(9):637-41.
148. Bourbeau PP, Pohlman JK. *Three days of incubation may be sufficient for routine blood cultures with BacT/Alert FAN blood culture bottles.* J Clin Microbiol. 2001; 39(6):2079-82.
149. Bourbeau PP, Foltzer M. *Routine incubation of BacT/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary.* J Clin Microbiol. 2005; 43(5):2506-9.
150. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. *Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures.* Clin Infect Dis. 2005; 41(11):1677-80.
151. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, et al. *Utility of extended blood culture incubation for isolation of Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, and Kingella organisms: a retrospective multicenter evaluation.* J Clin Microbiol. 2006; 44(1):257-9.
152. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, Thompson RL, Wilson WR, Washington JA. *Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube.* J Clin Microbiol. 1983; 17(5):864-9.
153. Bille J, Edson RS and Roberts GD. *Clinical evaluation of the lysis-centrifugation blood culture system for the detection of fungemia and comparison with a conventional biphasic broth blood culture system.* J Clin Microbiol. 1984; 19:126-8.
-

154. Guerra-Romero L, Edson RS, Cockerill FR., Horstmeier CD, and Roberts GD. *Comparison of Du Pont Isolator and Roche Septi-Chek for detection of fungemia.* J Clin Microbiol. 1987; 25:1623–5.

155. Bille J, Stockman L, and Roberts GD. *Evaluation of a lysis-centrifugation system for recovery of yeasts and filamentous fungi from blood.* J Clin Microbiol. 1983; 18:469-74.

156. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, Alakech B, Tarrand J, Raad I. *Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 50(3):167-72.

157. Germanakis J, Stiakaki E, Galanakis E, Christidou A, Neonakis J, Dimitriou H, et al. *Prognostic value of quantitative blood cultures for the outcome of central venous catheters in children.* Scand J Infect Dis. 2002; 34(9):680-2.

158. Wilson ML, Weinstein MP, Reller LB. *Automated blood culture systems.* Clin Lab Med. 1994; 14(1):149-69.

159. Thorpe TC, Wilson ML, Turner JE, DiGuseppi JL, Willert M, Mirrett S, et al. *BacT/Alert: an automated colorimetric microbial detection system.* J Clin Microbiol. 1990; 28(7):1608-12.

160. Wilson ML, Weinstein MP, Reimer LG, Mirrett S, Reller LB. *Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems.* J Clin Microbiol. 1992; 30(2):323-9.

161. Wilson ML, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP, Reimer LG. *Recovery of clinically important microorganisms from the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days.* Diagn Microbiol Infect Dis. 1993; 16(1):31-4.

162. Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Wilson ML, Smith-Elekes S, Chuard CR, et al. *Controlled evaluation of BacT/Alert standard aerobic and FAN aerobic blood culture bottles for detection of bacteremia and fungemia.* J Clin Microbiol. 1995; 33(4):978-81.

163. Mirrett S, Everts RJ, Reller LB. *Controlled comparison of original vented aerobic fan medium with new nonvented BacT/ALERT FA medium for culturing blood.* J Clin Microbiol 2001; 39(6):2098-101.

164. Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. *Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections.* J Clin Microbiol. 1995; 33(10):2525-9.
165. Smith JA, Bryce EA, Ngui-Yen JH, Roberts FJ. *Comparison of BACTEC 9240 and BacT/Alert blood culture systems in an adult hospital.* J Clin Microbiol. 1995; 33(7):1905-8.
166. Chapin K, Lauderdale TL. *Comparison of Bactec 9240 and Difco ESP blood culture systems for detection of organisms from vials whose entry was delayed.* J Clin Microbiol. 1996; 34(3):543-9.
167. Mirrett S, Reller LB, Petti CA, Woods CW, Vazirani B, Sivadas R, et al. *Controlled clinical comparison of BacT/ALERT standard aerobic medium with BACTEC standard aerobic medium for culturing blood.* J Clin Microbiol. 2003; 41(6):2391-4.
168. Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. *Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection.* J Clin Microbiol. 2004; 42(1):115-8.
169. Hollick GE, Edinger R, Martin B. *Clinical comparison of the BACTEC 9000 Standard Anaerobic/F and Lytic/F blood culture media.* Diagn Microbiol Infect Dis. 1996; 24(4):191-6.
170. Schwabe LD, Thomson RB, Jr., Flint KK, Koontz FP. *Evaluation of BACTEC 9240 blood culture system by using high-volume aerobic resin media.* J Clin Microbiol. 1995; 33(9):2451-3.
171. Fuller DD, Davis TE. *Comparison of BACTEC plus Aerobic/F, Anaerobic/F, Peds Plus/F, and Lytic/F media with and without fastidious organism supplement to conventional methods for culture of sterile body fluids.* Diagn Microbiol Infect Dis. 1997; 29(4):219-25.
172. Flayhart D, Borek AP, Wakefield T, Dick J, Carroll KC. *Comparison of BACTEC PLUS blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics.* J Clin Microbiol. 2007; 45(3):816-21.
173. Mirrett S, Hanson KE, Reller LB. *Controlled clinical comparison of VersaTREK and BacT/ALERT blood culture systems.* J Clin Microbiol. 2007; 45(2):299-302.
-

174. Forrest GN, Mankes K, Jabra-Rizk MA, Weekes E, Johnson JK, Lincalis DP, et al. *Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization-based identification of Candida albicans and its impact on mortality and antifungal therapy costs*. J Clin Microbiol. 2006; 44(9):3381-3.
175. Wellinghausen N, Wirths B, Essig A, Wassill L. *Evaluation of the Hyplex BloodScreen Multiplex PCR-Enzyme-linked immunosorbent assay system for direct identification of gram-positive cocci and gram-negative bacilli from positive blood cultures*. J Clin Microbiol. 2004; 42(7):3147-52.
176. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, Mero S, Savolainen L, Vaara M, et al. *Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study*. Lancet. 2010; 375(9710):224-30.
177. Muhl H, Kochem AJ, Disque C, Sakka SG. *Activity and DNA contamination of commercial polymerase chain reaction reagents for the universal 16S rDNA real-time polymerase chain reaction detection of bacterial pathogens in blood*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010; 66(1):41-9.
178. Casalta JP, Gouriet F, Roux V, Thuny F, Habib G, Raoult D. *Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnostic of infectious endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28(6):569-73.
179. Molina JM, Córdoba J, Ramírez P, Gobernado M. *Detección automática de bacterias y hongos en sangre*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Suppl 9:75-80.
180. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. *The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis*. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(1):235-51.
181. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Method for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved standard M7- A5 and International supplement M100 - S10. 2006. 2006.
182. Bou Ricardo, Perpiñán J, Ramos P, Peris M, Aguilar A y Garcés R. *Incidencia e impacto de las bacteriemias durante los dos primeros años de apertura de un nuevo hospital*. Med Clin (Barc). 2002; 120(6):213-5.

-
183. Chizuka A, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Hamaki T, et al. *Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant. 2005; 35(6):577-82.
184. Gutiérrez F. Importancia de la edad avanzada en las infecciones: mitos y realidades. . *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25(10):609-11.
185. Schneider EL. *Infectious diseases in the elderly.* Ann Intern Med. 1983; 98(3):395-400.
186. Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. *Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases.* J Am Geriatr Soc. 1992; 40(10):996-1000.
187. Payeras A, García-Gasalla M, Garu M, Juan i Roca M, Pareja A, Cifuentes C, Homa F, Gallegos C, Bassa A. *Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(10):612-8.
188. 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 (Baltimore). 2007; 86(3):138-44.
189. Sonnenblick M, Carmon M, Rudenski B, Friedlander Y, Van Dijk JM. *Septicemia in the elderly: incidence, etiology and prognostic factors.* Isr J Med Sci. 1990; 26(4):195-9.
190. Javaloyas M, Jarné J, García D, Gudiol F. *Bacteriemia en pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias.* Med Clin (Barc). 2001; 116(18):692-3.
191. Ramos JM, Masía M, Elia M, Gutiérrez F, Royo G, Bonilla F, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of occult bacteremia in an adult emergency department in Spain: influence of blood culture results on changes in initial diagnosis and empiric antibiotic treatment.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004; 23(12):881-7.
192. Villamil I, Rodríguez L, Villacián M.J, Van den Eynde A, García-Zabarte M. A. *Bacteriemia en pacientes dados de alta en el Servicio de Urgencias.* Emergencias. 2005; 17:62-6.
193. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. *Adult patients with occult bacteremia discharged from the emergency department: epidemiological and clinical characteristics.* Clin Infect Dis. 2001; 32(4):559-65.
-

194. Tudela P, Queralt C, Gimenez M, Carreres A, Tor J, Sopena N, et al. Detección de bacteriemia en los pacientes dados de alta en urgencias: estudio de 61 episodios. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111(6):201-4.
195. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. *Ann Intern Med*. 2005; 142(1):20-7.
196. Ramakrishnan K, Scheid DC. *Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults*. *Am Fam Physician*. 2005; 71(5):933-42.
197. Jerassy Z, Yinnon AM, Mazouz-Cohen S, Benenson S, Schlesinger Y, Rudensky B, et al. *Prospective hospital-wide studies of 505 patients with nosocomial bacteraemia in 1997 and 2002*. *J Hosp Infect*. 2006; 62(2):230-6.
198. Cisterna R, Cabezas V, Gómez E, Busto C, Atutxa I, Ezpeleta C. Bacteriemia de origen comunitario. *Rev Esp Quimioter*. 2001; 14(4):369-82.
199. Cobo Martínez F, Manchado Manas P. Bacteriemia nosocomial: epidemiología y situación actual de resistencias a antimicrobianos. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(3):108-12.
200. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, et al. *Listeria monocytogenes infection in Israel and review of cases worldwide*. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(3):305-10.
201. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. *Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales*. *Med Intensiva*. 2010; 34(4):256-67.
202. Forgy RCS IC, Eykyn SJ, Bradley RD. *Serious infection in the intensive therapy unit: a 15-year study of bacteraemia*. *Q J Med*. 1986; 60(232):773-9.
203. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States*. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9):1103-10.
204. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. *Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients*. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30 Suppl 1:S51-9.
205. Feld R. *Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32 Suppl 1:S30-3.

-
206. Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, de la Bellacasa JP, Martínez JA, et al. *Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000*. Ann Hematol. 2005; 84(1):40-6.
207. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. *The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004*. Isr Med Assoc J. 2007; 9(6):424-9.
208. Ramphal R. *Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens*. Clin Infect Dis. 2004; 39 Suppl 1:S25-31.
209. Ezpeleta Baquedano C. *Bacteriemia primaria*. Rev Clin Esp. 1997; 197 Suppl 5:45-9.
210. Wiest R, García-Tsao G. *Bacterial translocation (BT) in cirrhosis*. Hepatology. 2005; 41(3):422-33.
211. Bou R, Perpignan J, Ramos P, Peris M, Aguilar A, Garces R. *Incidencia e impacto de las bacteriemias durante los dos primeros años de apertura de un nuevo hospital*. Med Clin (Barc). 2003; 120(6):213-5.
212. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. *Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection*. J Infect. 2005; 50(4):296-305.
213. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. *Bacteremia complicating Gram-negative Urinary Tract Infections: population-Based Study*. J Infect. 2010; 60(4):278-85.
214. Peleg AY, MacLaren G, Hoy J. *Acute pyelonephritis: management steps that remain unresolved*. Clin Infect Dis. 2007; 45(9):1249; author reply 50.
215. Lau SM, Peng MY, Chang FY. *Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection*. J Microbiol Immunol Infect. 2004; 37(3):185-91.
216. Bryan CS, Reynolds KL. *Community-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome*. J Urol. 1984; 132(3):490-3.
217. Bryan CS, Reynolds KL. *Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome*. J Urol. 1984; 132(3):494-8.
-

218. Pigrau Serrallach C. *Infecciones urinarias*. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén, editores. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Médica Panamericana. 2006:1229-40.
219. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Wout JW, Becker MJ, Groeneveld GH, Jansen CL, et al. *Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection*. Clin Infect Dis. 2010; 50(11):e69-72.
220. Alos JI. *Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 Suppl 4:3-8.
221. Junquera S, Loza E, Baquero F. *Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de Escherichia coli en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(4):197-201.
222. Tena D, Gonzalez-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sainz de Baranda C, et al. *Evolución del patrón de sensibilidad de Escherichia coli en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha*. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(1):36-42.
223. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, Garcia-Rodríguez JA. *Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(1):4-9.
224. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. *Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11(3):199-203.
225. Ena J, Amador C, Martínez C, Ortiz de la Tabla V. *Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant Escherichia coli*. J Urol. 1995; 153(1):117-20.
226. Brown PD, Freeman A, Foxman B. *Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic Escherichia coli isolates in Michigan*. Clin Infect Dis. 2002; 34(8):1061-6.

227. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. *Antimicrobial resistance in community and nosocomial Escherichia coli urinary tract isolates, London 2005-2006*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2008; 7:13.
228. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia coli a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Med Clin (Barc). 2008; 130(13):481-6.
229. Matsumoto T, Muratani T. *Newer carbapenems for urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents. 2004; 24 Suppl 1:S35-8.
230. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Perez MJ, Rincon C, Muñoz P. *A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal*. Clin Infect Dis. 2007; 44(6):820-6.
231. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. *The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies*. Mayo Clin Proc. 2006; 81(9):1159-71.
232. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cissal M, et al. *Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital*. J Hosp Infect. 2007; 67(1):22-9.
233. García-Rodríguez J, de Pablos M, Gutiérrez A. El microbiólogo y la infección asociada a catéter. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(2):53-62.
234. León C, Ariza J. *Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22(2):92-101.
235. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. *Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999; 20(6):396-401.
236. Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al. *Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(3 Pt 1):1027-30.
-

237. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med. 2001; 29(7):1303-10.
238. Pazos Añón R, Fernández Rodríguez R, Tinajas A, Nanin C, Bustillo M, Paz I, et al. *Estudio de sensibilidad de las bacteriemias de un hospital secundario*. An Med Interna. 2004; 21(10):483-7.
239. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. *Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003*. Crit Care Med. 2007; 35(5):1244-50.
240. Brun-Buisson C. *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive Care Med. 2000; 26 Suppl 1:S64-74.
241. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. *Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland*. Crit Care Med. 2003; 31(9):2332-8.
242. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)*. Crit Care. 2004; 8(4):R251-60.
243. Cisneros-Herreros JM, Sanchez-Gonzalez M, Prados-Blanco MT, Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martin E, Soto-Espinosa de los Monteros B, et al. *Hemocultivos en el servicio de urgencias*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(3):135-9.
244. Calbo E, Valdés E, Ochoa de Echaguen A, Fleites A, Molinos L, Xercavins M, et al. *Bacteraemic pneumococcal pneumonia in COPD patients: better outcomes than expected*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28(8):971-6.
245. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. *The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections*. Swiss Med Wkly. 2008; 138(35-36):512-9.
246. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, 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(7):529-35.

247. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, Jr., 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(3):329-37.
248. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. *Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock*. Chest. 2009; 136(5):1237-48.
249. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. *Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department*. Crit Care Med. 2010; 38(4):1045-53.
250. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. *Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection*. Arch Intern Med. 2005; 165(3):308-13.
251. Rice LB. *The clinical consequences of antimicrobial resistance*. Curr Opin Microbiol. 2009; 12(5):476-81.
252. Kollef MH. *Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients*. Clin Infect Dis. 2000; 31 Suppl 4:S131-8.
253. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. *Bacteriemia por Escherichia coli: análisis epidemiológico y de la sensibilidad a los antibióticos en un hospital comarcal*. Med Clin (Barc). 2003; 120(4):125-7.
254. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. *Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002)*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 50(1):59-69.
255. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. *Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003*. J Clin Microbiol. 2005; 43(4):1829-35.
256. Johnson LB, Bhan A, Pawlak J, Manzor O, Saravolatz LD. *Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003; 24(6):431-5.
-

257. Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, EM DA. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains*. J Antimicrob Chemother. 2004; 53(3):474-9.
258. Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E, Fenoll A, Bouza E, Pallares R, et al. *Serotypes, Clones, and Mechanisms of Resistance of Erythromycin-Resistant Streptococcus pneumoniae Isolates Collected in Spain*. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(9):3240-6.
259. Artilés F, Horcajada I, Canas AM, Álamo I, Bordes A, González A, et al. *Aspectos epidemiológicos de la enfermedad neumocócica invasiva antes y después de la vacuna neumocócica conjugada en Gran Canaria*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(1):14-21.
260. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006; 354(14):1455-63.
261. Cantón R MM, Baquero F. *Mecanismos de multirresistencia e importancia actual en microorganismos grampositivos y gramnegativos*. Enf Inf Microbiol Clin. 2006; 5(5):3-16.
262. Oteo J, Campos J, Lázaro E, Cuevas O, García-Cobos S, Pérez-Vázquez M, et al. *Increased amoxicillin-clavulanic acid resistance in Escherichia coli blood isolates, Spain*. Emerg Infect Dis. 2008; 14(8):1259-62.
263. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez L. y grupo de estudio de infección hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(2):77-82.
264. Ángel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. *Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006)*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(9):503-10.
265. Rodríguez-Baño J, Pascual A. *Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6(5):671-83.
266. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. *Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection*

involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? Clin Infect Dis. 2007; 45(9):1171-8.

267. Gudiol C, Calatayud L, García-Vidal C, Lora-Tamayo J, Císnal M, Duarte R, et al. *Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome.* J Antimicrob Chemother. 2010; 65(2):333-41.

268. Gómez L, Garau J, Estrada C, Márquez M, Dalmau D, Xercavins M, et al. *Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli.* Cancer. 2003; 97(2):419-24.

269. Bassa A, García-Gasalla M, Losada IA, Payeras A, Pareja A, Garau M, et al. *Bacteriemia por anaerobios estrictos: estudio de 68 pacientes.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(3) 144-49.

270. Ruiz-Giardín JM, Noguera Asensio A. *Bacteriemias por anaerobios: características clínico epidemiológicas de las bacteriemias por anaerobios en dos periodos con una diferencia de 10 años.* An Med Interna. 2004; 21(9):425-32.

271. Robert R, Deraignac A, Le Moal G, Ragot S, Grollier G. *Prognostic factors and impact of antibiotherapy in 117 cases of anaerobic bacteraemia.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27(8):671-8.

272. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Wagener MW, Harrell L, et al. *Antimicrobial resistance and clinical outcome of Bacteroides bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial.* Clin Infect Dis. 2000; 30(6):870-6.

273. Ruiz-Giardín JM, del Rey Román MC, Serrano López M, García Melcóm G, González Ruano P, Isasia Muñoz T. *Utilidad de los medios de crecimiento para anaerobios en las bacteriemias de origen extrahospitalario.* An Med Interna. 2003; 20(4):179-82.

274. Iwata K, Takahashi M. *Is anaerobic blood culture necessary? If so, who needs it?* Am J Med Sci. 2008; 336(1):58-63.

275. Regules JA, Carlson MD, Wolf SE, Murray CK. *Analysis of anaerobic blood cultures in burned patients.* Burns. 2007; 33(5):561-4.

276. Ruiz-Giardín JM, Del rey Román MC, Serrano López M, Issia Muñoz T. *Rentabilidad de los medios de hemocultivos para anaerobios en Urgencias*. Emergencias. 2006; 18:82-6.
277. Doern GV, Scott DR, Rashad AL, Kim KS. *Evaluation of a direct blood culture disk diffusion antimicrobial susceptibility test*. Antimicrob Agents Chemother. 1981; 20(5):696-8.
278. Edelmann A, Pietzcker T, Wellinghausen N. *Comparison of direct disk diffusion and standard microtitre broth dilution susceptibility testing of blood culture isolates*. J Med Microbiol. 2007; 56(Pt 2):202-7.
279. Bruins MJ, Bloembergen P, Ruijs GJ, Wolfhagen MJ. *Identification and susceptibility testing of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa by direct inoculation from positive BACTEC blood culture bottles into Vitek 2*. J Clin Microbiol. 2004; 42(1):7-11.
280. de Cueto M, Ceballos E, Martínez L, Perea EJ, Pascual A. *Use of positive blood cultures for direct identification and susceptibility testing with the vitek 2 system*. J Clin Microbiol. 2004; 42(8):3734-8.
281. Navon-Venezia S, Leavitt A, Ben-Ami R, Aharoni Y, Schwaber MJ, Schwartz D, et al. *Evaluation of an accelerated protocol for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli from positive blood cultures*. J Clin Microbiol. 2005; 43(1):439-41.
282. Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. *The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia*. J Clin Pathol. 1997; 50(12):1010-2.
283. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V, Kauma H, Kauppila J, Kujala P, et al. *Blood culture Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection*. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25(4):329-33.
284. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV. *Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management*. J Clin Microbiol. 2003; 41(1):495-7.
285. Rintala E, Kairisto V, Eerola E, Nikoskelainen J, Lehtonen OP. *Antimicrobial therapy of septicemic patients in intensive care units before and after blood culture reporting*. Scand J Infect Dis. 1991; 23(3):341-6.

286. Bouza E, Sousa D, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, Fron C, Lechuz JG. *Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results*. Clin Infect Dis. 2004; 39(8):1161-9.

X. ANEXO

ANEXO I

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Nº de caso: Fecha y hora de notificación de la bacteriemia:

Datos demográficos

Nombre: Apellidos

Nº de historia: Edad Sexo: Hombre Mujer

Ingreso: No (Telf.)..... Traslado a otro centro Sí: (fecha y servicio):.....

Enfermedades de base: No Sí: Diabetes EPOC VIH Drogadicción
 Inmunodeficiencia Neutropenia Neoplasia hematológica Hepatopatía
 Neo órgano sólido Otros y especificar neoplasias

Riesgo de base: 1. No fatal 2. Última. fatal (muerte 5 años) 3. Rápid. Fatal en (2 meses)
Índice de Charlson:

FACTORES DE RIESGO EXTRÍNECOS

- Catéter IV central (tipo/nº días)
- Catéter periférico
- Sonda vesical (tipo / nº días)
- Ventilación mecánica (duración)
- Inmunodepresión: 1. Quimioterapia 2. Radioterapia 3. Corticoides
- Sonda nasogástrica Nutrición parenteral Traqueostomía Sedación
- Endoscopia u otro procedimiento invasivo (Tipo / Fecha)
- Uso previo de antibióticos
- Ingreso previo (año previo)
- Cirugía previa (mes previo: Tipo y fecha)
- Drenaje y otros

DATOS MICROBIOLÓGICOS

Nº registro.....
 Fecha de extracción (hora)..... Servicio de extracción
 Fecha de BACTEC
 Fecha de aislamiento
 Nº de toma extraída
 Tiempo mínimo de detección (tipo de vial y tiempo)
 Tomas positivas
 Tipo de viales positivos: AE / Ana / Ambos
 Microorganismo/s aislados.....

DATOS CLÍNICOS: 1. Bacteriemia significativa 2. Pseudobacteriemia

Cuadro clínico: No SRIS SRIS Sepsis grave Shock séptico
 Fiebre (temperatura): Sí (T^a) No No registrada
 Focalidad clínica: Sí (especificar) NO

Analítica: Nº de leucocitos: Neutrófilos (%)
 Leucocitosis (> 12000): 1. Sí 2. No Leucopenia (< 4000): 1. Sí 2. No Sin analítica

Puerta de entrada:

1. Desconocida: Microbiología negativa No estudios microbiológicos Estudios microbiológicos inadecuados
2. Documentada

Origen de la bacteriemia: Catéter Urinario Abdominal Piel y tejidos blandos Respiratorio Otros

ADQUISICIÓN DE LA BACTERIEMIA

1. Comunitaria
2. Nosocomial
3. Relacionado con asistencia: Residencias/Cuidados medios Mani/disp. Invasivo Ingreso < 3 meses Otros:

TRATAMIENTO EMPÍRICO

Antibiótico adecuado 1. Si (especificar)

- 2. No:** No antibiótico
 Resistencia antimicrobiana

Modificación del antibiótico

2. No
1. Sí: Inicio de tratamiento antibiótico
 Cubren empíricamente tras tinción Gram
 Cambio por resistencia antibiograma directo
 Cambio por resistencia tras Informe
 Otros:

Antibiograma:

Resistencias según difusión con discos (resistencias solo BGN y CR):

Coinciden discos vs CMI 1. Si 2. No (Discrepancias)

Confirmación de discrepancias:

EVOLUCIÓN

1. Curación (fecha de alta)
2. Muerte relacionada (fecha)
3. Muerte no relacionada (fecha)

Complicaciones:

Breve historia y Comentarios: