Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

BACTERIEMIAS Y FUNGEMIAS: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ADECUACIÓN TERAPÉUTICA SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Tesis Doctoral presentada por

TATIANA MATA FORTE

2020

Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

BACTERIEMIAS Y FUNGEMIAS: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ADECUACIÓN TERAPÉUTICA SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Tesis Doctoral presentada por

TATIANA MATA FORTE

Directores:
Dr. Carlos Gutiérrez Ortega
Dra. Miriam Estébanez Muñoz
Tutor:
Dr. José Ramón Toral Revuelta

Alcalá de Henares 2020

A mi hija Carmen,

que me acompañó en este largo camino,

enseñándome día a día,

el amor más puro, tierno y sincero

"Pero el ser, en verdad, un gran médico es el amor invariable al que sufre y la generosidad en la prestación de la ciencia, que han de brotar en cada minuto sin esfuerzo, naturalmente, como el agua del manantial…

…con la idea clavada en el corazón de que trabajamos con instrumentos imperfectos y con medios de utilidad insegura, pero con la conciencia cierta de que hasta donde no puede llegar el saber, llega siempre el amor"

Gregorio Marañón

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Carlos Gutiérrez Ortega, por su gran ayuda en el análisis estadístico y por su apoyo en cada fase de este proyecto de investigación.

A la doctora Miriam Estébanez Muñoz, por su entusiasmo, entrega, dedicación y gran apoyo como directora en este trabajo, y como amiga en cada proyecto de mi carrera.

Al coronel Jose Ramón Toral Revuelta, por ofrecerme la oportunidad de aprender de su conocimiento, templanza y dedicación.

Al doctor Germán Ramírez Olivencia, mi tutor, por apoyarme y enseñarme. Gran parte de la clínica que soy hoy se lo debo a él.

Al comandante Javier Membrillo de Novales por sus sabios consejos.

Al servicio de Microbiología y en especial a la Doctora Maria Francisca Ramos Ferriol, Doctora Paloma Sánchez Santana y a Juan Luis García Yonte por su estrecha colaboración a lo largo del proyecto.

A la doctora Montserrat Rodríguez Aguirregabiria, por animarme y ayudarme a comenzar este proyecto.

A Sara Virginia González Iglesias, por su ayuda en las dificultades idiomáticas de este trabajo y escucharme en los momentos difíciles de este.

A mis suegros, Miguel y Pilar, por su cariño y apoyo a lo largo de estos años de sacrificio.

A mis sobrinos, Alejandro y Adrián, por sus dibujos y risas que me alegraron y me hicieron sonreír en los momentos más duros de este trabajo. Espero veros llegar bien lejos pequeños.

A mis padres, Antonio y Mati, por apoyarme en cada decisión de mi vida y ser la luz guía de mi camino.

A mi marido, Miguel, por todo el tiempo que dedicó en ayudarme en este trabajo, desde su matriculación, diseño, recogida de datos, análisis estadístico y otras tantas tareas innumerables. Por su apoyo y comprensión a lo largo de estos años, ayudándome a coronar las cimas de todos mis proyectos. Espero ser el mismo apoyo para ti y que juntos cumplamos muchos sueños.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen XXXVI
Abstract XL
Introducción 1
Definición 3
Clasificación 3
Epidemiología 5
Epidemiología de las bacteriemias 5
Epidemiología de la bacteriemia nosocomial 8
Epidemiología de las fungemias 10
Factores de riesgo 13
Factores de riesgo relacionados con la adquisición de bacteriemias 13
Factores de riesgo relacionados con la adquisición de fungemias 18
Etiología 20
Bacteriemias 20
Bacteriemias multirresistentes 24
Fungemias 32
Fungemias multirresistentes 34
Patogenia 39
Sepsis: Origen y estandarización de los criterios diagnósticos 45
Presentación clínica 49
Métodos diagnósticos 50
Los hemocultivos 51
Métodos diagnósticos moleculares 54
Biomarcadores 58
Escalas pronósticas 63
Aproximación Terapéutica 70
Paquete de medidas iniciales 71
Manejo hemodinámico 72
Tratamiento inmunomodulador 73

Otros tratamientos 75
Tratamiento antimicrobiano 76
Los programas de optimización de uso de antimicrobianos 79
Justificación 83
Hipótesis y objetivos 87
Hipótesis 89
Objetivos 89
Objetivo principal 89
Objetivos secundarios 89
Material y método 91
Diseño del estudio 93
Población a estudio 93
Muestreo 93
Criterios de inclusión 93
Criterios de exclusión 93
Tamaño muestral 94
Aspectos éticos y legales 94
Variables del estudio 94
Variables demográficas y datos de ingreso 94
Factores intrínsecos del paciente 95
Factores riesgo extrínsecos al paciente 98
Variables analíticas, clínicas y escalas pronósticas 99
Microbiología 100
Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico recibido 101
Evolución de las bacteriemias 102
Material 102
Método 103
Características sociodemográficas 104
Determinaciones clínicas 104
Características antropométricas 104
Determinaciones relacionadas con cuidado sanitario 105

Determinaciones microbiológicas 105
Determinaciones de laboratorio 105
Determinaciones de tratamiento 105
Estudio microbiológico 105
Determinación de la sensibilidad y agentes antimicrobianos 106
Análisis estadístico 107
Estadística descriptiva 107
Estadística analítica 107
Resultados 111
Epidemiología de las bacteriemias 113
Epidemiología de las bacteriemias por grupo de edad 118
Bacteriemias comunitarias 121
Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios 123
Bacteriemias nosocomiales 125
Prevalencia de desnutrición proteica en pacientes con bacteriemias y fungemias 127
Etiología 129
Etiología de las bacteriemias en función del lugar de adquisición 133
Etiología de las bacteriemias en función del origen 134
Etiología de las bacteriemias en función del servicio de hospitalización 136
Etiología de las bacteriemias en función de grupos de edad 138
Factores relacionados con microorganismos multirresistentes 139
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas 140
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de grupos de edad 141
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función del lugar de adquisición 142
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de los valores de albúmina 144
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de la etiología 145
Biomarcadores 147
Aproximación terapéutica 148
Adecuación del tratamiento empírico 148
Adecuación del tratamiento antibiótico dirigido 153
Mortalidad 156

Mortalidad a las 48 horas 161
Mortalidad a los 30 días 163
Discusión 169
Epidemiología de las bacteriemias 171
Aspectos microbiológicos 177
Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas 184
Biomarcadores 187
Tratamiento 190
Mortalidad 192
Limitaciones 197
Aplicaciones prácticas 198
Conclusiones 199
Referencias bibliográficas 205
Anexos 247
ANEXO 1. Fórmula de estimación del filtrado glomerular MDRD-4 249
ANEXO 2. Escala Katz 249

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido relacionado con la edad. .. 14
Tabla 2. Factores relacionados con el aumento de resistencia antimicrobiana 25
Tabla 3. Mecanismos de acción y resistencia antibiótica 26
Tabla 4. Clasificación de Amber de las β-lactamasas. 28
Tabla 5. Principales resistencias en España..... 30
Tabla 6. Clasificación de los hongos. 33
Tabla 7. Patrones de sensibilidad de las distintas especies fúngicas productoras de fungemia. 37
Tabla 8. Criterios diagnósticos de SRIS. 46
Tabla 9. Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico. 48
Tabla 10. Valores de corte de procalcitonina y su correlación con infección. 59
Tabla 11. Resumen de las cualidades de los diferentes test moleculares comercializados. 61
Tabla 12. Diferencias entre los diferentes métodos diagnósticos de sepsis. 62
Tabla 13. Escala quickSOFA (qSOFA)..... 63
Tabla 14. Escala SOFA 65
Tabla 15. Puntuación escala APACHE. 67
Tabla 16. Correlación de puntuación en la escala de APACHE y mortalidad 68
Tabla 17. Índice de bacteriemia de Pitt. 70
Tabla 18. Paquete de medidas iniciales. 71
Tabla 19. Bacteriemias y fungemias aisladas en los distintos servicios..... 114
Tabla 20. Origen de las bacteriemias en función del lugar de adquisición. 116
Tabla 21. Factores intrínsecos y extrínsecos por grupo de edad. 119
Tabla 22. Bacteriemias por grupo de edad y origen. 121
Tabla 23. Análisis de las bacteriemias comunitarias por grupos de edad. 122
Tabla 24. Análisis de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios por grupos de edad. 124
Tabla 25. Análisis de las bacteriemias nosocomiales por grupos de edad. 126

Tabla 26. Relación de los valores de albúmina con la edad, comorbilidades, factores predisponentes y origen. 128
Tabla 27. Patrón de sensibilidad en función del lugar de adquisición..... 134
Tabla 28. Etiología de las bacteriemias en función del origen. 135
Tabla 29. Microorganismos más frecuentes en función del origen. 135
Tabla 30. Patrón de sensibilidad en función del origen..... 136
Tabla 31. Microorganismos y patrón de sensibilidad en función del servicio de ingreso. 137
Tabla 32. Patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales en función del servicio de ingreso..... 138
Tabla 33. Etiología de las bacteriemias en función del grupo de edad..... 139
Tabla 34. Resistencia presentada por grupos de edad. 139
Tabla 35. Cuarto paso de la regresión logística de factores de riesgo relacionados con microorganismos multirresistentes. 140
Tabla 36. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de grupos de edad.... 141
Tabla 37. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función del lugar de adquisición. 142
Tabla 38. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias comunitarias. 143
Tabla 39. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios..... 143
Tabla 40. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias nosocomiales. 144
Tabla 41. Presentación clínica de las bacteriemias en función de los valores de albúmina. 145
Tabla 42. Etiología de las bacteriemias complicadas. 146
Tabla 43. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de la resistencia presentada. 146
Tabla 44. Biomarcadores en función del origen de las bacteriemias. 148
Tabla 45. Adecuación del tratamiento empírico según factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes..... 149

Tabla 46. Adecuación del tratamiento empírico según la respuesta inflamatoria y escalas pronósticas. 150
Tabla 47. Adecuación del tratamiento empírico según lugar de adquisición, origen de la bacteriemia y etiología..... 151
Tabla 48. Sexto paso de la regresión logística de factores de riesgo de tratamiento empírico inadecuado. 152
Tabla 49. Adecuación del tratamiento dirigido según factores intrínsecos y extrínsecos. 153
Tabla 50. Adecuación del tratamiento dirigido según la respuesta inflamatoria y escalas pronósticas. 154
Tabla 51. Adecuación del tratamiento dirigido según el lugar de adquisición, origen y etiología. 155
Tabla 52. Mortalidad en función de comorbilidad y factores predisponentes..... 158
Tabla 53. Mortalidad en función de la repuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores..... 159
Tabla 54. Mortalidad en función del lugar de adquisición y origen de la bacteriemia. 160
Tabla 55. Mortalidad según la etiología. 161
Tabla 56. Mortalidad a las 48 horas en función de la respuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores. 162
Tabla 57. Mortalidad a las 48 horas en función del lugar de adquisición y origen. 163
Tabla 58. Mortalidad a las 48 horas en función de la etiología. 163
Tabla 59. Mortalidad a los 30 días en función de los factores intrínsecos y extrínsecos. . 164
Tabla 60. Mortalidad a los 30 días en función de la respuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores. 165
Tabla 61. Mortalidad a los 30 días en función del lugar de adquisición y origen de la bacteriemia..... 166
Tabla 62. Mortalidad a los 30 días en función de la etiología. 167
Tabla 63. Sexto paso de la regresión logística de factores de riesgo relacionados con la mortalidad a los 30 días. 168

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Distribución de las infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos frente al resto de áreas de hospitalización. 10
Figura 2. Formación de biofilm. 16
Figura 3. Probabilidad de desarrollar una bacteriemia nosocomial en la unidad de cuidados intensivos en relación con tiempo de estancia. 18
Figura 4. Principales mecanismo de resistencia. 27
Figura 5. Respuesta del organismo en sepsis. 41
Figura 6. Fallo orgánico en sepsis y disfunción del endotelio vascular y mitocondria. 43
Figura 7. Correlación de los valores de corte de PCT con cociente neutrófilo-linfocito según el estado de infección. 62
Figura 8. Criterios clínicos para identificar pacientes con sepsis y shock séptico. 66
Figura 9. Mecanismos de acción de fármacos antifúngicos. 78
Figura 10. Procedimiento utilizado para la recogida y tratamiento de la información 109
Figura 11. Hemocultivos incluidos y excluidos de nuestro estudio. 113
Figura 12. Análisis de las bacteriemias por tiempo y número de ingresos. 115
Figura 13. Lugar de adquisición de la bacteriemia. 116
Figura 14. Bacteriemias en función lugar de adquisición y trimestre. 117
Figura 15. Bacteriemias en función de su origen. 118
Figura 16. Bacteriemias por grupo de edad y lugar de adquisición. 120
Figura 17. Etiología de las bacteriemias y fungemias en función del grupo microbiológico. 129
Figura 18. Microorganismos multirresistentes, extensamente resistentes y panresistentes**.** 129
Figura 19. Microorganismos multirresistentes. 130
Figura 20. Etiología de las bacteriemias y fungemias. 132
Figura 21. Etiología de las bacteriemias en función del lugar de adquisición. 133
Figura 22. Valores de procalcitonina en función de la etiología. 147
Figura 23. Curva Kaplan-Meier de supervivencia en función de la edad. 157

Figura 24. Localización de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios. España EPINE, 1990-2017. 172
Figura 25. Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y carbapenemes en infecciones asociadas a cuidados sanitarios. 182
Figura 26. Bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenemes en infecciones asociadas a cuidados sanitarios. 183
Figura 27. Prevalencia de uso de antimicrobianos. 185

ABREVIATURAS

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

ANOVA: *ANalysis Of Variance*

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

APS: *Acute Physiologic Score*

ARN: Ácido ribonucleico

ATB: Antibioterapia

ATP: Adenosín trifosfato

AVD: Actividades de la vida diaria

BGN: Bacilo *Gram negativo*

CCI: *Comorbility Charlson Index*

CCr: Aclaramiento de creatinina

CDC: *Centers for Disease of Control and Prevention*

CDS: *Chronic Disease Score*

CGP: Cocos *Gram Positivos*

CI: Cardiopatía isquémica

CID: Coagulación intravascular diseminada

CMI: Concentración mínima inhibitoria

Cr: Creatinina

CVC: Catéter venoso central

CVP: Catéter vascular periférico

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

dl: Decilitro

EAS: Enfermedad autoinmune sistémica

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ECMM: *European Conferation of Medical Mycology*

EEG: Electroencefalograma

EICH: Enfermedad de injerto contra el huésped

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ENVIN-UCI: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en la UCI

EPIC: *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERV: *Enterococcus spp. resistentes a la vancomicina*

ESGAP: *ESCMID Study Group for Antimicrobial stewarshiP*

ESGBIS: *ESCMID Study Group for Bloodstream Infections and Sepsis*

ETT: Ecocardiograma transtorácico

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGe: Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m^2)

FQ: Fluoroquinolonas

FiO2: Fracción inspirada de oxígeno

FISH: *Fluorescence In Situ Hybridization*

FMO: Fracaso multiorgánico

FR: Frecuencia respiratoria

GISA: *S. aureus* con sensibilidad disminuida a glucopéptidos

GH: Hormona del crecimiento

h: Hora

HC: Hemocultivos

HCDGU: Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión pulmonar

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

IDSA: Infectious Disease Society of America

IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IL: Interleuquinas

IMC: Índice de masa corporal

INR: International Normalized Ratio

IRAs: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

IRN: Índice de riesgo nutricional

Kg: Kilogramo

L: Litro

LBP: Proteína de lipopolisacáridos

MDR: Microorganismo multirresitente

mg: Miligramo

min: Minuto

ml: Mililitro

mmol: Milimol

NET: Trampas extracelulares de neutrófilos

NK: Natural Killer

NLR: *Neutrophil limphocyte ratios*

NNSI: Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomial Nacional

NTP: Nutrición parenteral

NYHA: *New York Heart Association*

OASIS*: In vitrO prospective research on Antimicrobial Susceptibility of Invasive pathogenS*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PaCO2: Presión arterial de dióxido de carbono

PaO2: Presión arterial de oxígeno

PARs: Receptor de la proteasa activada

PATH Alliance: *Prospective Antifungal Therapy Alliance*

PBPs: Proteínas fijadoras de penicilinas

PBS: Pitt Bacteraemia Score

PCT: Procalcitonina

PCR: Proteína C reactiva

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

PIDS: *Pediatric Infectious Disease Society*

PMN: Polimorfonucleares

PROA: Programas de optimización de uso de antimicrobianos

PRODIM: Programas de optimización de pruebas de diagnóstico microbiológico

PVC: Presión venosa central

RAISIN: *Réseau d ’alerte d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales*

RC: Resistencia a carbapenemes

RC3G: Resistencia a cefalosporinas de tercera generación

RIQ: Rango intercuartílico

RM-proADM: Región medial de proadrenomodulina

RP: Razón de prevalencia

SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina

SASM: *S. aureus* sensible a la meticilina

SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*

SCNRM: *Staphylococcus coagulasa negativo* resistente a la meticilina

SCOPE: *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

Seg: Segundo

SEIMC: Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica

SEMR: *S. epidermidis* meticilina resistente

SHEA: *Society for Healthcare Epidemiology of America*

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SOFA: *Sequential Organ Failure Assesment*

SNC: Sistema nervioso central

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SV: Sondaje vesical

ScvO2: Saturación venosa central

SvO2: Saturación venosa mixta

Tª: Temperatura

T_3: Triyodotironina

T_4: Tiroxina

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: Tensión arterial media

TAS: Tensión arterial sistólica

TLR: Receptores tipo Toll

TNF: Factor de necrosis tumoral

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada

UCI: Unidades de cuidados intensivos

UFC: Unidades formadoras de colonias

UPP: Úlcera por presión

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VRSA: *S. aureus* resistente a vancomicina

Resumen

Introducción. Existen escasos estudios que comparen la epidemiología, la etiología, las características clínicas, así como la adecuación terapéutica entre los pacientes adultos, adultos mayores y ancianos en las bacteriemias.

Pacientes y método. Estudio retrospectivo observacional realizado en Hospital Gómez Ulla entre febrero de 2.016 y febrero 2.017. Fueron incluidos todos los pacientes >14 años que ingresaron (>24 horas de hospitalización) con clínica compatible de bacteriemia, fungemia y con hemocultivo microbiológicamente significativo. Se dividió a los pacientes en 3 grupos en función de la edad: adultos (<65 años), adultos mayores (65-84 años) y ancianos (≥ 85 años). Se analizó datos epidemiológicos, etiológicos, clínicos, así como la mortalidad. Se compararon los grupos usando el test chi-cuadrado o el test de varianza (ANOVA). La supervivencia fue analizada por el método de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox.

Resultados. Se incluyeron 425 bacteriemias y 6 fungemias. La incidencia fue de 34,4 por 1.000 ingresos. El 19,5% eran adultos (<65 años), el 51,5% adultos mayores (65-84 años) y el 29% ancianos (≥85 años). El 44% de los adultos habían recibido tratamiento antibiótico previo, el 33% de los adultos mayores tenían una enfermedad onco-hematológica y el 39% de los ancianos tenían una demencia. Tanto en los adultos como en los adultos mayores las bacteriemias nosocomiales fueron las más frecuentes (50% y 51%, respectivamente), mientras que las bacteriemias comunitarias lo fueron en los ancianos (37%). Las bacteriemias asociadas a catéter fueron el origen más frecuente en los adultos (31%) y las bacteriemias secundarias a infección urinaria en los pacientes adultos mayores y ancianos (31 y 33%, respectivamente). Las bacterias Gram positivas fueron la etiología más prevalente en los adultos (65%) y ancianos (59%), mientras que en el caso de los adultos mayores las bacterias Gram positivas y Gram negativas fueron aisladas en un porcentaje similar (47% vs 42%). Se aisló un porcentaje significativamente mayor de microorganismos multirresistentes entre los pacientes más añosos (p=0,023). Hubo un porcentaje similar de sepsis y shock séptico en todos los grupos de edad (p= 0,533). Respecto al tratamiento, los ancianos recibieron un porcentaje significativamente superior de tratamientos empíricos inadecuados (38%, p=0,044). Fallecieron el 21% de los pacientes, en su mayoría ancianos (42%).

Conclusión. Hubo un porcentaje significativamente superior de microorganismos multirresistentes, tratamientos empíricos inadecuados y mortalidad entre los pacientes ancianos.

Abstract

Introduction. There are few studies comparing epidemiology, etiology, clinical characteristics, as well as therapeutic adequacy among adult, older adults and elderly patients in bacteremia.

Patients and Methods. Retrospective observational study conducted at Gómez Ulla Hospital between February 2016 and February 2017. All patients >14 years old who were admitted (> 24 hours of hospitalization) with compatible clinic bacteremia, fungemia and with microbiologically significant blood culture were included. Patients were divided into 3 groups according to age range: adults (<65 years), older adults (65-84 years) and elderly (≥ 85 years). Epidemiological, etiological and clinical data were analyzed, as well as mortality. The groups were compared using the chi-square test or the variance test (ANOVA). Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method and the Cox regression model.

Results. Four hundred and twenty-five types of bacteremia were included and six fungemia. The incidence was 34.4 per 1,000 admissions. Of whom 19.5% were adults (<65 years), 51.5% older adults (65-84 years) and 29% elderly (≥85 years). Forty-four percent of adults had received prior antibiotic treatment, 33% of older adults had an onco-hematological disease and 39% of the elderly had dementia. In both adults and older adults, nosocomial bacteremia was the most frequent (50% and 51%, respectively), while community-acquired bacteremia was in the elderly (37%). Catheter-associated bacteremia was the most frequent origin in adults (31%) and bacteremia secondary to urinary infection in older adults and elderly patients (31 and 33%, respectively). *Gram-positive* bacteria were the most prevalent etiology in adults (65%) and the elderly (59%), while in the case of older adults *Gram-positive* and *Gram-negative* bacteria were isolated in a similar percentage (47% vs 42 %). A significantly higher percentage of multi-resistant microorganisms were isolated among the oldest patients ($p = 0.023$). There was a similar percentage of sepsis and septic shock in all age groups ($p = 0.533$). Regarding treatment, the elderly received a significantly higher percentage of inadequate empirical treatments (38%, $p = 0.044$). Twenty-one percent of the patients died, mostly elderly (42%).

Conclusions. There was a significantly higher percentage of multi-resistant microorganisms, inadequate empirical treatments and mortality among elderly patients.

Introducción

Definición

Se define bacteriemia como la presencia de bacterias en sangre[1]. Etimológicamente proviene de las raíces griegas bakteria *(βακτήρ*) bastón, vara, por la apariencia de estos organismos unicelulares y hema (*-αιμία),* sangre. Fue acuñado por primera vez en 1.872 por el médico francés Edme Félix Vulpian (1.826-1.887) [2] . El término de fungemia se utiliza para definir la presencia de hongos en la sangre, generalmente levaduras del género *Candida spp*[1,3,]. Para su detección en el laboratorio se emplea una metodología diagnóstica similar, empleando para el aislamiento de bacterias o hongos los hemocultivos[3].

Tanto la bacteriemia como la fungemia representa una complicación grave de una infección bacteriana o fúngica, la cual se produce cuando los microrganismos invaden el torrente sanguíneo y se multiplican a un ritmo que supera la capacidad de respuesta del sistema inmunológico del organismo para eliminarlos. La invasión puede producirse tras la superación de los mecanismos de defensa local tisulares, penetrando en el torrente sanguíneo a través de capilares o vasos linfáticos, diseminándose de este modo la enfermedad, o bien, la bacteriemia puede ser la manifestación de infecciones de origen intravascular, como en el caso de las endocarditis, infección de catéteres intravenosos o arteriales[1].

La presencia de estos microorganismos en sangre no siempre entraña la manifestación clínica de un cuadro de sepsis. El riesgo de desarrollar sepsis depende fundamentalmente de dos factores: la virulencia del microorganismo, y de los factores de riesgo intrínsecos del paciente.

Clasificación

Las bacteriemias y fungemias son clasificadas en función del lugar de adquisición en nosocomiales, asociadas a cuidados sanitarios y comunitarias. Las bacteriemias nosocomiales, son definidas como aquellas bacteriemias y fungemias con primer hemocultivo positivo tras 48 horas de ingreso ó 24 horas después del alta hospitalaria. Se define como bacteriemia o fungemia asociada a cuidados sanitarios, aquella con el primer hemocultivo positivo en sus primeras 48 horas de ingreso en pacientes que hayan presentado un ingreso previo de 2 o más días en los últimos 90 días o bien, en pacientes residentes en la comunidad pero que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo

cuidados médicos domiciliarios, vivir en un centro sociosanitario, residencia geriátrica o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día. Por último, se definirán como bacteriemias comunitarias, aquellos hemocultivos positivos de pacientes que no cumplen ninguno de los criterios anteriores[4]. La importancia de esta clasificación radica en las diferencias existentes del nicho ecológico, existiendo una mayor predisposición a la adquisición de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes en aquellas bacteriemias y fungemias de origen nosocomial o asociadas a cuidados sanitarios debido a la elevada presión selectiva a antibióticos a los que son sometidos a los microorganismos en los centros sanitarios. Por otro lado, el uso frecuente de dispositivos en el entorno hospitalario y en otros centros de cuidados intermedios, ocasiona mayor número de infecciones por estos dispositivos[5,6,7].

Atendiendo al origen, se dividen en primarias o de origen desconocido y secundarias, cuando se desarrollan desde un foco infeccioso localizado y documentado microbiológicamente, aislándose el mismo microorganismo en los hemocultivos[8]. La bacteriemia y fungemia relacionada con el catéter se clasificó tradicionalmente como primaria[9]; sin embargo, esto ha cambiado en la actualidad y son definidas como de origen secundario. Se denomina bacteriemia relacionada con el catéter a aquella bacteriemia que exista signos claros de infección local como el enrojecimiento o la supuración en el punto de inserción del catéter, o bien pueda demostrarse mediante un cultivo semicuantitativo o cuantitativo, aislándose el mismo patógeno en el segmento distal del catéter y en el hemocultivo extraído por venopunción periférica[8].

Por otro lado, las pseudobacteriemias, son aquellos hemocultivos positivos que no reflejan una bacteriemia verdadera y que son considerados como hemocultivos contaminados, por la manipulación en el laboratorio o en el momento de la extracción de la muestra sanguínea[10].

En función del patrón clínico, las bacteriemias pueden ser transitorias, intermitentes y persistentes. Las bacteriemias transitorias son las más frecuentes. Suelen producirse tras la manipulación de tejidos infectados o colonizados, o al inicio de ciertas infecciones bacterianas localizadas como es en el caso de la neumonía o de infecciones del tracto urinario. Las bacteriemias intermitentes consisten en el aislamiento recurrente del mismo microorganismo en los hemocultivos. Es característico de infecciones localizadas en espacios cerrados no

drenados, como es en el caso de abscesos abdominales o de otras infecciones locales como, una neumonía grave u osteomielitis[1]. Por último, las bacteriemias persistentes o también denominadas continuas son generadas por infecciones intravasculares, como es en el caso de la endocarditis, la tromboflebitis supurada, los aneurismas micóticos o la originada en un catéter vascular infectado. También puede suceder en fases precoces de algunas infecciones bacterianas, como es en el caso de la fiebre tifoidea o la brucelosis[11,10].

Por último, se utiliza el término de bacteriemia de brecha para referirse al crecimiento de un microorganismo en los hemocultivos, a pesar de que el paciente esté recibiendo un tratamiento antibiótico adecuado y se hayan obtenido los hemocultivos de control negativos[1]. Puede ser debido a concentraciones inadecuadas del tratamiento antimicrobiano[12], por la persistencia del foco de infección, por la selección de microorganismos multirresistentes durante el tratamiento e incluso con tratamiento combinado[13], o por deterioro de las defensas del huésped. Este concepto debe de ser diferenciado del de bacteriemia recurrente, en la que el microorganismo se aísla de nuevo en los hemocultivos, tras haber obtenido la curación aparente, obteniéndose nuevamente el aislamiento del microorganismo en un momento en donde el paciente ya no recibe tratamiento antibiótico[14,15].

Epidemiología

Epidemiología de las bacteriemias

La bacteriemia es un importante problema de salud, la cual ocasiona importantes costes así como una elevada mortalidad[16]. Pese a los grandes avances en la ciencia médica en el pasado siglo, su importancia es creciente, describiéndose incidencias de 140-160/100.000 habitantes-año en países europeos y estadounidenses[17].

El primer estudio epidemiológico fue realizado por *Filice et al.*[18] durante los años 1.974 y 1.976 en la ciudad estadounidense de Charleston, en Carolina del Sur. En él, fueron identificados 291 casos de bacteriemia, describiendo una incidencia de 80/100.000 habitantes-año. Las bacteriemias comunitarias, fueron la mayoría de estas. Se han realizados otros estudios en el territorio estadounidense, como el realizado entre 2.003 a 2.005 por *Usland et al.*[19]en el municipio estadounidense de Olmsted, Minnesota. En él, se aislaron un total de 650 bacteriemias, lo que supuso una incidencia de 189/ 100.000 habitantes-año. No fueron clasificadas las bacteriemias en función de su lugar de adquisición. *Goto et al.*[20], a partir de los

estudios epidemiológicos realizados en el territorio estadounidense calculó la incidencia global de bacteriemia en Estados Unidos, obteniendo una incidencia media de 174-204/100.000 habitantes-año. La mortalidad sería del 13,5%, con un índice de mortalidad de 23-25/ 100.000 habitantes-año. Según estos datos, las bacteriemias son la séptima causa de muerte por infección en EE.UU[16].

A nivel del continente europeo, los investigadores *Sjoberg-Fredlund et al.*[21], fueron los primeros en realizar un estudio epidemiológico. El trabajo fue realizado en la ciudad de Örebo, Suecia durante los años 1.980-1.986. Se identificaron 4.057 hemocultivos positivos, lo que supuso una incidencia de bacteriemia de 215/100.000 habitantes-año. Es importante resaltar que, en el estudio los no residentes de la ciudad fueron incluidos, por lo que la verdadera incidencia de bacteriemia de la región sería indudablemente menor a la reportada.

Madsen et al.[22], publicaron la incidencia de bacteriemia en la región de Jutlandia Septentrional de Dinamarca durante los años 1.981 y 1.994. Durante el periodo de tiempo del estudio fueron diagnosticados 7.198 episodios de bacteriemia. Se obtuvo una incidencia de 106/100.000 habitantes-año. Se observó un incremento de la incidencia de 76/100.000 habitantes en 1.981 a 153/100.000 habitantes en 1.999. *Sogaard et al.*[23] publicaron la incidencia de bacteriemia en la misma región entre los años de 1.992 a 2.006. Durante el periodo de tiempo de la investigación se identificaron un total de 11.703 casos de bacteriemia, lo que supuso una incidencia de 153/100.000 habitantes-año, una incidencia similar a la reportada en el estudio anterior. Al igual que en el estudio de *Madsen et al.*[22], se observó un aumento de la incidencia de 114/ 100.000 habitantes en 1.992 a 166/100.000 habitantes en 2.006[20]. La mortalidad por bacteriemia a los 30 días fue del 20,6%[23], con un índice de mortalidad 19/100.000 habitantes-año. Estos datos sitúan a las bacteriemias como la séptima causa de muerte en Dinamarca en 2.006[20]. Si analizamos las bacteriemias en función del lugar de adquisición, el mayor número de estas fueron de origen comunitario con un 51% del total de la muestra seguidas de las de origen nosocomial con un 39% y, por último, las asociadas a cuidados sanitarios con un 17% del total. Pese a que las de origen comunitario fueron las mayoritarias, se observó un aumento de incidencia de las bacteriemias nosocomiales durante el periodo del estudio.

Skogkerg et al.[24], publicaron los datos del programa nacional de vigilancia epidemiológica de bacteriemias en Finlandia de dos periodos diferentes de tiempo de 1.995 a 2.002 y

de 2.004 a 2.007. Entre los dos periodos de tiempo, se observó un aumento de la incidencia de bacteriemia de 125/100.000 habitantes a 159/100.000 habitantes. Fallecieron 1.100 pacientes por bacteriemia al año, obteniéndose un índice de mortalidad a los 30 días del diagnóstico de 22/100.000 habitantes-año[25]. Estos datos sitúan a las bacteriemias como la séptima causa de muerte en Finlandia[20].

Wilson et al.[26], publicaron las bacteriemias que fueron diagnosticadas en Inglaterra durante el año 2.008. En este estudio participaron el 95% de los laboratorios del área de salud. Durante el año del estudio se identificaron un total de 97.195 hemocultivos positivos, lo que supuso una incidencia de bacteriemia de 189/ 100.000 habitantes- año. El estudio no describió la mortalidad asociada a los episodios de bacteriemia y tampoco clasificó a estas en función de su lugar de adquisición. Así, *Goto et al.*[20] en su estudio, empleando las tasas de mortalidad del 13-20% descritas en otros estudios epidemiológicos realizados en otros países europeos, estimó que al año en Inglaterra se producirían 12.000 a 19.000 muertes por bacteriemia. Estos datos describían a las bacteriemias como un importante problema de salud, posicionándolas como la quinta causa de muerte en el país por etiología infecciosa.

A nivel europeo, no existe un estudio epidemiológico multicéntrico que incluya a distintos países. *Goto et al.*[20], estimaron tras analizar los datos de los estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca, Finlandia e Inglaterra, una incidencia global de 166 a 189 /100.000 habitantes-año de bacteriemia en Europa, lo que supondría un total de 1,2 a 1,4 millones de episodios de bacteriemia al año y una mortalidad de 158.000 a 276.000 muertes al año.

Douglas et al.[27] publicaron todos las bacteriemias clínicamente significativas en el Royal Darwin Hospital de Australia. Durante los 12 meses del estudio, 257 bacteriemias fueron diagnosticadas, lo que representa una incidencia de 257/100.000 habitantes-año. No se reportó la mortalidad, ni la prevalencia en función del lugar de adquisición.

En Canadá, han sido publicados tres estudios epidemiológicos. El primer estudio publicado fue realizado en el área de Victoria entre los años 1.998 y 2.005[28]. En él, se excluyó los hemocultivos en donde se aisló un *Staphylococcus coagulasa positivo*, siendo interpretados como pseudobacteriemias o hemocultivos contaminados, obteniéndose una incidencia de 69/100.000 habitantes-año. El segundo estudio fue realizado en la ciudad de Calgary, entre los años 2.000 y 2.004[29]. En él, se analizaron únicamente las bacteriemias comunitarias, describiendo una incidencia de 81,6/100.000 habitantes-año. Posteriormente en la misma ciudad

de Calgary, se realizó un nuevo estudio epidemiológico, en el cual se analizaron todas la bacteriemias incluyendo las nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios, demostrando que la incidencia de las bacteriemias comunitarias descrita en el estudio previo, solo mostraba el 72% de todas las bacteriemias diagnosticadas en este área de salud[30]. Las bacteriemias nosocomiales, fueron las segundas en frecuencia con un 21%, seguidas por las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, con una prevalencia del 7%. *Goto et al.*[20] en su estudio, estimaron que unas 40.000 a 49.000 bacteriemias serían diagnosticadas al año en Canadá, lo que supondría una incidencia de 113-141/100.000 habitantes-año, con una mortalidad del 18%[30], y un índice de mortalidad de 20-25/100.000 habitantes-año, situando a las bacteriemias como la sexta causa de muerte por enfermedades infecciosas en Canadá[20].

Epidemiología de la bacteriemia nosocomial

La infección nosocomial es un importante problema de salud pública que ocasiona ingresos hospitalarios prolongados, importantes costes sanitarios y una elevada mortalidad. Se calcula que alrededor de un 5 a un 10% de los pacientes ingresados presentarán una infección nosocomial[31]. Debido a esto, se han puesto en marcha en los últimos años programas de vigilancia epidemiológica en distintos países, con el fin de acercarnos a la incidencia real de bacteriemia nosocomial y crear programas para prevenir la adquisición de estas.

En el territorio estadounidense, se puso en marcha el programa *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemological Importance* (SCOPE), en el cual participaron 49 hospitales a lo largo de su geografía. *Wenzel et al.*[32], publicaron los resultados obtenidos de este estudio entre 1.995 y 2.002. Se detectaron un total de 24.179 bacteriemias nosocomiales, que corresponde a una incidencia de 6/1.000 ingresos-año o de 0,8/1.000 ingresos-día. Si extendemos estos datos al resto de la geografía estadounidense, se calcula que 227.000 bacteriemias nosocomiales son diagnosticadas anualmente en EE.UU, lo que supondría unas 34.000 a 68.000 muertes al año, por bacteriemia nosocomial en el territorio estadounidense[20].

En Europa, concretamente en Francia se puso en marcha un programa de vigilancia de bacteriemia nosocomial incluido en el programa *Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales* (RAISIN). *Bussy Malgrange et al.* [33] publicaron los

resultados obtenidos de este programa durante los años 2.002 a 2.004. Se obtuvo una incidencia de bacteriemia nosocomial de 0,45/1.000 ingresos-día, lo que corresponde a 45.000 bacteriemias nosocomiales al año y 5.500 muertes al año.

En Reino Unido, también se ha puesto en marcha un programa de vigilancia epidemiológica el *Nosocomial Infection National Surveillance Service*. Entre 1.997 y 2.002, se recogieron todas las bacteriemias nosocomiales de 102 hospitales de la red de salud de Inglaterra con más de 3 millones de hospitalizaciones al año. Durante este periodo de tiempo fueron diagnosticadas 10.871 episodios de bacteriemia nosocomial, con una incidencia de 3,5/1.000 ingresos-año y 0,6/1.000 ingresos- día[34]. Extrapolando estos datos al resto del territorio de Reino Unido, se calcula que, alrededor de 39.000 episodios de bacteriemia nosocomial son diagnosticados anualmente en Reino Unido, falleciendo entre 4.700 a 12.500 pacientes al año por bacteriemia nosocomial[20].

En el sur de Finlandia entre los años 1.999 y 2.000[35], se llevó a cabo un proyecto de vigilancia de bacteriemia nosocomial, obteniendo una incidencia de 2,7/1.000 ingresos-año y de 0,8/1.000 ingresos-día. Extrapolando los datos al resto de la población, se calcula que 3.500 bacteriemias nosocomiales son diagnosticadas al año en Finlandia, ocasionando unas 560 muertes al año[20].

Recientemente en España, la *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas* realizó un estudio de cohortes prospectivo entre los años 2.006 a 2.007[36]. Durante los 5 meses del estudio fueron diagnosticados 476 episodios de bacteriemia nosocomial, con una incidencia de 8,4/1.000 ingresos-año y 1,3/1.000 ingresos-día. Aplicando esta incidencia al resto del territorio nacional, se estima que 40.000 bacteriemias nosocomiales son diagnosticados al año en España, ocasionando unas 9.700-11.000 muertes al año, con una tasa de mortalidad del 24-27%[20, 37].

Aunque la unidad de cuidados intensivos (UCI) representa menos del 10% del total de las camas en la mayoría de los hospitales [97], la incidencia de infección nosocomial en estas áreas es mucho mayor comparado con el resto de áreas de hospitalización, asociando su ingreso un riesgo de adquisición de infección nosocomial hasta tres veces superior que el resto de los servicios hospitalarios convencionales[38]. Se calcula que el 20-30% de las infecciones nosocomiales diagnosticadas en un hospital son diagnosticadas en UCI[94,98].

Según datos publicados del *Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales Nacional* (NNSI) norteamericano, el estudio *European Prevalence of Infection in Intensive Care* europeo (EPIC II) y *del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en la UCI español* (ENVIN-UCI), las bacteriemias representan del 15-25% de las infecciones nosocomiales en UCI [39,40, 40],ver figura 1, con una incidencia que oscila en función del estudio de 27 y 68/ 1.000 ingresos -año[41,42,43]. El 70% de las bacteriemias nosocomiales son bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares[44], que según datos del estudio nacional *ENVIN-UCI* son la tercera infección nosocomial en frecuencia[45].

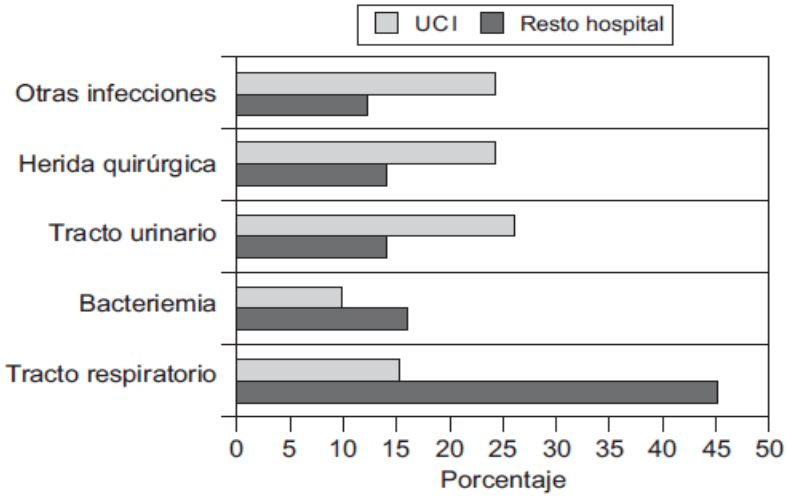


Figura 1. Distribución de las infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos frente al resto de áreas de hospitalización.

Fuente: Sabatier C, Peredo R, Vall J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336-345. doi:10.1016/j.medin.2008.08.001[8].

Epidemiología de las fungemias

La fungemia representa la forma más común de infección fúngica invasiva[46,47]. Desde 1.990 se ha producido un aumento del número de casos de sepsis ocasionados por hongos[48,49], especialmente en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes hospitalizados con graves enfermedades subyacentes, representando actualmente las infecciones fúngicas un grave problema de salud pública, con un elevado índice de mortalidad (25-60%), ingresos prolongados e importantes costes sanitarios [50].

Candida spp. constituye la principal etiología de infección fúngica invasiva[51,52,53,54,55,56].Por ello, emplearemos de forma indistinta en nuestro ensayo el término de fungemia y de candidemia.

Se ha descrito una incidencia de candidemia de 3-8,6/100.000 habitantes -año[57,58], la cual se ha multiplicado por cinco veces en los últimos diez años. Algunos de los estudios que demuestran este aumento de incidencia son los estudios estadounidenses realizados entre los años 1.995-2.002[59] y 2.000-2.005[60], con un aumento de la incidencia de 6-8/100.000 habitantes-año a 26/100.000 habitantes-año, respectivamente.

A nivel del continente europeo, en los países nórdicos de Noruega, Finlandia y Suecia se ha reportado una incidencias de 3/100.000 habitantes -año [61,62,63,64]. En cambio en Dinamarca, se ha descrito una incidencia mayor de 11/100.000 habitantes-año[65]. Esta mayor incidencia se ha relacionado con la inclusión en este estudio de pacientes trasplantados hematológicos y de órganos sólidos, los cuales presentan mayores incidencias de candidemia con respecto al resto de la población general. Entre 2.004 a 2.011, se han publicado otros tres estudios epidemiológicos en Dinamarca, en los que se ha descrito un incremento en la incidencia de fungemias de 7,7 /100.000 habitantes-año en 2.004 a 10,1/100.000 habitantes-año en el último estudio publicado en 2.011[66,67,53]. A nivel del territorio nacional se realizó un estudio epidemiológico entre mayo 2.010 y abril 2.011, en el cual participaron 29 hospitales pertenecientes al sistema nacional de salud. Durante el periodo del estudio se diagnosticaron 773 candidemias, con una incidencia de 8,1/100.000 habitantes-año y 0,89/1.000 ingresos-día, una incidencia similar a la reportada en otros estudios europeos[68].

Existen muy pocos estudios realizados en América del Sur. En el estudio realizado en Brasil por *Colombo et al.*[69], describieron una incidencia de 2,49/1.000 ingresos-día, una incidencia 2 a 15 veces superior a la descrita en otros estudios estadounidenses y europeos, con cifras de 0,28 a 0,96/1.000 ingresos-día[70] y 0,20 a 0,38/1.000 ingresos-día[71] respectivamente. En 2.011 se publicó el estudio *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*[72], un estudio multicéntrico en donde participaron 79 centros sanitarios: 16 centros de países asiáticos y del pacífico, 25 centros europeos, 10 centros de Sudamérica y 28 centros de Norteamérica. Se observó importantes diferencias en la prevalencia de candidemia en función de las áreas geográficas, presentando la mayor prevalencia de candidemia el continente sudame-

ricano (56,5%), seguido del continente europeo (44,4%) y en último lugar el continente norteamericano (39,6%). Estas variaciones geográficas en la prevalencia de las fungemias probablemente reflejen diferencias demográficas o del manejo de los pacientes.

Algunos estudios han situado a *Candida spp*. entre la cuarta y sexta etiología más común de infección nosocomial con una incidencia de 0,2 a 2,4 casos/1.000 ingresos-día[69,73].En el estudio *EPIC II*[47], *Candida spp*. fue la segunda etiología más frecuente de las infecciones en las UCI. En el programa *National Healthcare Safety Network*[74], fue la tercera etiología en frecuencia, dentro las infecciones del torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central en las UCI.

Sin embargo, debido a que el diagnóstico de candidemia continúa siendo un reto tanto para clínicos como para microbiólogos, se desconoce cuál es la verdadera incidencia de candidemia, ya que, se calcula que la mitad de los casos de infecciones invasivas por *Candida spp.* quedan sin diagnosticar a través de los hemocultivos[75].

Las candidemias asocian una elevada mortalidad, con una tasa de mortalidad que varía en función del estudio de 15 a 44% en el caso de adultos y de 10 a 15% para neonatos[62, 76,77,78, 50], asociando un coste sanitario por cada episodio de candidemia de aproximadamente unos 40.000$[79,80,81]. Se han descrito tasas de mortalidad temprana del 13% y de mortalidad tardía del 30%[68].

Entre los factores que se han relacionado con mayor mortalidad destaca, la gravedad de la enfermedad subyacente[68,82] (como son el shock séptico, la neumonía, el fallo renal agudo, los tumores sólidos y la enfermedad pulmonar crónica, entre otros), el retraso en el inicio del tratamiento fúngico adecuado, y el control de la fuente de infección[83,84]. Otros factores que se han asociado son, los rangos de edad extremos, así como, el ingreso en los servicios médicos de medicina interna y cuidados intensivos[85]. Por otro lado, se han descrito diferencias significativas en el índice de supervivencia en función de la especie de *Candida spp.* aislada, obteniendo el mayor índice de supervivencia para *C. parapsilosis* (70%), seguido de *C. albicans, C. glabrata* (62%)[55], siendo las especies de *C. tropicalis* (56%) *y C. krusei* (54%)[42], las de menor índice de supervivencia. Estos hallazgos se han relacionado con la virulencia de la especie[75] y las características del paciente, ya que los pacientes infectados por especies de *C. krusei* y *C. tropicalis* suelen presentar una mayor gravedad[85]. Sin embargo, en los últimos años fruto del mayor conocimiento y conciencia de la enfermedad

fúngica entre la comunidad médica, así como de los factores de riesgo asociados a la adquisición de candidemia y la mejora de las técnicas moleculares diagnósticas, se ha conseguido en los últimos años, disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad fúngica.

Factores de riesgo

Factores de riesgo relacionados con la adquisición de bacteriemias

Las condiciones que predisponen a un individuo a presentar una bacteriemia dependen de las características intrínsecas del paciente entre las cuales se incluyen, la edad, la predisposición genética, la situación basal, la disrupción de la piel y mucosas, las comorbilidades y su relación con la asistencia sanitaria[86].

En los últimos años debido al aumento de la esperanza de vida en la última mitad del siglo XX y en especial en los países desarrollados, ha ganado interés la geriatría entre la comunidad científica, realizándose multitud de estudios acerca de las enfermedades infecciosas en el paciente geriátrico[87,88]. Algunos de los estudios publicados reflejan una mayor susceptibilidad del paciente anciano a la infección, con una prevalencia de hasta tres veces superior de neumonía adquirida en la comunidad o de hasta veinte veces superior en el caso de la infección del tracto urinario respecto a la población de menos de 65 años[89,90,91]. En relación con las infecciones nosocomiales se han descrito hallazgos similares[92,93]. En el estudio *National Nosocomial Infections Survey*[94], el 54% de infecciones nosocomiales diagnosticadas fueron en pacientes de 65 años o mayores. Del mismo modo, en un estudio realizado en Turquía[95], el 48% de las infecciones nosocomiales fueron en pacientes mayores de 65 años. En el caso de las bacteriemias, se han publicado algunos estudios donde se describe que más del 50% de estas suceden en personas mayores de 65 años[25, 96].

Se han relacionado algunos factores con la predisposición a tener enfermedades infecciosas en la población geriátrica como son la inmunosenescencia, las alteraciones anatómicas y fisiológicas relacionadas con el envejecimiento, la malnutrición, el deterioro cognitivo y el grado de dependencia, así como las comorbilidades y otros factores como son la institucionalización en residencias geriátricas o en hospitales de cuidados intermedios, mayores tasas de hospitalización, la presencia de dispositivos y la exposición a procedimientos diagnósticos y terapéuticos[97,98,99,87,100].

Con el término de inmunosenescencia se describe el deterioro del sistema inmune que se produce con el envejecimiento, la cual afecta tanto a la respuesta inmune innata como a la adquirida, resumidas en la tabla 1. Existen gran número de estudios al respecto, muchos de ellos con resultados contradictorios, existiendo escasos datos en la actualidad en donde se logre establecer una correlación entre el riego de infección y la inmunosenescencia[101].

Tabla 1. *Alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido relacionado con la edad.*

	Modificaciones ocasionadas por la edad
Inmunidad Innata	
Granulocitos (Polimorfonucleares PMN)	Neutrofilia durante la infección aguda; posiblemente se produzca un deterioro de la función de la fagocitosis, con disminución de la muerte celular.
Monocitos/macrófagos/citocinas	Posiblemente existe una alteración en la secreción de citoquinas.
Natural Killer (NK)	Algunas presentan un deterioro en su función y respuesta a estimulación de citocinas, que es compensado numéricamente.
Inmunidad Adquirida	
Linfocitos T	Disminuye la proliferación de las células T, disminuyendo la respuesta Th1, y aumentando la respuesta Th2.
Linfocitos B	Disminuye la producción de anticuerpos específicos (respuesta 1ª y 2º), aumentando la producción de autoanticuerpos.

** Th1: Linfocitos T helper 1. Th2: Linfocitos T helper 2. PMN: Polimorfonucleares. NK. Natural Killer.

La desnutrición representa la principal causa de disfunción del sistema inmune a nivel mundial[102]. Mientras que en los países en vías de desarrollo afecta principalmente a los niños, en los países industrializados el problema de la desnutrición afecta fundamentalmente a la población geriátrica. Hasta el 60% de los pacientes mayores de 65 años institucionalizados en hospitales de cuidados intermedios presentan desnutrición[103,104,105]. En algunos estudios se ha descrito una mayor incidencia de infección en pacientes desnutridos[106,107,108] , pero no se ha podido establecer una relación concluyente entre desnutrición e infección[109,110,111,108]. Esto quizás se deba al diseño del estudio y a las variables empleadas para su medición como son el peso, la albúmina y en muy pocas ocasiones el índice de masa corporal (IMC). Por otro lado, estas variables suelen medirse de forma aislada en el tiempo, no detectándose problemas futuros de desnutrición en los pacientes, lo que puede contribuir a su infradiagnóstico[107]. *Harkness et al.*[112], demostraron que la desnutrición definida por la pérdida de peso en

los últimos 30 días y la caquexia, era un factor de riesgo para neumonía en centros de cuidados intermedios, no llegando a establecer esta relación en centros de hospitalización de agudos. Sin embargo, *Schneider et al.*[107], lograron demostrar esta correlación con el empleo del Índice de Riesgo Nutricional (IRN), estableciendo la desnutrición como factor de riesgo para la infección nosocomial.

La situación basal del paciente se ha relacionado con el riesgo de adquisición de bacteriemia, aumentando dicho riesgo con el mayor grado de dependencia, la presencia de deterioro cognitivo, la disfagia frente a líquidos o a sólidos, la presencia de incontinencia urinaria y fecal, así como el encamamiento prolongado[113,114].

Las comorbilidades que se han relacionado con mayor frecuencia con el desarrollo de bacteriemia son: las enfermedades neurológicas, enfermedades respiratorias, las neoplasias hematológicas y sólidas, la diabetes, la insuficiencia renal crónica, la hepatopatía crónica, los síndromes asociados a inmunodeficiencia y otras condiciones que se asocian a la pérdida de la barrera cutánea, como los grandes quemados, heridas quirúrgicas y las úlceras por decúbito.

Atendiendo a los microorganismos, se ha descrito una asociación entre bacteriemia por bacterias *Gram negativas* y cirugía urogenital, biopsia prostática, colangiografía retrograda endoscópica y episodios de retención aguda de orina[115, 116,117]. La *P. aeruginosa* y el *Acinetobacter spp*., suelen presentarse como agentes etiológicos de bacteriemia en los pacientes ingresados en UCI o en aquellos pacientes que recibieron antibioterapia previa debido a su resistencia adquirida o intrínseca a ciertos grupos de antibióticos[118]. Por otro lado, *S.epidermidis* y otros *Staphylococcus coagulasa negativos* (*SCN)*, se han descrito como microorganismos etiológicos de bacteriemia en neonatos, pacientes inmunodeprimidos y en pacientes portadores de dispositivos, especialmente en aquellos con catéter venoso central (CVC)[119,120].

En relación con los factores de riesgo relacionados con la asistencia sanitaria, se ha descrito que la presencia de dispositivos en el momento de su ingreso o de dispositivos permanentes como es el caso de la sonda nasogástrica, la sonda de gastrostomía, la presencia de catéter venoso central o periférico, sonda vesical, el empleo de ventilación mecánica o de hemodiálisis, predispone al desarrollo de bacteriemia. Otros factores son la terapia inmunosupresora, terapia inhalada, el empleo de medicación sedante o de antibioterapia previa[121,122].

Además, existen ciertos procedimientos invasivos empleados para el diagnóstico o el tratamiento, como son, la realización de estudios endoscópicos, fibrobroncoscopias, el drenaje percutáneo o quirúrgico de infecciones intraabdominales o la toma de biopsias entre otros, que se asocian a mayor riesgo de bacteriemia[116,123].

Los catéteres vasculares periféricos (CVP) son los dispositivos médicos invasivos más frecuentemente empleados en los hospitales. En Estados Unidos, 330 millones de CVP son vendidos cada año[124]. Según el estudio *Scottish National Prevalence*[125] de Reino Unido, son empleados en 1 de cada 3 pacientes durante su ingreso. Tradicionalmente han sido considerados como factores de bajo riesgo para bacteriemia asociada a catéter, describiéndose en los estudios una incidencia de bacteriemia de 0,2-0,7 /1.000 ingresos-día[126], mucho menor a la descrita por la presencia CVC. El tiempo de exposición de un catéter es otro factor de riesgo relacionado con la adquisición de bacteriemia, aunque no se ha demostrado que la retirada de estos en periodos de tiempo establecidos reduzca dicho riesgo[127]. Por otro lado, la estabilización correcta del catéter es fundamental, ya que podría ocasionar micromovimientos en el vaso sanguíneo insertado que llevase a la migración de microorganismos de la microbiota cutánea a través del catéter, originando una bacterimia[128]. Por tanto, podemos resumir, que la inserción y el mantenimiento de los catéteres vasculares por personal no debidamente entrenado, se asocia con elevado riesgo de infección relacionada con catéter.

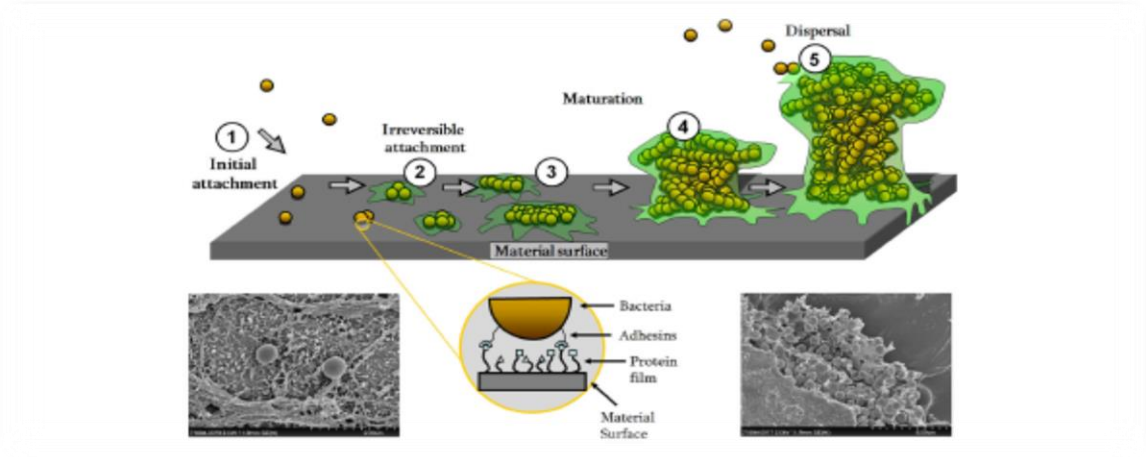


Figura 2. Formación de biofilm.

Fuente: Moriarty TF, Poulsson AHC, Rochford ETJ, and Richards RG. Bacterial adhesion and biomaterial surfaces. In: Ducheyne P, ed. *Comprehensive Biomaterials*. Elsevier; 2011:75–100. doi:10.1016/B978-0-08-055294-1.00007-6[129] .

En relación con la presentación clínica, se ha observado una correlación entre la gravedad de la enfermedad infecciosa y bacteriemia, siendo más probable el desarrollo de bacteriemia cuanta mayor gravedad clínica, describiéndose prevalencias de bacteriemia de 25 al 50% en pacientes con sepsis[7]. En un estudio multicéntrico donde se analizaron las bacteriemias nosocomiales, el 62,8% se manifestaron como sepsis, el 18,5% como sepsis grave y el 8,6% como shock séptico[41]. Esto se relaciona con su origen, ya que, las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior, foco abdominal y urinario, fueron las que presentaron una mayor gravedad clínica, con mayor incidencia de sepsis grave y shock séptico, mientras que las bacteriemias relacionadas con catéteres fueron las que presentaron una menor gravedad en su presentación clínica, con una menor incidencia de sepsis grave y shock séptico[41,43].

En el caso de la bacteriemia nosocomial, se ha demostrado que el riesgo de adquirir una bacteriemia aumenta de forma progresiva con el tiempo de estancia hospitalaria[41] .Así, en el estudio realizado por *Corona et al.*[130], se describieron índices del 39% de bacteriemia nosocomial en UCI tras la primera semana, del 75% después de 14 días y del 100% después de una estancia superior a 5 semanas, ver figura 3.

Por otro lado, el ingreso en la UCI se ha postulado también como un factor de riesgo independiente para la adquisición de bacteriemia nosocomial. En algunos estudios se han descrito prevalencias de bacteriemia nosocomial de 17-65% e incidencias de 24-41/1.000 ingresos-año[43], con un riesgo 7,4 veces superior de bacteriemia nosocomial que los pacientes admitidos en otras áreas hospitalización convencional[131]. Algunos de los factores que se han relacionado con la elevada incidencia de infección nosocomial en estas unidades son: la gravedad de las enfermedades que motivan el ingreso en UCI, el empleo de procedimientos terapéuticos o diagnósticos invasivos, el difícil cumplimiento de las técnicas de asepsia en muchos casos, como es el caso de lavado de manos, o el empleo de métodos de barrera, etc., así como la elevada prevalencia de microorganismos multirresistentes [8,41, 43].

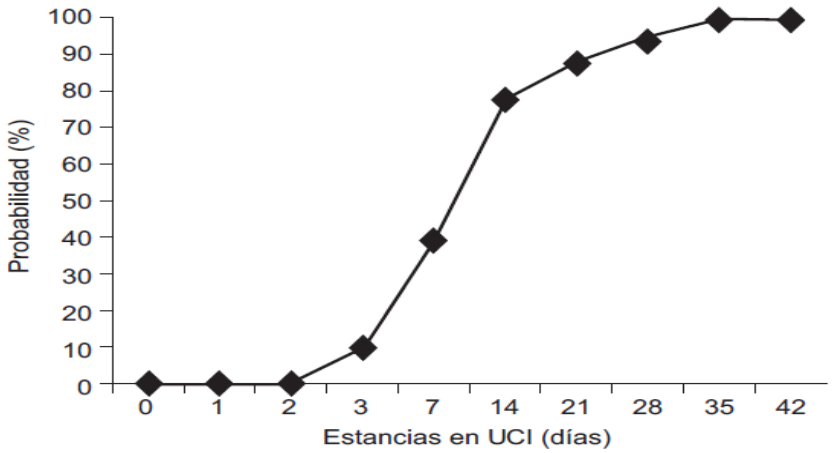


Figura 3. Probabilidad de desarrollar una bacteriemia nosocomial en la unidad de cuidados intensivos en relación con tiempo de estancia.

Fuente: Corona A,Wilson APR,Grassi MSM. Short-course monotherapy strategy for treating bacteremia in the critically ill. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:841–57[130] .

Factores de riesgo relacionados con la adquisición de fungemias

Las fungemias suelen presentarse con mayor frecuencia en pacientes con ciertas enfermedades subyacentes como son los pacientes diabéticos, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis aguda necrotizante o peritonitis, receptores de trasplante de órganos sólidos y en especial en el trasplante hepático, enfermedad oncológica y pacientes neutropénicos. También se ha asociado su presentación a la cirugía abdominal, especialmente en cirugías complicadas, o que incluye más de un acto quirúrgico; pacientes sometidos a hemodiálisis y en pacientes con infecciones fúngicas documentadas de localización diferente o con colonización previa. En un estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales de España e Italia[132], el 93% de los pacientes diagnosticados de candidemia presentaban una o más comorbilidades en el momento del diagnóstico. El 46% de los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente antes del desarrollo de la fungemia, el 30% tenían un tumor sólido, el 28,8% tenían una enfermedad cardiovascular, el 25,3% eran diabéticos, un 6,3% tenían una enfermedad hematooncológica, el 3,4% eran trasplantados de órganos sólidos y el 2% tenían una infección por VIH.

Otros factores de riesgo son los relacionados con la asistencia sanitaria, como son, la exposición a tratamiento antibiótico de amplio espectro o tratamiento antifúngico previo[133,134], el tratamiento inmunosupresor, la nutrición parenteral, la ventilación mecánica y la presencia de CVC, en especial de catéter tipo Hickman[135,136]. El ingreso prolongado en las unidades de cuidados intensivos[137], las unidades de neonatos, los servicios de oncología y hematología, también ha sido descrito como factor de riesgo independiente para candidemia, lo cual se ha relacionado con la gravedad de los pacientes ingresados en estas unidades, el uso frecuente de tratamientos antibióticos de amplio espectro, antifúngicos, así como de otros tratamientos inmunosupresores y la presencia de dispositivos. Se han descrito brotes de candidemia por transmisión horizontal, aislándose *Candida spp.* en uñas y manos del personal sanitario, transmitiéndose de esta forma a la piel del paciente así como a los CVC tras su manipulación[138,139].

Se ha descrito una gran variabilidad de la prevalencia de cada una de las especies de *Candida spp.* en función de la edad, comorbilidad, el empleo de tratamiento antifúngico previo, presencia de dispositivos y tratamiento quirúrgico o inmunosupresor. Así, *C. albicans* es la especie de *Candida spp.* más frecuentemente aislada. Se presenta con mayor incidencia en neonatos, pacientes jóvenes y en aquellos que han sido sometidos a un procedimiento quirúrgico previo, no incluyendo a trasplantados de órganos sólidos[51]. *C. glabrata*, suele presentarse en personas de mayor edad, en trasplantados de órganos sólidos y en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento antifúngico previo. En el estudio *PATH Alliance*, el 52% de los pacientes con candidemia por *C.glabrata* habían recibido tratamiento antifúngico previo[51]. *C. parapsilosis* produce colonización de la superficie mucocutánea y presenta capacidad para formar biofilm en dispositivos. Suele presentarse en individuos de menor edad, representando el 15,4% de los aislamientos microbiológicos en unidades de cuidados intensivos neonatales. Se han descritos brotes de infección nosocomial de esta especie por transferencia horizontal del personal de enfermería a neonatos prematuros, y contaminación de catéteres intravenosos [134]. El estudio *GISIA-3*[140], encontró una fuerte asociación entre el uso de nutrición parenteral y el aislamiento de *C. parapsilosis*, debido al crecimiento selectivo de esta especie de levadura en soluciones de alimentación ricas en glucosa. *C. parapsilosis* presenta además resistencia intrínseca a las equinocandinas. Algunos estudios han demostrado la correlación entre el uso de equinocandinas y el aislamiento de *C. parapsilosis*,

incluyendo infecciones por recaída, en pacientes que recibieron tratamiento con equinocandinas[141, 142, 143, 144, 145, 146, 147]. Esto sugiere que la combinación de catéteres venosos centrales y la presión selectiva, debido al frecuente empleo de equinocandinas, puede contribuir a la emergencia de esta especie[148]. Entre las comorbilidades, se presenta con mayor incidencia en trasplantados de órganos sólidos y cirugía reciente[144, 145]. *C. tropicalis*, es aislada en aquellos pacientes que sufren daño de la mucosa, bien por procedimientos quirúrgicos o bien por tratamiento quimioterápico[134].Por tanto, es especialmente frecuente su aislamiento en pacientes oncológicos y pacientes hematooncológicos, en especial en el caso de la leucemia y en receptores de células madre hematopoyéticas[51,55,]. No se han descrito brotes nosocomiales por esta especie[149]. En el caso de *C. krusei*, suele presentarse en pacientes jóvenes, neutropénicos, receptores de células madre hematopoyéticas y pacientes con enfermedades hematooncológicas. Se ha asociado a tratamiento antifúngico previo, así en el estudio *PATH Alliance*, hasta en un 79,6% de los pacientes con candidemia por esta especie habían recibido un tratamiento antifúngico previo[51].

Otras especies menos frecuentes de *Candida spp.* como *C. dublinensis*, afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos en programa de hemodiálisis, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o con enfermedades hematooncológicas[51]. *C. guilliermondii* es aislada principalmente en pacientes que han recibido tratamiento antifúngico previo o han sido intervenidos quirúrgicamente, incluyendo a los trasplantados de órganos sólidos. *C.lusitaniae* es más frecuente en pacientes oncológicos o quirúrgicos[51]. *C. auris* se trata de un microorganismo nosocomial emergente[150], que afecta principalmente a pacientes con ingresos hospitalarios prolongadas, inmunodeprimidos, pacientes con patología respiratoria, pacientes sometidos a cirugía reciente, especialmente en el caso de cirugía vascular. También se ha relacionado su aislamiento con la nutrición parenteral o haber recibido tratamiento antimicrobiano previo[151].

Etiología

Bacteriemias

La etiología de las bacteriemias ha cambiado drásticamente en las últimas décadas[80]. Entre 1.979 a 1.987, las bacterias *Gram negativas* representaban los agentes etiológicos más

prevalentes de los cuadros de sepsis. Sin embargo, desde entonces, las bacterias *Gram positivas* han aumentado su incidencia convirtiéndose en la actualidad, en los agentes etiológicos más frecuentes, especialmente en pacientes ingresados en UCI o en infecciones relacionadas con dispositivos[48]. Algunos de los estudios epidemiológicos que mostraron este cambio de etiología son, el estudio *NNSI*[152], realizado entre los años 1.986 y 2.003 en las unidades de cuidados intensivos. En este, se describió un importante aumento de la prevalencia de los *Gram positivos* como agentes etiológicos de bacteriemia del 4% al 31%. En cambio, la prevalencia de los *Gram negativos* se mantuvo estable (25-30%) durante el periodo del estudio. En otro estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, se describió una mayor prevalencia de *Gram positivos* como agentes etiológicos de bacteriemia (65%) que de *Gram negativos* (25%)[48].

Sin embargo, en los últimos años se ha observado un resurgimiento de las bacterias *Gram negativas* como agentes etiológicos[59,153,154], tanto en las bacteriemias de origen comunitario como en las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios[154]. Algunos de los estudios que describen este aumento de la prevalencia de las bacterias *Gram negativas* como agentes etiológicos de bacteriemia son el estudio *OASIS*[154], realizado en Italia y publicado en 2.013, en donde se describe una prevalencia de bacteriemia por *Gram negativos* del 47,5% frente a la prevalencia de bacteriemia por *Gram positivos* del 43,9%. De la mismo manera, en otro estudio estadounidense realizado entre 1.999 y 2.003[155], se describe este aumento en la prevalencia de los *Gram negativos* como microorganismo etiológicos de bacteriemia de 15,9% a 21,1%. Este cambio de etiología se ha relacionado con las mejoras realizadas en el cuidado de los dispositivos, el desarrollo de guías clínicas, la incorporación de programas de detección precoz de bacteriemia y de equipos multidisciplinares especializados en el manejo de la bacteriemia en la mayoría de los hospitales, el empleo adecuado de glucopéptidos y el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos activos frente a las bacterias *Gram positivas*. Otro de los factores que se ha relacionado con la emergencia de las bacterias *Gram negativas* como agentes etiológicos de bacteriemia, es el incremento de las resistencias frente a antimicrobianos en los últimos años[156].

Se han descrito además, diferencias en la etiología de las bacteriemias en función de la región geográfica, siendo las bacterias *Gram negativas,* la etiología más prevalente en áreas tropicales cercanas al ecuador o áreas templadas sometidas a cambios estacionales[157].

En el estudio *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*[158], se observó que la prevalencia de bacteriemias por bacterias *Gram negativas* era mayor en Europa (43%) y Sudamérica (44%) que en Norteamérica (35%). En un estudio brasileño[159], las bacterias *Gram negativas* fueron los agentes etiológicos más prevalentes de las bacteriemias nosocomiales, con una prevalencia del 58,5%. Estas variaciones geográficas se han intentado relacionar con factores climáticos y socioeconómicos. Se ha descrito un aumento del 40% de *Enterobacteriaceae* en los meses de verano[160] o un aumento de *Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter spp.* del 17% como agentes etiológicos de bacteriemia, lo cual se ha relacionado con el aumento de la temperatura externa de 10ºF (5,6ºC)[160].

Al mismo tiempo, se ha observado diferencias en la etiología en función del lugar de adquisición[154], siendo las bacterias *Gram negativas* la etiología más prevalente en el caso de las bacteriemias de origen comunitario (60%) [161]. Este hecho se ha relacionado con el origen de estas, representando las infecciones urinarias el origen más frecuente en las bacteriemias comunitarias (46-53%), seguidas de las infecciones respiratorias (12 a 27%) y las infecciones con foco abdominal (4 a 9%)[162]. Entre los microorganismos etiológicos más frecuentes de infección comunitaria se encuentran la *E. coli* (49%), el *S. pneumoniae* (9%) y el *S. aureus* (7%). El *S. pneumoniae* es aislado únicamente como agente etiológico en las bacteriemias de origen comunitario[162].

En el caso de las bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria, vuelven a predominar como agentes etiológicos, las bacterias *Gram negativas* (64%) sobre las bacterias *Gram positivas (*36%), siendo los microorganismos más prevalentes *E. coli (*25%), seguida de *S. aureus* (15%) y *K. pneumoniae* (9%). En el caso concreto de los pacientes sometidos a programas crónicos de hemodiálisis, el origen de la bacteriemia se encuentra relacionado con el acceso vascular, presentando una mayor incidencia aquellos pacientes que tienen un catéter vascular frente a la fístula arteriovenosa. Desde el punto de vista etiológico predominan las bacterias *Gram positivas* (60-90%), principalmente los *Staphylococcus coagulasa negativos* (*SCN*, 10-45%), seguidos de otros *Cocos Gram Positivos* (*CGP*) como *S. aureus (*3-40%) y *Enterococcus spp*. (2-20%)[163]. Debido a la presión selectiva a la que son sometidos los microorganismos en este tipo de pacientes, son aislados con frecuencia microorganismos resistentes, tales como *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, Enterococcus resistentes a vancomicina y Gram negativos resistentes a quinolonas*[37,164].

Centrándonos por último en las bacteriemias de origen nosocomial, las bacterias *Gram positivas* son la etiología más prevalente (65%), siendo los *SCN*, los microorganismos más frecuentes (31%)[162]. Los *SCN*, son un grupo heterogéneo de especies de *Staphylococcus spp*. que forman parte de la flora normal mucocutánea. Son normalmente ubicuos o incluso colonizadores beneficios, ya que compiten con *el S. aureus* y otros microorganismos en su colonización de la piel. Sin embargo, una vez que la barrera cutánea se rompe, pueden ocasionar infecciones muy severas, siendo en la actualidad los microorganismos que producen mayor número de sepsis bacteriana y de infecciones por cuerpos extraños. Dentro de estos, el *S. epidermidis* es la especie más frecuente. Les sigue en frecuencia otros *CGP* como es *S. aureus* (13-16%), y *Enterococcus spp.* (8-10%)[162]. Entre las bacterias *Gram negativas* destacan, *E. coli* (18%), *K. pneumoniae* (16%), *P. aeruginosa* (8%) y *Proteus spp*. (1%)[6]. Con respecto a su origen, los catéteres vasculares representan el origen más frecuente (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la infección respiratoria (10-16%) y la infección con foco abdominal (9-13%). Un 16% de las bacteriemias son de origen desconocido[162,7]. En el caso concreto de las unidades de cuidados intensivos, los *Gram positivos* continúan siendo la etiología más prevalente (36-47%)[162]. Sin embargo, en los últimos años fruto de la exposición a tratamientos antibióticos de amplio espectro en estos pacientes, se ha observado un aumento en la prevalencia de *Gram negativos*, tipo *P. aeruginosa* y otros bacilos no fermentadores tales como *Acinetobacter spp*., con resistencia intrínseca o adquirida frente a antimicrobianos [165,118].

Respecto a la etiología de las bacteriemias en el paciente quirúrgico, los *SCN* continúan representando los microorganismos más frecuentes (16%), seguido del *S. aureus* (15%), la etiología polimicrobiana (13%), la *E. coli* (11%), la *Pseudomonas spp*. (9,5%), el *Enterococcus spp.* (7%) y los anaerobios (5%). Los CVC son el origen más frecuente de bacteriemia postoperatoria seguido de la herida quirúrgica[166]. En el caso de pacientes inmunodeprimidos, las bacterias *Gram positivas* conservan su papel como agentes etiológicos, describiéndose en pacientes con neutropenia posquimioterapia o posradioterapia, un aumento de su prevalencia del 62% al 76% entre los años 1.995 a 2.000, siendo su origen, generalmente desconocido[167]. En el caso de pacientes trasplantados de órganos sólidos, las bacterias *Gram positivas* presentan una prevalencia de 44-62%[168,169]. Se han descrito variaciones en la prevalencia de los microorganismos etiológicos de bacteriemia en función del tipo de órganos trasplantado, de

tal forma que en el trasplante hepático se han descrito prevalencias del 12% de *S. aureus* y del 4% de *P. aeruginosa*. En el caso del trasplante cardiaco, el *S. aureus* se aisló en un 13% y la *P. aeruginosa* en un 10%[168,169]. En general, el órgano trasplantado es el origen de las bacteriemias, siendo la infección del tracto urinario el origen de la bacteriemia en el caso del trasplante renal, la infección de la vía biliar en el trasplante hepático y la neumonía en el trasplante pulmonar y en el cardíaco. Pasados los primeros 6-12 meses del trasplante, la epidemiología de la bacteriemia se asemeja a la de la población general[168,169]. En los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), predominan también las bacterias *Gram positivas* (62-75%) sobre las bacterias *Gram negativas* (15-38%) como agentes etiológicos de bacteriemia. Los microorganismos más frecuentes son especies de los *SCN* (19-57%), los *Streptococcus spp.* especialmente del grupo *S. viridans* (8-30%), la *E. coli (*8-13%), otras enterobacterias (3-13%), el *S. aureus* (3-6%) y la *P. aeruginosa* (3-5%). Sin embargo, tras los cien días del trasplante se ha observado un predominio de microorganismos encapsulados como agentes etiológicos de bacteriemia como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*[170, 171].

Bacteriemias multirresistentes

El descubrimiento de los antibióticos es considerado como uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la medicina moderna. Sin embargo, el empleo de estos agentes terapéuticos se ha acompañado de la aparición de cepas microbiológicas resistentes a los antimicrobianos. En la actualidad, se calcula que hasta el 70% de las bacterias aisladas en los laboratorios estadounidense presentan al menos una resistencia antimicrobiana[172].

Se han intentado relacionar una serie de factores con el incremento exponencial de las resistencias frente a antimicrobianos en los últimos años, véase tabla 2. De todos los factores que pueden influir en la aparición de resistencias, el que más impacto tiene es el empleo de antibióticos de forma inapropiada. Por ello, las medidas que tienden a limitar, controlar y adecuar el uso de antibióticos , son las medidas más eficaces para el control de la aparición de nuevas resistencias[173]. Este es uno de los principales objetivos de los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) avalado entre otras, por la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC)[174].

Se han descrito dos mecanismos por los cuales las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos: (1) un mecanismo natural o intrínseco bacteriano y (2) un mecanismo adquirido. Desde el punto de vista clínico, el mecanismo adquirido es el más importante. Consiste en la adquisición de material genético en forma de plásmidos, transposones o integrones, otorgando nueva resistencia frente a antimicrobianos en una bacteria. Con respecto al mecanismo natural o intrínseco, la bacteria puede desarrollar una mutación genética espontánea que le confiere resistencia a un cierto grupo de antimicrobianos.

***Tabla 2**. Factores relacionados con el aumento de resistencia antimicrobiana*

1. Elevada morbilidad
2. Inmunosupresión
3. Nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos
4. Emergencia de patógenos
5. Amplio uso de antimicrobianos
6. Control de fuentes de infección inefectivo

Fuente: Murthy, Rekha MD. Implementation of Strategies to Control Antimicrobial Resistance. *Chest*. 2001;119:405S-411S [172].

Por otro lado, los principales mecanismos de resistencia frente a los antimicrobianos son: (1) la inactivación del antibiótico por enzimas, entre las cuales se encuentra, las betalactamasas, uno de los mecanismos de resistencia más importantes en la actualidad; (2) modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana, como la modificación de las porinas de la pared, dificultando de esta forma la entrada del antibiótico a la célula bacteriana, o bien, alteraciones en los sistemas de transporte o incluso provocando la salida del antibiótico mediante un sistema de expulsión activa y (3) la alteración de su diana bacteriana, por ejemplo, alteraciones en el ARNr23S (en el caso de los macrólidos), o de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para formar la pared celular[175], véase figura 4 y tabla 3.

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios grupos de antibióticos, y además un antibiótico puede ser inactivado por varios mecanismos diferentes en especies bacterianas distintas.

***Tabla 3**. Mecanismos de acción y resistencia antibiótica*

Tipo de antibiótico	Ejemplo	Objetivo	Modelos de resistencia
β-lactámicos	Penicilinas, cefalosporinas, carbapénicos, monobactámicos	Biosíntesis de peptidoglicanos	Hidrólisis, bomba de expulsión, alteración de diana
Aminoglucósidos	Gentamicina, estreptomicina, amikacina	Translación	Fosforilación, acetilación, bomba de expulsión, alteración de diana
Glucopéptidos	Vancomicina, teicoplanina	Biosíntesis de peptidoglicano	Reprogramación la biosíntesis de peptidoglicanos
Tetraciclinas	Minociclinas, tigeciclinas	Translación	Monooxigenación, bomba de expulsión, alteración de diana
Macrólidos	Eritromicina, azitromicina	Translación	Hidrólisis, glicosilación, fosforilación, bomba de expulsión, alteración de la diana
Lincosamidas	Clindamicina	Translación	Bomba de expulsión, alteración de la diana
Estreptograminas		Translación	C-O liasa (tipo B estreptograminas), acetilación (tipo A estreptograminas), bombas de expulsión, alteración de diana
Oxazolidonas	Linezolid	Translación	Bomba de expulsión, alteración de diana
Fenicoles	Cloranfenicol	Translación	Acetilación, bomba de expulsión, alteración de diana
Quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino	Replicación de DNA	Acetilación, bomba de expulsión, alteración de diana
Pirimidinas	Trimetoprin	Metabolismo C_1	Bomba de expulsión, alteración de diana
Sulfamidas	Sulfametoxazol	Metabolismo C_1	Bomba de expulsión, alteración de diana
Rifamicinas	Rifampicina	Transcripción	ADP-ribosilación, bomba de expulsión, alteración de diana
Lipopéptidos	Daptomicina	Membrana celular	Alteración de diana
Péptidos catiónicos	Colistina	Membrana celular	Bomba de expulsión, alteración de diana

Fuente: Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-433. doi:10.1128/MMBR.00016-10[176].

Las β-lactamasas, constituyen el mecanismo de resistencia más importante frente al amplio grupo de β-lactámicos. Fueron descritas por primera vez, a principios de los años 1.980[177]. Las β-lactamasas son producidas por una gran variedad de bacterias, incluyendo bacterias *Gram positivas* o *Gram negativas* aeróbicas, así como bacterias anaeróbicas. Estas son codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados, en plásmidos y transposones.

Existe múltiples β-lactamasas, las cuales varían en su capacidad para inactivar *β-lactámicos* como en su susceptibilidad de inhibirse por clavulánico, sulbactam y tazobactam. Son clasificadas de acuerdo con la secuencia de aminoácidos y sensibilidad a los inhibidores de la β-lactamasa, véase tabla 4. Las β-lactamasas de clase A, C y D son capaces de hidrolizar el anillo β-lactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo β-lactamasas que usan zinc para romper el enlace amida[178].

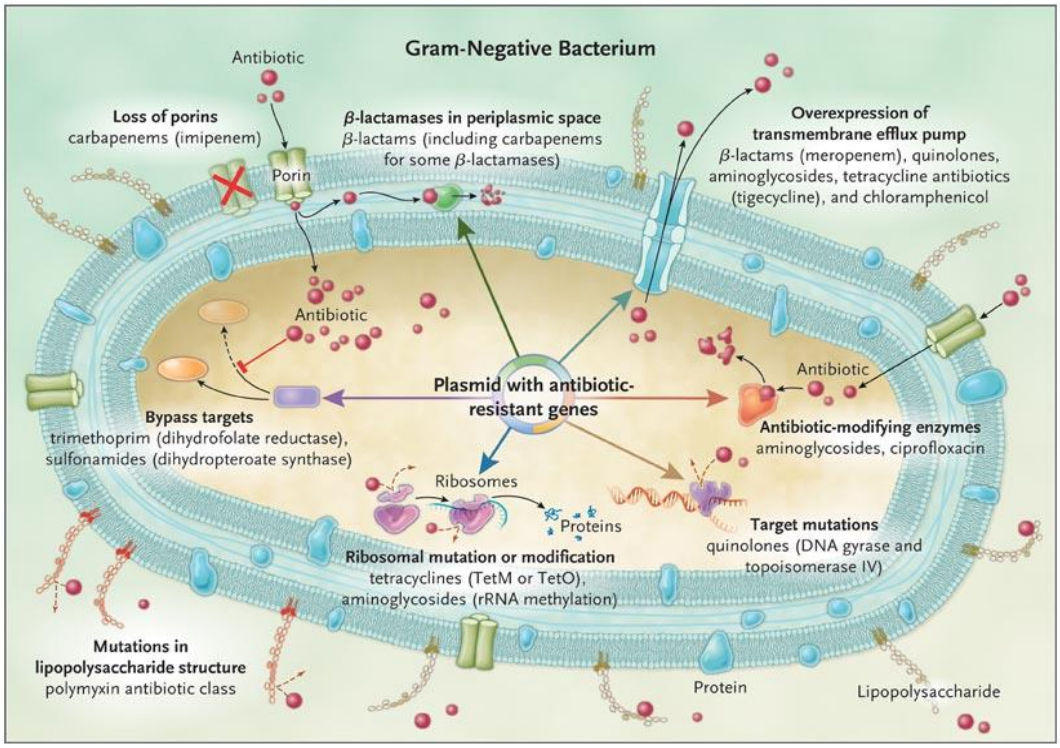


Figura 4. Principales mecanismo de resistencia.

Fuente: Anton Y. Peleg, M.B., B.S., M.P.H., and David C. Hooper M. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362:1804-1813[179] .

Se denominan β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), a aquellas enzimas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima), monobactámicos y aminoglucósidos, pudiendo ampliar su espectro de resistencia a otros grupos de antibióticos como el trimetoprin-sulfametoxazol y las quinolonas, siendo la exposición a estas últimas determinante para su desarrollo[178].

***Tabla 4**. Clasificación de Amber de las β-lactamasas.*

Clase	Lugar activo	Tipo enzima	Sustratos	Ejemplos
A	Serina	Penicilinasas		
		Amplio espectro	Bencilpenicilina, aminopenicilina, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de espectro reducido	PC1 en S. aureus, TEM-1; SHV-1 en E. coli; K. pneumoniae y otras bacterias *Gram negativas*
		Espectro extendido (BLEE)	Sustratos de β-lactámicos de amplio espectro más oximina (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona) y aztreonam	En enterobacterias: TEM derivadas; SHv-derivadas CTX-M derivadas; PER-1; VEB-1; VEB-2; GES-1; GES-2; IBC-2 en P. aeruginosa
		Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	KPC-1; KPC-2; KPC-3 en K. pneumoniae; NMC/IMI, familia SME
B	Metalo β-lactamasas (Zn)	Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	IMP, VIM, GIM, SPM, linajes SIM en *P. aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*
C	Serina	Cefalosporinasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	Enzimas AmpC en enterobacterias y *Acinetobacter baumanii*
D	Serina	Oxacilinasas		
		Amplio espectro	Aminopenicilinasas, ureidopenicilinas, cloxacilinas, meticilina, oxacilina, y algunas cefalosporinas de espectro reducido	Familia OXA *en P. aeruginosa*
		Espectro extendido	Sustratos de amplio espectro más β-lactámicos oximino y monobactam	OXA-derivados en *P. aeruginosa*
		Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	OXA-derivados en especies de *Acinetobacter*

**BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.
Fuente: Muñoz-Price L. et al. The new β-lactamses. *N Engl J Med*. 2005;352:380-391[180].

Las carbapenemasas, son enzimas con capacidad de hidrolizar al último escalón terapéutico frente a las bacterias *Gram negativas* multirresistentes, los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem). El primer aislamiento, tuvo lugar en la década de 1.980 en Japón, con el aislamiento de *Aeromonas hydrophila*. Desde entonces, se han identificado tres clases diferentes de carbapenemasas, las carbapenemasas tipo A, que son penicilinasas con base de serina (IMI, NMC, KPC, GES y SME); las carbapenemasas tipo B,

denominadas metalo-β-lactamasas (IMP, GIM, VIM y NDM) y las carbapenemasas tipo D, llamadas oxacilinasas (la OXA-23, -24,-48,-181 y -58) [181,182].

Se dice que un microorganismo es multirresistente (*multidrug resistant,* MDR) cuando presenta resistencia a tres o más de tres familias de antibióticos. Bajo el acrónimo inglés *"ESKAPE",* han sido descritos los microorganismos multirresistentes más prevalentes, *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumanii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp*[183]. Las tasas de resistencia de estos microorganismos son altamente variables en función del estudio, véase tabla 5. Son especialmente prevalentes en el entorno nosocomial, aislándose en el 40% de las infecciones originadas en los servicios de cuidados intensivos[183]. Se ha relacionado la infección por bacterias multirresistentes con el inicio de tratamientos empíricos inadecuados, ingresos prolongados, importantes costes sanitarios y elevados índices de mortalidad[172,184]. Según los datos publicados por la *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), las bacteriemias por microorganismos productores de BLEE ocasiona una mortalidad del 57%[185].

La existencia de microorganismos multirresistentes y la diseminación de resistencias, junto con la ausencia de nuevos agentes terapéuticos antimicrobianos, ha hecho que las agencias internacionales, nacionales y locales hayan reconocido la situación actual como un grave problema para la salud pública, poniendo en marcha en los últimos años una serie de programas de vigilancia epidemiológica por parte de instituciones internacionales como la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), con su programa GLASS; la CDC, con su programa *National Infection Surveillance System* (NNIS)[94] y el *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance Program* (SCOPE)[186] y más recientemente, el programa *SENTRY*[187,188,181].La *European Centre for Disease Prevention and Control*, ha puesto en marcha distintos *programas de vigilancia de resistencias a antibióticos* (EARS-Net)[189,190], y de *consumo de antibióticos* (ESAC)[191]. A nivel del territorio nacional destacar el estudio *ENVIN-UCI*[44,39] de carácter multicéntrico, en el que participan 147 UCI.

Tabla 5. *Principales resistencias en España*

Microorganismo	Problemas actuales	Frecuencia
E. coli	Aislados BLEE, sobre todo CTX-M	8-10%
	Resistencias a FQ y/o aminoglucósidos	80% (cepas BLEE)
	Emergencia de resistencia a carbapenemes por metalo-betalactamasas y carbapenemasas de clase A (KPC)	< 1% (*K. pneumoniae*)
K. pneumoniae	Resistencia a cefalosporinas de amplio espectro por BLEE o AmpC plasmídica.	5-40%
	Resistencia a carbapenemes por metalo-betalactamasas y carbapenemasas de clase A (KPC)	< 1-2%
Enterobacter spp	Incremento de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación por hiperproducción de AmpC	20-30%
P. aeruginosa	Incremento de resistencia a ceftazidima por hiperproducción de AmpC.	20-50%
	Resistencia carbapenemes por alteración de la permeabilidad, hiperexpresión de bombas de expulsión.	5%
	Metalo-betalactamasas.	
	Resistencia pleiotrópica por hiperexpresión bombas de expulsión.	< 1%
		8%
A. baumanii	Resistencia intrínseca a cefalosporinas	90%
	Resistencia a carbapenemes por carbapenemasas y/o alteración de la permeabilidad.	4-50%
S. aureus	Resistencia a meticilina asociada a todos los betalactámicos.	20-50%
	Resistencia a aminoglucósidos, macrólidos y quinolonas (*SARM*)	
	Sensibilidad disminuida a glucopéptidos (*GISA*)	10-80%
	Resistencia a vancomicina en *SARM* (*VRSA*) asociada el gen van A transferida desde *E. faecalis*	10-40%
		0%
SCN	Resistencia a la meticilina (*SCNRM*)	60%
	Sensibilidad disminuida a teicoplanina	3%
	Resistencia a linezolid.	1-10%
E. faecium	Resistencia intrínseca a cefalosporinas y aminoglucósidos.	100%
	Resistencia a ampicilina asociada a diseminación del complejo clonal CC17.	>85%
	Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos	
	Resistencia a glucopéptidos.	20-40%
	Aislamientos resistentes a linezolid y/o quinopristina/dalfopristina.	< 40%
		< 1%

**BLEE: Betalactamasas de espectro extendido. CTX-M: Cotrimoxazol. FQ: Fluoroquinolonas. *SARM: Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *GISA: Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a glucopéptidos. *VRSA: Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina. *SCNRM: Staphylococcus coagulasa negativo* resistente a meticilina. *SCN: Staphylococcus coagulasa negativo*
Fuente: Canton R MM. Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riego amenazante. Ventana a otras especialidades. *GH Contin*. 2010;9(5):254-257 [184].

Se calcula que sólo entre el 5-10% de los *S. aureus* son sensibles a la penicilina, carboxipenicilinas (ticarcilina) y aminopenicilinas (ampicilinas), convirtiéndose el *SARM* endémico de muchos hospitales, extendiéndose en los últimos años a hospitales terciarios, centros de cuidados intermedios y residencia de ancianos[192]. Se ha descrito en hospitales estadounidenses, mayor número de muertes por infecciones de *SARM* que por VIH y tuberculosis juntos[192], dos de las grandes enfermedades infecciosas. En los últimos años, se ha producido un incremento del número de bacteriemias ocasionadas por *SCN* y con ellas, ha aumentado de forma exponencial el número de resistencias a *β-lactámicos*, así como de otros mecanismos de resistencia en estos microorganismos. En el estudio *NNIS*[193], realizado entre los años 1.990 y 1.992, se describía que más del 50% de los patógenos *SCN* eran resistentes a la meticilina, un dato que se ha confirmado en otros estudios realizados con posterioridad[194]. En la actualidad el 70-87% de los *SCN* son resistentes a la oxacilina y otros antibióticos con actividad frente a *Gram positivos*, como es el caso de los macrólidos, la clindamicina, las tetraciclinas, el trimetroprin-sulfametoxazol y el cloranfenicol[195,196]. En el caso de los *Enterococcus spp.*, se ha descrito índices de resistencia a la ampicilina del 12%, lo cual asciende al 60% en el caso de *Enterococcus faecium*[195].

Como consecuencia de la resistencia tanto de *S. aureus* y de *SCN* a las penicilinas, así como del *Enterococcus spp.* a la ampicilina, se comenzó a emplear como tratamiento empírico la vancomicina, produciéndose en los últimos años fruto de su uso extendido, un aumento de la resistencia a la vancomicina tanto en *S. aureus, SCN* y en *Enterococcus spp*[195].

Se han descrito elevadas prevalencia de microrganismos productores de BLEE, tanto a nivel nosocomial como a nivel comunitario[197], describiéndose cifras de hasta el 63,5% en el caso del entorno hospitalario[198]. La *Klebsiella spp.* es el microorganismo productor de BLEE más prevalente[197]. Los tipos de BLEE más frecuentes son TEM y SHV. Posteriormente, se ha descrito el tipo CTX-M (denominado por su acción principal como cefotaximasas) en *Escherichia coli* BLEE, convirtiendo a este, en un agente emergente de patología infecciosa nosocomial en muchas áreas del mundo[198,197].

El aumento en los últimos años de infecciones causadas por microorganismos *Gram negativos* resistentes a carbapenémicos, se ha convertido en un verdadero problema de salud pública debido a las escasas opciones terapéuticas existentes para abordar su infección, no existiendo datos suficientes para establecer regímenes de tratamiento alternativo[199,200]. Los

microorganismos como la *Stenotrophomona maltophila,* la *Flavobacterium y Chryseobacterium spp,* presentan carbapenemasas de forma intrínseca. Sin embargo, el verdadero problema de salud al cual nos enfrentamos en la actualidad es la resistencia adquirida mediante elementos genéticos móviles, como los plásmidos de carbapenemasas en bacterias *Gram negativas*, con prevalencias en *Pseudomonas aeruginosa* de 3,3%, *Acinetobacter baumanii* de 2,7% y en *enterobacterias* de 0,1%[201]. En el estudio *SENTRY Program*[181], se describía índices de resistencia de hasta un 2,4% en *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae*.

Fungemias

La mayoría de estas son ocasionadas por *Candida spp.* aunque otras levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae, Cryptococcus, Rhodutorula y Trichosporum*, pueden ser agentes etiológicos de fungemia, aunque con una incidencia mucho menor[65,66,53,67]. Los mohos, raramente causan fungemia con excepción de *Fusarium.* Finalmente, los hongos dimórficos, pueden ocasionar infección invasiva, produciendo en raras ocasiones fungemias. Sin embargo, estos no son endémicos de nuestra área geográfica. En nuestro estudio nos centraremos por su prevalencia en las candidemias.

Según los datos aportados por el estudio *ARTEMIS DISK Global Antifungical Surveillance Study*[202], el 92% de los casos de candidemia son ocasionados sólo por cinco especies de *Candida spp.: C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis y C. krusei. C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada (42-62%)[51,202], seguida de *C. glabrata (*26,7%), *C. parapsilosis* (15,9%), *C. tropicalis* (8,7%) y *C. krusei* (3,4%)[51]. Sin embargo, en función del área geográfica se han observado diferencias en la etiología de la candidemia, ocupando *Candida glabrata* el segundo lugar como agente etiológico de candidemia en países de lengua germánica y en Francia[140,50,54], mientras que en Sudamérica, Grecia, Italia, Polonia y España esta ocupa el tercer lugar, siendo *C. parapsilosis* la segunda especie de *Candida spp.* más frecuentemente aislada[203]. Estos hallazgos son importantes desde el punto de vista clínico debido a la disminución de la sensibilidad observada en *C. glabrata* para los azoles y de *C. parapsilosis* para las equinocandinas.

El complejo *C. parapsilosis,* el cual incluye a *C. parapsilosis* en sentido estricto, la más frecuente; *C. orthopsilosis y C. metapsilosis,* ha emergido como agente etiológico nosocomial en la última década[204,205,206,207,208,209]. En el estudio *FUNGEMYCA*[210], *C. parapsilosis*

en sentido estricto, fue la segunda especie de *Candida spp.* aislada en España (29,5%), después de *C. albicans.* En el caso de *C. orthopsilosis y C. metapsilosis* sus prevalencias son mucho menores, 8,2% y 1,1% respectivamente, lo cual podría relacionarse con la escasa virulencia de ambas especies. En el estudio epidemiológico realizado en Madrid y que fue publicado por *Gómez-López et al.* [206], se incluyeron 49 aislamientos del complejo *C. parapsilosis. C. orthopsilosis y metapsilosis* fueron aisladas en el 4,1% y 2,0% respectivamente de las candidemias, aislándose *C. parapsilosis* en el resto de los casos.

C. tropicalis presenta baja prevalencia como agente etiológico de candidemia a nivel global, excepto en los países de Portugal[211] y Turquía[212], en donde ocupa el segundo lugar como agente etiológico de fungemia. No se conoce el porqué de estos hallazgos y variaciones en la prevalencia de las especies de *Candida spp.* en función de las áreas geográficas, pero podría ser consecuencia del impacto climático, la política antifúngica o los protocolos de cuidado de los catéteres venosos centrales.

Tabla 6*. Clasificación de los hongos.*

	Levaduras	**Mohos**	**Hongos dimórficos**	**Dermatofitos**
Género	*Candida* *Saccharomyces* *Malassezia* *Trichosporon* *Cryptococcus*	*Aspergillus* *Fusarium,* *Mucor,* *Rhizopus…*	*Histoplasma* *Coccidioides* *P. marneffei* *Sporotrix…*	*Trichophyton* *Microsporum* *Epidermophyton*
Hábitat habitual	Mucosa Piel (*Malassezia, Trichosporon)* Excremento de paloma (*Cryptococcus*)	Ubicuo Inhalación/Inoculación	Inhalación/Inoculación	Tiña en humanos y animales
Enfermedades clínicas	Mucositis Infecciones de la piel Diseminación hematógena Meningitis (*Cryptococcus)*	Infección pulmonar Sinusitis Diseminación hematógena (*Fusarium*)	Infección pulmonar Diseminación hematógena Infección de la piel	Uña, cuero cabelludo

Estudios recientes epidemiológicos han mostrado una disminución de la prevalencia de *C. albicans* como agente etiológico de candidemias, aumentando el número de candidemias producidas por especies de *Candida no albicans*[56,54 132]. Este cambio en la etiología de

las candidemias se ha intentado relacionar con una serie de factores como el gran número de pacientes inmunodeprimidos, el empleo de forma profiláctica de fluconazol o la mejora de las técnicas diagnósticas moleculares. Sin embargo, ninguno de estos factores han conseguido mostrar una clara relación estadística con el cambio etiológico[213,214,215].

Fungemias multirresistentes

Hasta hace unos años se habían descrito en la literatura algunos casos de infección fúngica multirresistente casi de forma anecdótica. Sin embargo, el uso extendido y en ocasiones de manera indebida de equinocandinas y de azoles, ha cambiado drásticamente esta realidad[216]. El mayor cambio epidemiológico en resistencia se ha notificado en la emergencia de resistencia frente a los azoles, con índices del 5,1% en España, del 6,3% en Europa y del 6,6% en Norteamérica[132]. Esto ha supuesto un cambio para las guías de tratamiento y de las estrategias de profilaxis. En el caso de las equinocandinas, se han descrito algunos aislamientos del complejo *C. parapsilosis* resistentes a equinocandinas o casos fallidos de tratamiento con equinocandinas en pacientes hospitalizados[217, 218].

La mayoría de *Candida spp.* resistente son debidos a la selección de especies con resistencia intrínseca, aunque también se han descrito casos minoritarios de resistencia adquirida en especies que eran susceptibles a los antifúngicos, ver tabla 7. Esto se debe a que *Candida spp.* es transferida raramente de paciente a paciente y a que los mecanismos de resistencia no son transferidos vía plásmidos entre las células.

Se han descrito mecanismos de resistencia de *Candida spp.* frente a azoles y equinocandinas. En el caso concreto de los azoles, se han propuesto tres mecanismos: 1) mutación en el gen que hace perder la afinidad del azol con la molécula diana, 2) aumento de la regulación genética que ocasiona una menor eficacia del fármaco, por la competitividad existente entre el fármaco y el ligando por la molécula diana y 3) bomba de expulsión, que reduce la concentración intracelular del fármaco. Todos estos mecanismos ocasionan el aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI). En el caso de las equinocandinas, sólo se ha descrito mutación de los genes diana. La enzima glucano sintetasa, es una enzima compleja con al menos dos unidades: una subunidad catalítica codificada por tres genes (FSK1, FSK2 y FSK3) y una subunidad regulatoria, Rho1p. Las mutaciones asociadas con resistencia han sido descritas en FSK1 y FSK2, demostrándose disminuir la sensibilidad intrínseca[54. 219,217].

C. auris es un patógeno nosocomial emergente [150]. Fue aislado por primera vez en Pakistán en 2.009[216]. En 2.011, se reportó por primera vez la infección invasiva nosocomial de *C. auris*, en tres pacientes de Corea del Sur[220]. El primer brote de *C. auris* en America sucedió en la unidad de cuidados intensivos del hospital terciario de Maracaibo, en Venezuela, entre marzo de 2.012 y julio de 2.013. Desde entonces, han sido descritos muchos casos de infección por *C. auris* en America Central, India, Kuwait, Sudáfrica, Israel y Oman[221]. En Europa, se han descrito dos grandes brotes recientemente. Uno en Londres en abril de 2.015 y julio de 2.016[222], y otro en España en el Hospital Universitario de Valencia en abril de 2.016 y julio de 2.018[223]. *C. auris* es la primera levadura aislada, que exhibe simultáneamente una gran capacidad de desarrollar resistencia, así como una gran capacidad de transmisión[224]. Su virulencia es similar a la presentada por la especie de *C. albicans*[150]. Dentro de los factores de riesgo relacionados con la adquisición de infección por *C. auris* han sido relacionados: la gravedad clínica del paciente, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, un ingreso prolongado, la exposición a múltiples regímenes terapéuticos y procedimientos médicos invasivos, tales como la hemodiálisis y la nutrición parenteral[225, 151]. Las opciones terapéuticas para *C. auris* son limitadas[224]. De los 54 aislamientos de *C. auris* en pacientes con infección fúngica invasiva en Pakistán, India, Sudáfrica y Venezuela, el 93% de los aislamientos fueron resistentes a fluconazol, 54% a voriconazol, 35% a anfotericina B, el 7% a equinocandinas y el 6% a flucitosina. De estos, el 41% de los aislamientos fueron resistentes al menos a 2 clases de antifúngicos, y en 2 de los aislamientos, presentaron resistencia frente a los 4 grupos de antifúngicos[226]. Los datos de sensibilidad a antifúngicos del brote de *C. auris* en la unidad cardiotorácica de Londres, mostró datos similares, con elevado índice de resistencia a fluconazol (CMI ≥256 mg/L); siendo la mayoría de los aislamientos susceptibles a equinocandinas (CMI 0.06-0.25 mg/l), flucitosina (CMI < 0,06-0,12 mg/l). Presentaron una resistencia variable a la anfotericina B (CMI 0,5-2 mg/l)[222]. Por lo tanto, las equinocandinas parecen ser la mejor opción para el tratamiento inicial. En la actualidad, aún no son bien conocidos los mecanismos moleculares responsables de la resistencia presentada por *C. auris* a los diversos antifúngicos, se han relacionado la mutación de *ERG 11* y la existencia de bombas de expulsión en la membrana molecular con la resistencia presentada por dicha cepa frente al fluconazol[224, 227].

Candida glabrata es la segunda etiología de candidemia en Estados Unidos, Australia y en países del norte de Europa[228, 229], experimentando en los últimos años un aumento de su prevalencias en algunos centros sanitarios de Brasil[56, 149]. Entre los años 2.006 y 2.010, el *SENTRY surveillance program*[230] describió que el 11% los aislamientos eran *C. glabrata* resistentes a equinocandinas y fluconazol. En otros estudios realizados en Estados Unidos se han descrito similares resultados, siendo el 2 al 10% de los aislamientos de *C. glabrata* multirresistente[231]. Sin embargo, se han descrito muy pocos aislamientos de *C. glabrata* multirresistente fuera de Norteamérica, siendo el 0,5% de los aislamientos en países europeos[232,233], en regiones del Pacífico y Asia[229], así como en América latina, describiéndose incluso, como excepcional su aislamiento en Brasil[234]. En el continente africano, han sido reportados dos aislamientos en Sudáfrica[235]. Los principales factores de riesgo relacionados con la adquisición de infecciones por *C. glabrata* multirresistente son: el ingreso prolongado, la exposición previa a regímenes terapéuticos con azoles o equinocandinas, la presencia de catéteres venosos centrales, el empleo de nutrición parenteral y la existencia de colecciones intraabdominales, las cuales juegan un papel como reservorio de estos microorganismos[225]. La anfotericina B, en sus formulaciones lipídicas menos tóxicas. Constituye el tratamiento de elección para *C. glabrata* multirresistente. Recientemente y de forma anecdótica, han sido descritas candidemias originadas por *C. glabrata* resistente a anfotericina B en Estados Unidos y en Corea[236]. Desde el punto de vista molecular, aún no se ha esclarecido cuales son los mecanismos responsables de la resistencia intrínseca al fluconazol en *C. glabrata*[225]. En cambio, la resistencia adquirida frente a los azoles en *C. glabrata* se ha relacionado con un aumento de bombas de expulsión o a la combinación de este mecanismo con proteínas transportadoras dependientes de ATP, por mutación del gen PDR1[237,238]. Otro mecanismo de resistencia adquirido es la disminución de su metabolismo durante la exposición a los azoles[239,240]. La resistencia a polienos es debida a cambios producidos en la membrana plasmática fúngica, con alteración del contenido de esteroles, lo cual se ha relacionado con mutaciones en los genes ERG2, ERG6, o ERG11[225]. Mutaciones en los genes FKS1 o FSK2, que codifican la β-1,3-D-glucogeno sintetasa, se ha relacionado con la resistencia de *C. glabrata* frente a las equinocandinas[225]. Estudios recientes sugieren que la disrupción del gen MSH 2, encargado de la reparación del ADN, puede aumentar el número de mutaciones jugando un

papel importante en la emergencia de *C. glabrata* multirresistente[225], aunque se precisa de más estudios para confirmar estos hallazgos.

Candida lusitaniae, es un patógeno nosocomial emergente que afecta principalmente a los pacientes graves e inmunodeprimidos, y asocia un mal pronóstico[241]. Si bien el aislamiento de esta levadura en la práctica clínica es, por fortuna, muy infrecuente, con prevalencias de 1-2%, e índices de colonización de 7%, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o ingresados en unidades de cuidados intensivos [242]. Su interés clínico radica en su capacidad para desarrollar resistencia a la anfotericina B, fundamentalmente en el contexto de tratamiento con este fármaco[243].

Tabla 7. *Patrones de sensibilidad de las distintas especies fúngicas productoras de fungemia.*

	Anfotericina	**Equinocandina**	**Fluconazol**	**Itraconazol**	**Voriconazol**	**Posaconazol**	**5-flucitosina**	**Terbinafina**
C.albicans	S	S	S	S	S	S	S	-
C.glabrata	S	S	I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S	-
C.krusei	S	S	R	I-R	S-I-R	S-I-R	R	-
C.parapsilosis	S	S-I	S	S	S	S	S	-
C.tropicalis	S	S	S	S	S	S	S	-
S. cerevisiae	S	S	I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S	
Cryptococcus	S	R	S	S	S	S	S	-
Trychosporon	S-I-R	R	I-R	I-R	S	S	R	-
Fusarium	S	R	R	R	S-I-R	S-I-R	R	S-I-R

**La sensibilidad se indica con las siguientes abreviaturas: (S) sensible; (I) sensibilidad intermedia y (R) Resistencia
Fuente: Arendrup MC. Candida and Candidaemia. Susceptibility and Epidemiology. *Dan Med J.* 2013;60(11):B4698[54].

El complejo de especies de *C. haemulonii* que incluye a *C. haemulonii, C. duobushaemulonii y C. haemulonii var. vulnera*[244], causan infecciones esporádicas, no existiendo en la actualidad una serie de casos publicados[225]. *C. haemulonii* ha sido descrita como etiología de infecciones superficiales, tales como la onicomicosis, la otitis media crónica, la candidiasis vaginal o de infecciones invasivas, como la candidemia, la osteítis, la peritonitis o las infecciones cutáneas que afectan a la dermis[225]. En un estudio realizado en siete países de Latinoamérica, *C. haemulonii* fue aislada en menos del 0,01% de las candidemias[245]. La mayoría de los casos han sido descritos en Corea e India, describiéndose ocasionalmente

brotes en la unidad de cuidados intensivos de neonatología[246].Como factores de riesgo relacionados con la adquisición de fungemia por *C. haemulonii*, se ha relacionado la presencia de ciertas comorbilidades, la presencia de catéteres venosos y las unidades de cuidados intensivos de neonatología[225]. *C. haemulonii* y *C. duobushaemulonii*, muestran CMI elevadas frente a la anfotericina B (CMI ≥1 mg/l), lo cual sugiere una resistencia intrínseca frente a este antifúngico. El fluconazol, también mostró actividad escasa, con una CMI ≥8 mg/l. Aunque la mayoría de los aislamientos muestran CMI bajas para las equinocandinas, se han descrito algunos aislamientos resistentes a estas últimas[244, 247]. Debido a la falta de métodos diagnósticos con sensibilidad suficiente para la diferenciación de las distintas especies del complejo *C. haemulonii*, las equinocandinas o el fluconazol constituyen el tratamiento de elección para las candidemias producidas por estas especies, siendo importante para el manejo terapéutico adecuado, la retirada de vías venosas o el desbridamiento quirúrgico[225].

El complejo de especies de *C. guilliermondii*, se encuentra formado por *Candida guilliermondii* en sentido estricto (*Meyerozyma guilliermoni* como teleomorfo), *Candida fermentati (Meyerozyma caribbica* como teleomorfo) y *Candida capophila*[225]. *C. guilliermondii* en sentido estricto y *C. fermentati* representa cerca del 90-95% y del 4,5 al 9% respectivamente, de los aislamientos microbiológicos de la especie[225]. Gran número de pacientes infectados por *C. guilliermondii*, presentaron una candidemia. Se han descrito otras infecciones relacionadas con este aislamiento, como por ejemplo, peritonitis, heridas infectadas, infección del tracto urinario[248]. También han sido descritas infecciones en pacientes en edad pediátrica[225]. En el caso de las candidemias, son originadas a nivel de catéteres, de forma similar a lo que sucede en candidemias por *C. parapsilosis*, originando el 2% del total de las candidemias[249] .Los pacientes afectados por esta especie, generalmente presentan enfermedades subyacentes, como enfermedades oncológicas o neutropenia, habían recibido tratamiento previo con antifúngicos o tratamiento inmunosupresor, eran portadores de catéteres venosos centrales, o recibían nutrición parenteral. La virulencia presentada por este complejo es menor a la presentada por *C. albicans*, ocasionando una menor mortalidad (13,6% vs 33,9% en el caso de *C. albicans*) [225, 248]. Se ha descrito un índice de resistencia al fluconazol cercano al 10-15%, así como, la resistencia intrínseca frente a las equinocandinas. No queda clara el mecanismo molecular relacionado con la resistencia al fluconazol. En cambio, la resistencia intrínseca presentada a las equinocandinas es debido a la presencia de dos polimorfismos,

L633M y T634A9, en la región del gen Fks1p[249]. El tratamiento empírico adecuado en el caso de aislamiento del *C. guilliermondii*, no se encuentra aún esclarecido. En un estudio realizado en pacientes con patología oncológica y candidemia, la mayoría respondieron al tratamiento con fluconazol, en cambio en otro estudio, el tratamiento con fluconazol se asoció a elevados índices de mortalidad (41%)[248,250].

Otras especies de *Candida spp*., tales como *Candida krusei* y *Candida kefyr* han desarrollado resistencia tras la exposición a antifúngicos, principalmente en pacientes con enfermedades hematológicas[251]. *Candida rugosa* presenta baja susceptibilidad frente a polienos y azoles. Se han descrito candidemias por *Yarrowia (Candida*) multirresistente en infecciones endovasculares relacionadas con catéter venoso[252].

Patogenia

Las bacterias pueden invadir los epitelios, produciendo una respuesta inflamatoria local intensa, denominada infección local o estado de pre-sepsis. Las células encargadas de la defensa local son los neutrófilos, monocitos, macrófagos y las células dendríticas. Este conjunto de poblaciones celulares constituye, junto al complemento, el sistema inmune innato. Las células del sistema inmune innato presentan una serie de receptores para el reconocimiento de estructuras proteicas denominadas inflamasomas, las cuales estimulan con su unión al ligando, la expresión de moléculas proinflamatorias, iniciándose de esta forma, la respuesta inmune.

Las bacterias sufren la fagocitosis, produciéndose su destrucción en el fagolisosoma, donde son expuestas a enzimas, péptidos antimicrobianos y especies reactivas del oxígeno. En el caso concreto de los neutrófilos, sufren con su activación el "*estallido respiratorio o explosión oxidativa*", mediante el cual, originan y liberan especies reactivas de oxígeno tales como, las cloraminas, radicales de hidroxilo, peróxido de hidrógeno. Estas son convertidas posteriormente en ácido hipoclorhídrico, la especie reactiva de oxígeno con mayor capacidad bactericida. Por otro lado, los neutrófilos pueden sufrir la desgranulación, liberando estas sustancias al espacio extracelular, y a su vez, formar trampas extracelulares de neutrófilos conocidas con las siglas NET, las cuales están compuestas por gránulos de elastasa, catepsina

G e histonas, con elevada afinidad por el ADN, fijando y eliminando a la bacteria extracelularmente. Además, pueden originar una barrera fisiológica que previene de la propagación de patógenos a otros tejidos circundantes.

Por otro lado, las plaquetas migran rápidamente al lugar de la infección y del daño tisular. Presentan capacidad para regular la respuesta inmune, a través de su habilidad de expresar y secretar una gran variedad de mediadores inflamatorios, atrayendo a los neutrófilos hasta el lugar de la injuria, actuando como centinelas. También son capaces de fagocitar patógenos y de liberar por desgranulación, una gran variedad de péptidos antimicrobianos que no sólo se unen, sino que también secuestran y eliminan a los microorganismos invasores. Por ello, la trombocitopenia se ha correlacionado con la severidad de la sepsis y la mortalidad[253].

Cuando las defensas locales son incapaces de eliminar a los microorganismos o bien de contenerlos localmente, se produce entonces su invasión y migración a través del torrente sanguíneo ocasionando la bacteriemia. Este también puede producirse sin la existencia de una infección local, penetrando el microorganismo directamente en el torrente sanguíneo o desde una fuente externa. Tras la penetración del microorganismo en el torrente sanguíneo, se pone en marcha una serie de mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, véase la figura 5, que intentan eliminar la infección y recuperar los tejidos y órganos dañados. Esta respuesta es dependiente tanto del agente etiológico, así como del hospedador, variando la respuesta del hospedador y con esto, el curso clínico del síndrome[254].

En el torrente sanguíneo, la fagocitosis es imposible, constituyendo la inmunidad humoral y los eritrocitos las principales fuerzas antibacterianas. Tanto los eritrocitos como las bacterias presentan en sus superficies cargas triboeléctricas, las cuales interaccionan entre ellas. Esto estimula la liberación de oxígeno de la oxihemoglobina del eritrocito en diferentes estadios, como oxígeno monoatómico, dioxígeno, oxígeno atómico, triatómico, etc., todas ellas especies muy reactivas capaces de producir la destrucción bacteriana por oxidación. Si la bacteria sobrevive a la oxidación en la superficie del eritrocito, puede causar una intensa liberación de oxígeno desde los eritrocitos al plasma, sin penetrar en el eritrocito, o bien, penetrar en el eritrocito, encontrando en este un reservorio, donde protegerse de las defensas humorales y de la acción de los antibióticos además de proporcionarle los nutrientes necesa-

rios para su supervivencia y proliferación, y con ello su diseminación. También puede producirse la muerte bacteriana en el interior del eritrocito, autolimitándose de esta forma la bacteriemia[253].

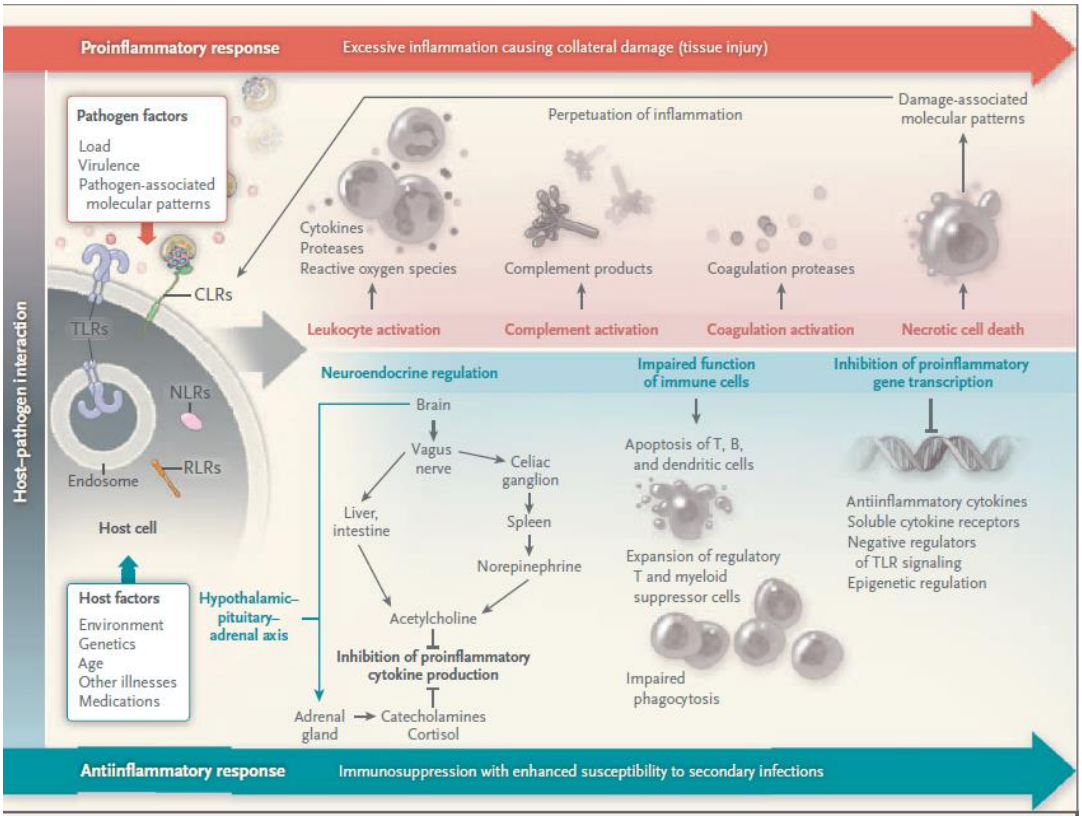


Figura 5. Respuesta del organismo en sepsis.

Fuente: Angus D, M.D., M.P.H, Poll T Van der, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-852. doi:10.1056/NEJMra1208623[254].

En la figura se encuentra representada con el color rojo la respuesta proinflamatoria, y en azul la respuesta antiinflamatoria. La dirección, grado y duración de estas reacciones está determinado tanto por factores del hospedador como del patógeno. Como consecuencia de la inflamación se produce un daño tisular y la muerte celular, que origina una respuesta molecular que perpetua la respuesta inflamatoria. Por otro lado, los mecanismos antiinflamatorios intentan eliminar la infección, recuperar los tejidos y órganos dañados por la inflamación.

La liberación prematura del oxígeno de los eritrocitos por la bacteria ocasiona una hipoxia que afecta a múltiples órganos y tejidos. Otro cofactor importante para ocasionar hipoxia es la anemia, originada por la destrucción de los eritrocitos, la supresión de la médula

ósea y la disminución de la eritropoyetina, etc., la hipotensión y la trombosis microvascular. Además, la inflamación ocasiona la pérdida de la integridad del endotelio vascular, apareciendo el edema subcutáneo que disminuye la capacidad del oxígeno de difundir hacia los tejidos. Todo esto ocasiona un daño hipóxico tisular y una disfunción mitocondrial, transformándose el metabolismo celular de aerobio a anaerobio[253]. Aunque los mecanismos patogénicos del fallo de órganos aún no se han aclarado, la oxigenación tisular juega un importante papel en la fisiopatología del fallo multiorgánico. Por otro lado, las mitocondrias tras ser dañadas liberan ADN mitocondrial y otros péptidos denominados "*alarminas*" al espacio extracelular, lo cual ocasiona la activación de los neutrófilos y con ello, un daño tisular sobreañadido.

La liberación de oxígeno desencadena, además, la activación de las plaquetas y estimula la coagulación intravascular diseminada. La coagulación intravascular diseminada (CID), consiste en la generación excesiva y anormal de trombina y plasmina, junto con un aumento de la agregación plaquetaria y del consumo de factores de la coagulación, ocasionando las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome, la trombosis, la hemorragia o ambas, ver figura 6. La formación de trombos es además facilitada, por la existencia de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los receptores de la proteasa activada (PARs), son el nexo de conexión entre la hemostasia y la inflamación[254]. Por otro lado, el oxígeno produce la oxidación de múltiples productos plasmáticos, tales como proteínas, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y otras muchas sustancias necesarias para la nutrición celular, proliferación celular, producción de energía, etc. La oxidación de albúmina ocasiona hipoalbuminemia, un predictor independiente de mortalidad[253]. Además, los cambios oxidativos de las proteínas llevan a la inhibición enzimática y por ende de las actividades vinculantes, así como alteración de la inmunidad humoral, inmunoglobulina G e inmunoglobulina M.

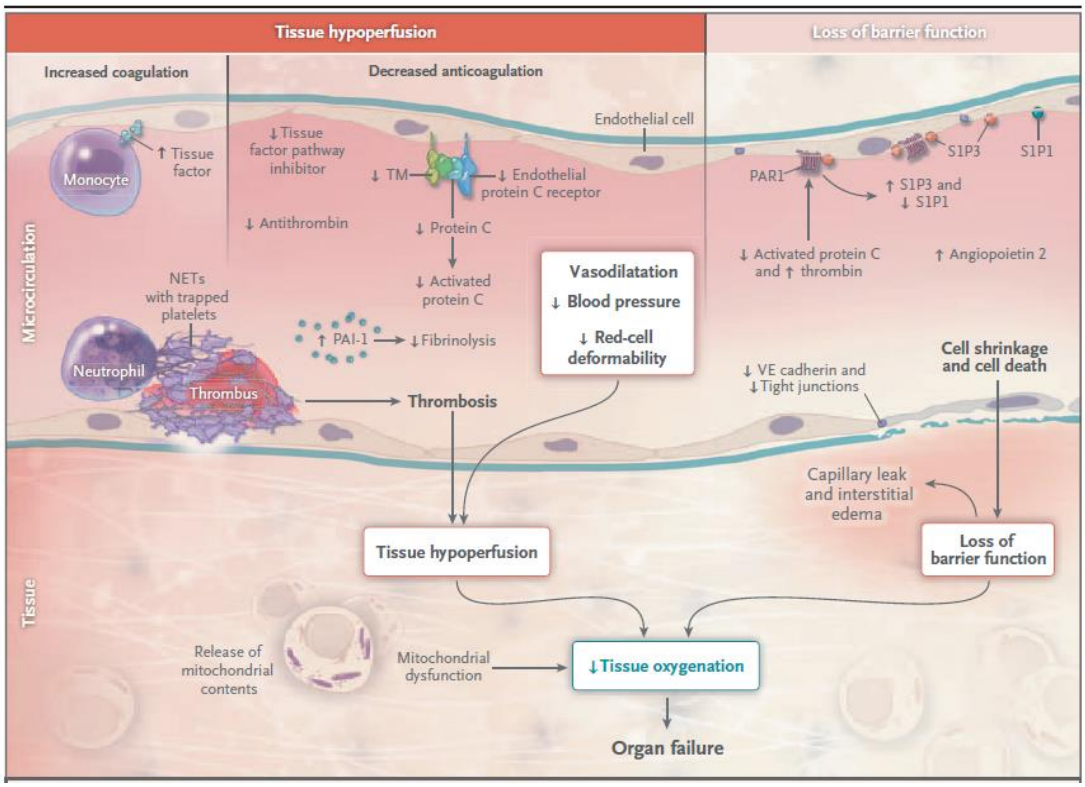


Figura 6. Fallo orgánico en sepsis y disfunción del endotelio vascular y mitocondria.

**NET: Trampas extracelulares de neutrófilos. PAR1: Receptor 1 de la proteasa. PAI-1: Inhibidor del plasminógeno activado tipo 1. S1P1 y S1P3: Receptores de la esfingosina-1 fostato endoteliales.
Fuente: Angus D, M.D., M.P.H, Poll T Van der, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-852. doi:10.1056/NEJMra1208623[254]

Durante la sepsis se produce la activación de las vías de la coagulación, mediante el factor tisular, el consumo de los mecanismos anticoagulantes (proteína C, antitrombina e inhibidor del factor tisular), y el aumento del inhibidor del plasminógeno activado tipo 1 (PAI-1). Por otro lado, a través de la activación del receptor 1 de la proteasa (PAR1) se produce un aumento de los niveles de angiopoyetina 2 y la alteración del balance de los receptores de esfingosina-1-fosfato endoteliales (S1P1 y S1P3, con un aumento de este último), ocasionando un daño en la barrera endotelial a través de los mecanismos proinflamatorios y protrombóticos activados.

Si atendemos a los mecanismos hormonales, existe una desregulación durante la sepsis. La hormona de crecimiento (GH), juega un papel fundamental en enfermos críticos, mejorando el balance nitrogenado en pacientes con sepsis. La inactivación de la GH, así como del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) por la oxidación, ocasiona una pérdida de musculatura, así como un retraso de curación de los tejidos y órganos dañados. En el caso de

la oxidación de la insulina, se produce la alteración de la capacidad de absorción de la glucosa, aminoácidos y otras sustancias esenciales por las células, ocasionando una hiperglucemia. Por otro lado, se puede producir una insuficiencia adrenal primaria o secundaria, con hipotensión e hipoglucemia como manifestaciones clínicas más frecuentes. La inactivación de la tirotropina y de las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) , tiroxina (T_4), se ha relacionado como factor de mal pronóstico en la sepsis, describiendo niveles más bajos de T_4 en pacientes con shock septico[255]. La vasopresina es oxidada, ocasionando la vasodilatación del shock séptico. Por tanto, la expresión de angiotensina II y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), son claves para prevenir la muerte asociada al shock séptico[256].

En el caso de la respuesta antiinflamatoria, tanto el sistema humoral, celular y los mecanismos neuronales juegan un papel clave. Así, los fagocitos pueden convertirse en células antiinflamatorias promoviendo la reparación tisular. Las células T reguladoras y supresoras mieloides, son las encargadas de inhibir la inflamación. Concretamente, las células T CD4+ liberan acetilcisteína, que actúa a nivel de los receptores colinérgicos α-7 de los macrófagos, inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, los mecanismos neuronales pueden inhibir la inflamación a través, del llamado reflejo neuroinflamatorio.

Por tanto, no todas las bacteriemias ocasionarán una sepsis, produciéndose sólo cuando la bacteria sobrepase las defensas antibacterianas del hospedador. Existen una serie de características microbiológicas, que favorecen el desarrollo de sepsis ante un episodio de bacteriemia como son, el tipo de respiración celular del microorganismo, siendo los microorganismos anaerobios facultativos los microorganismos más prevalentes en la etiología de la sepsis. Otras características son, la presencia de cápsula, la capacidad bacteriana para formar biofilm debido a su actuación como aislante químico, la capacidad de producir hemolisinas y de mecanismos antioxidantes[253]. De tal forma, aquellas bacteriemias ocasionadas por bacterias *Gram negativas* asocian una mayor incidencia de sepsis y de shock séptico frente a las bacteriemias ocasionadas por bacterias *Gram positivas* o fungemias. Por otro lado, existen una serie de factores relacionados con la predisposición del individuo a padecer una infección y una disfunción aguda de órganos[254], como son el caso de ciertas enfermedades crónicas subyacentes como la enfermedad renal crónica, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los trastornos hematológicos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las neoplasias, o el tratamiento inmunosupresor[257]. La edad, el sexo y la raza, son también factores que se han

relacionado con el desarrollo de sepsis, describiéndose mayor incidencia en rangos de edad extrema, en varones y en la raza negra[257]. En cambio, los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de disfunción de órganos son menos conocidos y abarcan tanto al agente etiológico, como la genética del paciente o a la oportunidad de recibir tratamiento. Existe un interés reciente entre la comunidad científica en el estudio de la contribución de las características genéticas en el desarrollo de la sepsis. De esta forma, muchos estudios se han focalizado en el estudio del polimorfismo genético que codifica las diferentes proteínas implicadas en la patogenia de la sepsis, incluyendo citocinas y otros mediadores incluidos en la inmunidad innata, en la coagulación o en la fibrinólisis. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la población incluida en los estudios, los resultados hasta la actualidad no han sido concluyentes[254].

Sepsis: Origen y estandarización de los criterios diagnósticos

Sepsis es uno de los síndromes más antiguos y desconocidos en la medicina. Hipócrates definía sepsis (*σῆψιζ)* como "*la descomposición o putrefacción de la materia orgánica animal o vegetal*" por la cual la carne se descomponía, *"las ciénegas generan el olor fétido y las heridas se agravaban*". Posteriormente Galeno, describió a la sepsis como un "*evento necesario para la curación de las heridas*". Tras la aceptación de la teoría de los gérmenes por autores como Semmelweis, Pasteur, entre otros, sepsis fue definida como una infección sistémica descrita a menudo "*como sangre envenenada*", la cual se producía por la invasión y propagación de los gérmenes por el organismo a través del torrente sanguíneo. Sin embargo, con la introducción de los antibióticos a la práctica clínica, la teoría microbiana no pudo explicar por si sola la patogenia de la sepsis, ya que muchos pacientes con sepsis morían pese a la erradicación del patógeno. Por ello, se propuso como teoría patogénica la respuesta del hospedador, excluyendo al germen como responsable último de la fisiopatología de las sepsis[254].

La definición clínica de sepsis ha sido redefinida a lo largo del tiempo. Mientras que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es la respuesta del organismo a una etiología no infecciosa, la sepsis es ocasionada por una etiología infecciosa, la cual ocasiona una disfunción severa de órganos a través de la desregularización de la respuesta del organismo frente al agente etiológico, pudiendo llevar al fracaso multiorgánico (FMO), al shock

séptico e incluso a la muerte. En Estados Unidos, el 2% de los pacientes admitidos en el hospital tienen una sepsis, produciéndose más de 750.000 ingresos-año por sepsis[257]. De estos pacientes se calcula que la mitad recibirán tratamiento en UCI[258].

En 1.991 se celebró el primer comité internacional de expertos, introduciéndose el concepto novedoso de SRIS con el fin de denominar la respuesta inflamatoria del organismo frente a diversas etiologías tanto infecciosas como no infecciosas. Los criterios diagnósticos son resumidos en la tabla 8.

Tabla 8. *Criterios diagnósticos de SRIS.*

Temperatura >38ºC o <36ºC
Frecuencia cardiaca >90 lpm
Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $PaCO_2$ <32 mmHg.
Leucocitosis >12.000 células/mm^3 o <4.000 células/mm^3 o >10% de formas inmaduras (cayados)

**lpm: Latidos por minuto. PaCO2: Presión arterial de CO2.
Fuente: Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W 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):1644-1655 [259].

En el comité de consenso se recomendó el empleo del término sepsis, cuando el SRIS se produzca en un paciente en el que se sospeche o se haya demostrado una infección[259]. Cuando la sepsis se asocia a hipotensión refiriéndonos a esta como la tensión arterial sistólica (TAS) <90 mmHg, tensión arterial media (TAM) <70 mmHg o una disminución >40 mmHg con respecto a su valor basal o la disfunción de órganos se denomina sepsis grave. El shock séptico sería definido por la presencia de hipotensión asociada a sepsis, que se acompaña de acidosis láctica o hipoperfusión de los tejidos, no siendo reversible tras la reanimación adecuada con fluidos intravenosos, requiriendo tratamiento con aminas vasoactivas[256]. Todas estas definiciones y conceptos clínicos fueron ampliamente aceptados en la práctica clínica y en trabajos de investigación, debido a su facilidad de empleo definiendo SRIS hasta shock séptico, como un cuadro clínico continuo.

En 2001 se llevó a cabo otra conferencia de consenso internacional, en las que participaron las principales sociedades científicas como son: *European Society of Intensive Care*

Medicine (ESICM), *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), *American College of Chest Physicians* (ACCP), *American Thoracic Society* (ATS) y *Surgical Infection Society* (SIS)[260]. Dicha conferencia validó las definiciones de sepsis, sepsis grave y shock séptico y su utilidad clínica, propuestas por el anterior consenso, aunque también admitió la falta de especificidad de algunos signos clínicos de síndrome respuesta inflamatoria sistémica, ya que por ejemplo la taquicardia y la leucocitosis, podría presentarse en muchas infecciones locales y en otras enfermedades de origen no infeccioso, careciendo por tanto de utilidad para distinguir sepsis de otras entidades clínicas[261]. Con el fin de solucionar la inespecificidad de los signos clínicos que definen el término de sepsis, propusieron un nuevo sistema para clasificar la sepsis basándose en la predisposición, la infección, la respuesta y la disfunción orgánica[256]. De esta forma se definió sepsis como la presencia de una infección confirmada o sospechada junto con dos o más criterios de SRIS, ver tabla 9.

Debido a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, se han revisado las definiciones de sepsis y shock séptico recientemente. En 2.016, se ha llevado a cabo el III Congreso Internacional "*Sepsis-3*" formado por expertos de la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) y de la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), donde se definió sepsis, como un síndrome clínico originado por la disfunción orgánica, suponiendo una amenaza para la vida, y la cual es producida por la desregulación de la respuesta sistémica pro y antiinflamatoria frente a una infección[262]. De esta forma, se eliminó el término de sepsis grave, al emplearse de forma indistinta los términos de sepsis y sepsis grave, y se definió como shock séptico, como aquella situación en la que las alteraciones en la circulación, a nivel celular y metabólico, son lo suficientemente profundas como para aumentar la mortalidad, ocasionando una tasa de mortalidad cercana al 40%[262]. El shock séptico puede ser identificado por persistencia de hipotensión, pese a la reanimación con fluidos intravenosos de forma adecuada, y a nivel bioquímico por la hiperlactacidemia[262]. En el shock séptico, por tanto, para el mantenimiento de la tensión arterial media (TAM) ≥ 65 mmHg o para mantener la cifra de lactato inferior a 2 mmol/l (18 mg/dl) se requiere agentes vasoactivos.

Tabla 9. *Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico.*

Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	**Presencia de dos o más de los siguientes:**
Variables generales	Fiebre (Tª >38,3ºC) o hipotermia (Tª<36ºC)
	Taquicardia (FC> 90 lpm)
	Taquipnea
	Alteración del estado mental
	Edema o balance positivo de fluidos
	Hiperglucemia (glucosa ≥120 mg/dl en ausencia de diabetes)
Variables inflamatorias	Leucocitosis(>12.000µl^{-1}) o leucopenia (<4.000 µl^{-1})
	Recuento normal con >10% de formas inmaduras
	PCR >2 DE del valor normal
	Procalcitonina >2 DS del valor normal
Variables hemodinámicas	Hipotensión arterial (TAS <90 mmHg, TAM <70 mmHg o descenso TAS >40 mmHg o >2 DE del límite inferior de la normalidad)
	SvO2 > 70%
	IC >3,5 l/min/m^2
Variables de disfunción orgánica	Hipoxemia arterial (PaO2/FiO2<300)
	Oliguria
	Incremento de creatinina >0,5 mg/dl
	Coagulopatía (INR >1,5 o TTPA >60 seg)
	Plaquetopenia (<100.000 µl^{-1})
	Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total >4 mg/dl)
Variables de perfusión tisular	Hiperlactacidemia
	Disfunción del relleno capilar
	Infección, sospechada o documentada, y SRIS.
Definición de sepsis	
Definición de sepsis grave	Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órganos o alteraciones relacionadas con la hipoperfusión:
	-Acidosis metabólica
	-Hipoxemia arterial (PaO_2<75 mmHg o PaO_2/FiO_2<250)
	-Oliguria (<0,03 l/h durante 3 horas o <0,7 l/h durante 24 horas)
	-Coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50%, o <100.000/mm^3)
	-Encefalopatía (cifra<14 en la escala de Glasgow)
Definición de shock séptico	Hipotensión persistente al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de hipoperfusión o disfunción de órgano.

** SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. TAS: Tensión arterial sistólica, TAM: Tensión arterial media. PaO2: presión arterial de oxígeno. FiO2: Fracción inspirada de oxígeno; IC: Índice cardiaco. SvO2: Saturación venosa mixta. PCR: proteína C reactiva. FC: frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto. DE: Desviación estándar. INR: International Normalized Ratio. TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada. mmHg: Milímetros de mercurio. min: Minutos. h: Hora. L: litros. seg: Segundos. mg: miligramos. dl: Decilitro. Fuente: Levi M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-1256 260.

Presentación clínica

El cuadro clínico es muy variable, depende del estado de salud del paciente y sus comorbilidades, origen de la infección, la etiología, la disfunción orgánica desarrollada así como, del intervalo del tiempo transcurrido hasta su valoración clínica y tratamiento, variando su presentación clínica desde cuadros clínicos de escasa gravedad clínica ocasionados por el paso puntual de una baja carga microbiana al torrente sanguíneo hasta el shock séptico[174].

Los pacientes que padecen una enfermedad infecciosa pueden experimentar alteraciones a nivel del sistema nervioso central que van desde anomalías sutiles hasta la confusión o el coma, en los casos de shock séptico. Los estudios de imagen realizados generalmente no muestran lesiones focales; sin embargo, en el electroencefalograma (EEG), se muestran datos difusos de encefalopatía metabólica no focal. La polineuropatía del enfermo crítico y la miopatía también son manifestaciones neurológicas frecuentes, especialmente en paciente con periodos prolongados de encamamiento e ingreso en UCI[254].

Cuando se produce la disfunción aguda del sistema respiratorio, la hiperventilación y la alcalosis respiratoria, puede ser una de las manifestaciones agudas del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el cual es definido, por la presencia de hipoxemia arterial ($PaO_2/FiO_2 <300$) con infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, en ausencia de neumonía o insuficiencia cardiaca[256]. Se produce como consecuencia de una lesión epitelial alveolar difusa, con aumento de la permeabilidad de la barrera y exudación de un líquido rico en proteínas en los compartimentos intersticiales y aéreos. A menudo para su tratamiento se precisa de ventilación mecánica[256].

Desde el punto de vista cardiovascular, la hipotensión y la hiperlactacidemia son las manifestaciones clínicas más frecuentes. En el caso de que la hipotensión persista pese a la reanimación con fluidos adecuada, se requiere del empleo de vasopresores, pudiendo suceder la disfunción miocárdica[254].

Desde el punto de vista de la función renal, se produce un fracaso renal agudo, con azotemia y oliguria, pudiendo experimentar una proteinuria mínima o insuficiencia renal grave, que requiere, en ocasiones de terapia renal sustitutiva. Los mecanismos patogénicos son la hipovolemia, la hipotensión, la vasoconstricción y la exposición a fármacos tóxicos[256].

En el aparato digestivo, la barrera del intestino puede alterarse, permitiendo la translocación de bacterias a la linfa y a la sangre circulante. Otra de las alteraciones que puede asociarse a la sepsis es el íleo paralítico o adinámico.

Además, los pacientes con sepsis pueden manifestar un amplio espectro de lesiones cutáneas, que van desde la reacción cutánea en el lugar de inoculación de la infección (como son las pústulas y escaras, entre otras), a lesiones que aparecen por diseminación hematógena en la piel o en los tejidos blandos subyacentes (como petequias, pústulas, ectima gangrenoso o celulitis), o bien erupciones difusas producidas por toxinas hematógenas y lesiones hemorrágicas o necrosadas.

Otras alteraciones tales como el mal control de glucemia, la trombocitopenia, la coagulación intravascular diseminada (CID), la disfunción adrenal, con hipotensión e hipoglucemia o síndrome del enfermo eutiroideo, pueden ser comunes en pacientes con sepsis.

La clínica además, es variable en función de la población afectada, de tal forma que en pacientes mayores de 65 años, el cuadro clínico puede presentarse de forma atípica, con una caída casual, un deterioro generalizado o disminución del nivel de conciencia[263, 264], presentándose con menor frecuencia el shock séptico en mayores de 80 años[265]. Esto se ha relacionado con la inmunosenescencia, el origen de la infección y el agente etiológico[36].

Métodos diagnósticos

Debido a la elevada morbimortalidad asociada a los cuadros de sepsis es fundamental la realización de un diagnóstico rápido y certero con el fin de modificar el curso clínico del síndrome, evitando de este modo el fracaso multiorgánico y la muerte. Por otro lado, la identificación de los patógenos debe ser rápida y con elevada especificidad, con el fin de limitar el empleo de tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado y con esto, evitar el riesgo de aparición de resistencias, así como la mortalidad[14]. Por ello, la estrategia para el diagnóstico de sepsis, debe de estar basada en un algoritmo diagnóstico que incluya los hallazgos clínicos y los resultados de test diagnósticos *in vitro*[266], por lo que es necesario de una estrecha cooperación y colaboración entre los clínicos y los profesionales de laboratorio.

Los hemocultivos

Los hemocultivos fueron durante mucho tiempo el único método diagnóstico de sepsis, siendo todavía en la actualidad el "*Gold Standard*" para su diagnóstico[267] debido a su sensibilidad, reproductibilidad y escaso coste.

No existe una recomendación universal de cuando está indicado la extracción de los hemocultivos, realizándose generalmente ante la presencia de escalofríos, fiebre o hipotermia o ante un hallazgo analítico de leucopenia, leucocitosis o trombopenia que no se encuentre relacionado con procesos hematológicos, otros signos de infección local, así como en el caso de sospecha clínica de endocarditis. El momento de la extracción de la sangre debe coincidir con el mayor número de bacterias viables en sangre. Para ello suele realizarse la extracción de hemocultivos con la aparición de escalofríos, lo cual aparece una hora tras la entrada del microorganismo en el torrente sanguíneo y precede al pico febril. Debe de hacerse siempre antes de iniciarse la administración del antibiótico, o bien coincidiendo con su concentración valle, es decir, justo antes de la siguiente dosis. En los medios de cultivo se incluyen carbón vegetal o resinas para neutralizar el efecto del antibiótico incluido en la muestra de sangre, y por otro lado, agentes líticos con el fin de facilitar el crecimiento de microorganismos que han sido fagocitados, así como anticoagulantes. En el caso de las *Micobacterias spp.* y los hongos, debe de emplearse medios que contengan Middlebrook 7H9[14].

La sensibilidad es directamente dependiente del volumen de la muestra, aumentando su sensibilidad entre 3-5% por cada mililitro de sangre cultivada. En adultos, generalmente la muestra sanguínea recogida es ≥ 20 ml, inoculando esta en dos botellas, una de anaerobios y otra de aerobios. Esto constituye un set de hemocultivos[14], siendo recogida en primer lugar la botella de aerobios[268]. Se recomienda la toma de varios sets de hemocultivos en un corto periodo de tiempo, excepto cuando exista una bacteriemia persistente documentada por infección endovascular[268], con el fin de obtener una mayor sensibilidad[269]. Esto es debido a la escasa cantidad de microorganismos presentes durante un episodio de bacteriemia, con cifras que varían entre 1-10 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml a 1×10^3 y 1×10^4 UFC/ml[14]. De esta forma, se ha descrito un aumento de la rentabilidad diagnóstica, con la extracción de varios sets de hemocultivos, pasando de una sensibilidad de 60-80% en el caso de la extracción de un único sets de hemocultivos, al 80-90% con la extracción del segundo sets y al 95-99% de sensibilidad con la extracción de un tercer sets[162].

En general, no existe una recomendación universal sobre el intervalo de tiempo que ha de transcurrir entre cada extracción de hemocultivos. Por lo general es de 1 a 30 minutos, aunque este intervalo de tiempo se puede acortar en casos de extrema urgencia donde el inicio del tratamiento antibiótico no puede retrasarse, pudiéndose extraer ambos hemocultivos simultáneamente de extremidades diferentes[3]. La toma de múltiples sets de hemocultivos de una única venopunción o de un catéter intravascular debe de ser evitado[268]. En el caso de sospecha de infección de catéter, deben de extraerse dos sets de hemocultivos, con un tiempo diferencial entre cada set, uno del catéter y otro de una venopunción periférica, alcanzando de esta forma una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94%. Por otro lado, el catéter debe de ser retirado y cultivado el punto de inserción de éste en un medio semicuantitativo[14]. Se recomienda repetir una nueva tanda de hemocultivos a las 48-72 horas de una bacteriemia ya diagnosticada, a fin de conocer si persiste la bacteriemia[162].

Como desventaja, los hemocultivos requieren un tiempo de incubación entre 6 horas y 5 días, ocasionando, por ende, un retraso en el diagnóstico de sepsis, así como un retraso en el tratamiento dirigido. En el caso de fungemia o de una bacteriemia causada por *Legionella spp., Brucella spp., Bartonella spp. o Nocardia spp.*, se requiere incluso un tiempo de incubación superior. En el caso de *Mycobacterium spp*. ,debe de ser cultivado durante cuatro semanas[268].

La mayoría de los laboratorios en la actualidad emplean incubadores automáticos, lo cual reduce significativamente la carga de trabajo, el tiempo de incubación y los índices de contaminación por manipulación de muestras. Los incubadores automáticos, realizan una monitorización continua para la detección de los hemocultivos positivos, identificando el crecimiento de los microorganismos por la producción de CO_2, lo cual origina un aumento en el pH, que se visualiza con cambios en la coloración, en la señal de fluorescencia o variaciones en redox[14].

Con el fin de reducir el tiempo diagnóstico, una vez que los cultivos comienzan a positivizarse, se realiza la tinción de Gram. Los subcultivos, pasajes de bacterias viables derivadas de otro cultivo a un medio de cultivo nuevo, son realizados también en este punto, permitiendo la identificación, e incluso la obtención del antibiograma en el trascurso de 24-48 horas. De esta forma, se otorga información microbiológica relevante del agente etiológico de la bacteriemia o fungemia, permitiendo orientar el tratamiento antimicrobiano, en las

24 horas tras la positivización del hemocultivo. Algunos laboratorios emplean además el test de coagulasa, que permite distinguir entre *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus coagulasa positivo*, y por tanto, identificar al *S. aureus* con importantes implicaciones clínicas y pronósticas[268]. En algunos laboratorios además, se emplean para una mayor aproximación diagnóstica, el test de coagulasa y el medio agar cromogénico, que permite identificar *S. aureus resistente a la meticilina* en sólo 18-24 horas[268]. Claramente esta solución representa una mejora de los métodos tradicionales, pero sólo es aplicable para la especie de *Staphylococcus spp.*, dando únicamente información útil acerca de la resistencia a un solo fármaco.

Sólo el 4-12% de los hemocultivos solicitados son positivos[270], siendo un tercio de estos pseudobacteriemias o hemocultivos contaminados[14]. Es difícil diferenciar entre un hemocultivo positivo que corresponde a una bacteriemia verdadera, de un hemocultivo contaminado durante la manipulación en el laboratorio o durante la extracción sanguínea[10]. El patógeno aislado en los hemocultivos también nos puede orientar. De esta forma, el aislamiento de *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* y otros microorganismos pertenecientes a la familia de las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae y Candida albicans,* presentan un valor predictivo positivo mayor del 90% de bacteriemia verdadera. En cambio, los microorganismos como el *Corynebacterum spp., Bacillus spp. y Propionibacterium acnes*, raramente representan una bacteriemia verdadera, con un valor predictivo positivo menor del 5%[8]. En el caso del grupo de *Streptococcus viridans, Staphylococcus coagulasa negativo y Enterococcus spp*., es más difícil de interpretar, describiéndose a estos microorganismos como agentes etiológicos de bacteriemia verdadera en el 38% , 15% y el 78% de los casos respectivamente[271]. El *SCN,* constituye un contaminante frecuente de los hemocultivos, al mismo tiempo, que un agente importante de bacteriemia, en pacientes con catéteres permanentes tipo reservorio o con dispositivos tipo marcapasos. Ante esta situación, el número de hemocultivos positivos es determinante, aumentando la probabilidad de bacteriemia verdadera con el mayor número de hemocultivos positivos[268]. Así mismo los resultados de los cultivos de otras localizaciones como urocultivos, exudado, líquido articular, etc., también puede ayudarnos a identificar una bacteriemia verdadera. Por tanto, para interpretar de forma correcta los resultados de los hemocultivos, se debe considerar al paciente globalmente: contexto clínico, biomarcadores, número de sets positivos, el lugar de

extracción de la muestra, el tiempo que tardó en positivizarse, así como el tiempo diferencial entre la positividad de ambos sets coleccionados de diferentes sitios de extracción y el microorganismo aislado[14].

Se ha relacionado la contaminación de una muestra con el volumen de esta, de tal forma que, una pequeña muestra de volumen se asocia con mayores tasas de contaminación. Esto puede ser debido a las dificultades presentadas en el mantenimiento de las condiciones de esterilidad debido a un mal acceso venoso[272].

En relación a la técnica empleada, en los últimos años se han analizado los índices de contaminación en función del tipo de acceso para la extracción de la muestra, presentando la venopunción un índice de 36%, seguido del acceso arterial con un índice del 10% y por último el acceso venoso central 7%[272]. Sin embargo, la venopunción es el método elección preferible para la toma de muestra[268]. Se ha demostrado que una técnica de asepsia adecuada consigue reducir el índice a contaminación en la venopunción a cifras inferiores del 30% [273].

En conclusión, pese al desarrollo de técnicas automatizadas, los hemocultivos no son el método ideal para el diagnóstico de la sepsis, debido a el gran volumen de muestra requerido, el gran número de falsos positivos, el tiempo de incubación requerido y la necesidad de valoración clínica para su interpretación.

Métodos diagnósticos moleculares

En los últimos años, con el fin de reducir el tiempo de identificación de los microorganismos y aumentar su sensibilidad, se han creado una serie de métodos moleculares entre los cuales se incluyen técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, métodos de secuenciación de ADN y microarrays ADN[268].

La introducción del MALDI-TOF ha revolucionado el diagnóstico de la bacteriemia, pudiendo identificar al agente etiológico en menos de una hora tras la positividad del hemocultivo[274]. Se trata de un método rápido y novedoso que compara el perfil proteico obtenido por espectrometría de masa de especies bacterianas y fúngicas con una base de datos de perfiles obtenidos para la identificación de microorganismos. Para ello, se requiere del empleo de métodos de enriquecimiento bacteriano y de purificación, mediante los cuales, se concentran las bacterias de la muestra y se eliminan los posibles elementos que puedan interferir en el proceso de identificación microbiológica. Existen una serie de kits comerciales de métodos

de enriquecimiento bacteriano y de purificación como el MALDI Sepsityper Kit (Bruker Daltonik) y el VITEK MS Blood Culture Kit (bioMérieux), aunque la mayoría de los laboratorios, emplean diversos métodos caseros basados en una lisis-centrifugación y el uso de detergentes suaves. El pellet bacteriano resultante, no sólo puede usarse para identificar el microorganismo etiológico, sino también para realizar otras pruebas de determinación de la sensibilidad, como pruebas colorimétricos (por ejemplo, Carba-NP test para detección de carbapenemasas), de aglutinación (como por ejemplo, para la detección de la PBP2a de *S. aureus resistente a la meticilina*) o de técnicas moleculares o proteómicas, para la detección de β-lactamasas, suprimiendo la necesidad de un subcultivo en medio sólido y adelantando los resultados del antibiograma a las primeras 24 horas[274].

Este proceso ha demostrado identificar con éxito a más de un 80% de los microorganismos implicados en las bacteriemias y fungemias, convirtiendo a MALDI-TOF en una herramienta indispensable en la práctica diaria de los laboratorios de microbiología. Además, pese a la inversión inicial que supone la adquisición del aparato, el MALDI-TOF ha demostrado ser una opción coste-eficaz con respecto al enfoque microbiológico tradicional de los hemocultivos. Sin embargo, la fiabilidad de la identificación depende de la naturaleza del microorganismo implicado, obteniéndose mejores resultados en bacteriemias producidas por bacterias *Gram negativos,* frente a las bacteriemias producidas por bacterias *Gram positivos* o levaduras, en el caso de las fungemias. En el caso de las bacterias *Gram negativas,* el MALDI-TOF presenta algunas limitaciones a la hora de discriminar entre algunas especies filogenéticamente próximas, o entre los distintos biovares de ciertas especies, debido a la similitud existente entre sus espectros de masas. El caso más notorio es el de *Shigella spp.*, que se identifica erróneamente como *Escherichia coli*. Otros grupos cuya similitud dificulta su identificación son, *K. pneumoniae, Enterobacter cloacae o Salmonella enteritidis*[275]. En el caso de las bacterias *Gram positivas,* debido a la naturaleza y grosor de su pared, hace que sean más difíciles de lisar. Debido a ello, la aplicación directa de las colonias a la placa de MALDI-TOF, puede ocasionar menores tasas de identificación. La presencia de bacteriemias polimicrobianas también supone una limitación para el diagnóstico, ya que, en el mejor de los casos, sólo se obtiene la identificación del microorganismo presente en mayor proporción. Además, se han observado peores resultados cuando se incorporan partículas de carbón en los frascos de hemocultivo, ya que parece que éstas interfieren con el proceso de lectura en

el MALDI-TOF[275]. Por ello, la tinción de Gram sigue siendo de obligada realización tras la positividad de los hemocultivos, obteniéndose los mejores resultados cuando se combina el MALDI-TOF con los métodos microbiológicos tradicionales[275].

Las ventajas del empleo de MALDI-TOF en la práctica clínica son: la optimización del tratamiento de forma precoz entre las 20-30 primeras horas; un acortamiento de la duración de los tratamientos antimicrobianos del 14%, de 18,6 días a 15,9 días; una menor estancia hospitalaria, consiguiendo una reducción del 40%, alrededor de una semana y en un 76% la estancia en UCI, de 4,3 días a 1,2 días y con ello una disminución de la morbilidad y mortalidad por sepsis[275]. En datos económicos, se produce una reducción del coste sanitario a la mitad, pasando de un coste medio de 28.677 a 15.784 $ por paciente. Por tanto, se ha incorporado el MALDI-TOF en los últimos años tanto a los programas de optimización del tratamiento antimicrobiano (PROA), como a los programas de optimización de pruebas de diagnóstico microbiológico (PRODIM)[275].

Las técnicas moleculares, son las técnicas diagnósticas más prometedoras para el diagnóstico de sepsis. Se trata de un test diagnóstico *in vitro* cualitativo, empleado para la detección e identificación de ácidos nucleicos bacterianos y especies de *Candida spp*. a través de su amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa, y posterior identificación por espectrometría de masa (PCR/ESI-MS) [276,277], con una rentabilidad diagnóstica hasta tres veces superior frente a los hemocultivos[276]. Una de las mayores ventajas de estas técnicas es su capacidad para detectar tanto el ADN de células bacterianas muertas o de células aglutinadas e incluso de bacterias fagocitadas, proporcionando una mayor sensibilidad que los hemocultivos las cuales detectan UFC[274] .Esto ocasiona una ventaja en el caso de bacterias no viables o no cultivables, tales como *Coxiella spp., Bartonella spp., Whipple spp*. Sin embargo, al mismo tiempo, representa una de sus mayores desventajas con elevado número de falsos positivos. Por otro lado , también puede identificarse genes codificadores de resistencia antimicrobiana, como el gen mec A, van A, van B y KPc[270]. En la actualidad se encuentran comercializados algunos métodos moleculares, como son el Iridica Plex ID, SeptiFast, SepsiTest, Nanopore sequencing (minION), U-d HRM, con resultados muy heterogéneos entre ellos[270], ver tabla 9. Aún se han realizado pocos estudios que evalúen la eficacia clínica, tras la incorporación de estas técnicas al algoritmo diagnóstico.

Los test rápidos basados en PCR múltiples en tiempo real, tales como GeneXpert MRSA/SA BC Assay, identifican el *S. aureus* y el gen mec A, lo cual permite la diferenciación de *SASM y SARM* en 1,5 horas, con una sensibilidad del 99% y especificidad del 100%[14].

Los microarrays, son una serie de sondas de ADN unidas a un soporte sólido en una disposición regular y prefijada. El ácido nucleico diana que será detectado, puede ser ADN o ARN, el cual es previamente marcado con una sustancia fluorescente o radiactiva previa a la hibridación. Estos permiten la detección de la mayoría de los microorganismos (90-95% de las especies productoras de bacteriemia) así como de genes de resistencia tales como mec A, van A/van B y bla_{KPC}[14] en 2,5-4 horas. La principal ventaja con respecto a las técnicas de biología molecular es que pueden detectarse en un único proceso miles de genes, además presenta un menor número de falsos positivos o falsos negativos. Como desventaja, es que los microarrays precisan de una mayor carga bacteriana, de $1x10^6$ a $2x10^8$ UFC/ml para bacterias *Gram Positivas y* de $2x10^7$ UFC/ml para bacterias *Gram Negativas*[14].

La técnica FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), consiste en la unión de sondas específicas de fluorescencia a ácidos nucleicos de patógenos (16 S rARN en el caso de las bacterias y de 18 S rARN para hongos), observando su unión con el empleo del microscopio de fluorescencia[14]. La elección de las sondas depende, de los resultados de la tinción de Gram, pudiendo emplearse sondas para *Staphylococcus spp. (S. aureus, SCN*), sondas para *Enterococcus spp. (E. faecalis, E. faecium)*, sondas para bacterias *Gram negativas (E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae*) y sondas para levadura (C. *albicans, C. parapsilosis, C. krusei, C. glabrata*). En la actualidad, existen diferentes métodos comercializados como AccuProbe System con sensibilidad y especificidad para especies de *S. aureus, S. pneumoniae, Enterococcus spp.* y *Streptococcus grupo A y B* cercana al 97%, o el PNA-FISH y QuickFISH con resultados en 1,5 a 3 horas, con una sensibilidad del 97-100% y una especificidad variable entre el 90-100%[14].

En los últimos años, se ha introducido un método diagnóstico molecular rápido y prometedor denominado SeptiCyte Lab (RT-qPCR), capaz de detectar marcadores específicos inflamatorios humanos y con ello diagnosticar un cuadro séptico en sus primeras 4-6 horas. Se basa en la cuantificación de la expresión de cuatro biomarcadores de ARN (CEACAM4, LAMP1, PLA2G7 y PLAC8) de la inmunidad innata. Este test aún no se encuentra

comercializado, precisando de mayor número de estudios acerca de su rentabilidad diagnóstica y utilidad clínica.

Biomarcadores

Con el fin de facilitar el diagnóstico y el tratamiento precoz, se han comercializado una serie de biomarcadores de sepsis, entre los cuales se encuentran el lactato, el recuento de leucocitos, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), presepsina, citocinas/quimioquinas (IL-6, Il-8, IL-10, TNF-α, etc.), proteína de lipopolisacáridos (LBP), CD64 polimorfonuclear (nCD64), receptor soluble de células mieloides-1 (sTREM-1) y el receptor soluble tipo uroquinasa de plasminógeno activo (suPAR), entre otros. De todos estos, sólo algunos han mostrado utilidad clínica en algoritmo de decisión clínica. Así mientras que, los biomarcadores tradicionales, tales como el lactato y el recuento de leucocitos presentan escasa especificidad para determinar etiología infecciosa, la procalcitonina, presenta capacidad para diferenciar entre enfermedad infecciosa y no infecciosa[278].

La PCR, fue el primer biomarcador empleado como "*Gold Standard"* para el diagnóstico de sepsis. Se trata de una proteína de fase aguda liberada por los hepatocitos en respuesta a cualquier tipo de proceso infeccioso (bacteriano o vírico) o cualquier proceso inflamatorio, limitando por ello, su especificidad para el diagnóstico del cuadro séptico[279]. Comienza a elevarse a partir de las 12 horas tras la injuria no siendo, por tanto, de utilidad en el diagnóstico inicial del cuadro clínico. Puede ser empleada para monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque debido a su baja especificidad, esta puede continuar elevada aún cuando la infección esté remitiendo por la coexistencia de otros procesos inflamatorios. Por tanto, la PCR es un biomarcador con elevada sensibilidad y baja especificidad para la sepsis, y que además presenta un valor pronóstico limitado.

En los últimos años, se ha añadido un nuevo biomarcador de sepsis, la procalcitonina. Es el precursor de la calcitonina humana sintetizada en la glándula tiroides y por las células neuroendocrinas del pulmón. Su producción aumenta entre las 2-6 horas tras el estímulo, alcanzando su nivel pico de forma muy precoz entre las 12-36 horas, correlacionándose su valor con la intensidad del estímulo. Otra condición que hace a la procalcitonina un buen marcador de sepsis es su vida media corta de 20-36 horas, descendiendo rápidamente sus valores tras la resolución del estímulo[266]. En el caso de infección bacteriana, se han publicado

valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90% si se utiliza el valor de 2 ng/ml como punto de corte, aumentando su sensibilidad y especificidad al 98% en el caso de que el punto de corte se eleve a 10 ng/ml. Sin embargo, el valor de corte para infección bacteriana aún se encuentra en debate, ver tabla 10. En el caso de infección del tracto respiratorio inferior, se han propuesto puntos de corte entre 0,15 a 0,25 ng/dl, empleando puntos de corte más elevados en infecciones de otras localizaciones, generalmente >0,50 ng/dl[266]. En multitud de estudios realizados en infección respiratoria se ha demostrado su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento, observándose una disminución del 30-50% de los valores iniciales de PCT, con la resolución del estímulo infeccioso. Por ello, en los últimos años, se ha incorporado su empleo en la práctica clínica diaria y en los programas de PROA, empleando su monitorización durante el curso clínico, con el fin de discontinuar, desescalar o realizar terapia secuencial precoz. Sin embargo, nunca debemos de olvidar que los valores de procalcitonina deben de ser interpretados siempre con cautela, dentro del contexto clínico del paciente, y el resto de las pruebas de laboratorio, microbiológicas y radiológicas [266].

Tabla 10. *Valores de corte de procalcitonina y su correlación con infección.*

Valor de procalcitonina	Correlación clínica
<0,05 ng/ml	Sujeto sin infección
0,05-0,5 ng/ml	Infección local
0,5-2 ng/ml	Infección sistémica
2-10 ng/ml	Sepsis
>10 ng/ml	Shock séptico

Fuente: Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim S. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis : Systematic review and meta- analysis.*PLoS One*. 2018;4:1-12 [280].

La presepsina, es una proteína soluble de racimo constituida por 14 subtipos diferentes (sCD14). Se trata de un co-receptor de membrana para endotoxinas de macrófagos y monocitos, el cual es liberado durante la infección, alcanzando su pico máximo entre las 24-72 horas del inicio de la infección. En los últimos años ha ganado interés como biomarcador pronóstico de sepsis debido a la correlación con la gravedad de la presentación clínica y

escalas pronósticas tipo SOFA o APACHE, y actuando como factor independiente de mortalidad, tanto temprana como tardía[281]. Sin embargo, si la comparamos con otros biomarcadores, tanto la PCT como el lactato, han demostrado superioridad como biomarcadores pronósticos, en cambio, la PCR mostró resultados inferiores como biomarcador pronóstico frente a la presepsina. Con el fin de establecer los valores de corte, es necesario la realización de mayor número de ensayos clínicos, considerando la elevación de la presepsina en determinados escenarios clínicos tales como, la edad >65 años o el caso de enfermedad renal[281].

La interleucina 6 (Il-6) y la interleucina 8 (Il-8), son dos biomarcadores de sepsis con elevada sensibilidad y especificidad para sepsis. Además de poseer un elevado valor como biomarcador pronóstico de sepsis. Hasta la actualidad solamente ha sido empleada en la práctica clínica en pediatría, aunque existen estudios, que demuestran su utilidad en otro tipo de pacientes, como es el caso del paciente neutropénico[282].

Otro biomarcador de infección es la región medial de la proadrenomodulina (RM-proADM), la cual ha demostrado utilidad como biomarcador para diferenciar entre una infección bacteriana y vírica, así como, biomarcador pronóstico de sepsis, demostrando superioridad sobre la PCT. Un punto a tener en cuenta es que sus niveles aumentan con la edad, lo que nos obliga a modificar los puntos de corte empleados en pacientes mayores de 70 años[283].

El lactato, es un biomarcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, mostrando escasa especificidad como biomarcador de sepsis, no siendo útil su empleo para discernir entre cuadros sépticos y otros síndromes de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, se trata de un biomarcador con elevado valor predictivo, relacionándose valores ≥2 mmol/l con mayor gravedad del cuadro clínico y mayor mortalidad[284].

Tabla 11. *Resumen de las cualidades de los diferentes test moleculares comercializados.*

Métodos moleculares	Técnica	Volumen de la muestra	Tiempo de resultado (horas)	Límite de detección	Alcance de detección	Habilidad para detectar infección polimicrobiana	%Sensibilidad/% especificidad	Marcadores de resistencia antimicrobiana
Iridica Plex ID (Abbott Molecular)	Múltiples PCR/ESI-MS	5 ml	6	0,25-128 UFC/ml	780 bacterias y Candida spp; elevada capacidad de amplificación.	Sí semicuantificación de la carga	45-83/69-94	mecA, van A, vanB y bla_{KPC}
SeptiFast (Roche Diagnostic)	Múltiples PCR en tiempo real/ análisis de fundición	1,5 ml	4-6	3-100 UFC/ml	>16 bacterias, Candida spp. y Aspergillus fumigatus; baja extensibilidad	Sí; semicuantificación de la carga	63-83/83-95	mec A (después de positividad de Staphylococcus aureus)
SeptiTest (Molzyme)	PCR Universal/Secuenciación	1 ml	8-10	10-80 UFC/ml	>345 bacterias y 13 hongos; altamente extensible	Sí, no cuantifica la carga	11-87/83-96	No
MinION (Oxford Nanopore Technologies)	Secuenciación Nanopore	10 ng	4-6	≈100 copias/ml	Validación inicial de pocos virus y bacterias; altamente extensible	Potencialmente sí con cuantificación de la carga	No aplicable/97-100	Puede ser añadido en un futuro
U-dHRM	PCR digital/elevado análisis de fundición	1 ml	<4	Única célula	37 bacterias; altamente extensible para incluir otras bacterias, virus y hongos	Si, cuantificación de carga absoluta	Estudios preclínicos/99,9	Puede ser añadido en un futuro

** UFC: Unidad formadora de colonias. ml: Mililitros. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley I. Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):1-26[270].

Tabla 12. *Diferencias entre los diferentes métodos diagnósticos de sepsis.*

Hallazgos diagnósticos	Hemocultivos	Biomarcadores séricos	Técnicas moleculares
Diagnóstico etiológico	Sí	No	Sí
Estandarización	Aceptable	Limitada	Limitada
Rapidez	Limitada	Elevada	Limitada
Especificidad	Parcial	Parcial	Parcial
Valor predictivo	No	Sí	No
Resistencia frente a antimicrobianos	Sí	No	No
Resultados preliminares	Sí	Limitada	Sí

En cuanto a los parámetros hematológicos, en 1.922 se describió por primera vez la asociación entre neutrofilia e infección, denominándolo como "*factor séptico*"[280]. Sin embargo, estos hallazgos son poco específicos de sepsis[284]. En el caso concreto de los linfocitos, se ha observado que el número de linfocitos NK circulantes, linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, suelen reducirse de forma desproporcionada en pacientes sépticos, asociándose a una mayor mortalidad la linfopenia, la neutrofilia y la monocitosis[282]. Por otro lado, la trombocitopenia se ha relacionado con una mayor gravedad del cuadro clínico y a una mayor mortalidad[253].

El cociente entre el número de neutrófilos y de linfocitos (NLR, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*), es un biomarcador de infección, con una sensibilidad de 57,8% y una especificidad de 84%. Presenta además capacidad predictiva, relacionándose un valor elevado con un mal pronóstico, véase la figura 7[280,285].

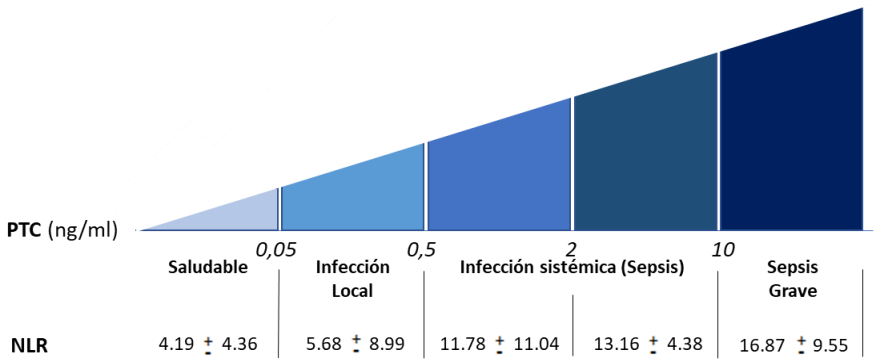


Figura 7. Correlación de los valores de corte de PCT con cociente neutrófilo-linfocito según el estado de infección.
** PCT: procalcitonina. NLR: cociente neutrófilos-linfocitos (Neutrophil-lymphocyte ratio)
Fuente: Gurol G, Ciftci I, Terzi H, Atasoy A, Ozbek A and, Koroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521-525[280] .

Escalas pronósticas

En los últimos años, se han propuesto una serie de escalas que valoran la gravedad de la presentación clínica y el pronóstico de sepsis. Algunas de estas son: los criterios que definen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y las escalas de valoración de fallo multiorgánico, SOFA *(Sequential Organ Failure Assesment)* y qSOFA *(quickSOFA).*

Tabla 13. *Escala quickSOFA (qSOFA)*

1. Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
2. Alteración del estado mental (Escala Glasgow <15)
3. TAS ≤ 100 mmHg

** rpm: Respiración por minuto. TAS: Tensión arterial sistólica.

Tras el último consenso internacional de "*Sepsis-3"*, se ha derogado el empleo de la escala de valoración SRIS, ver tabla 7, por falta de sensibilidad[262]. Sin embargo, esta continúa siendo de utilidad en la valoración inicial, siempre y cuando sea aplicada de forma conjunta con signos y síntomas específicos de infección como el rash, la consolidación pulmonar, la disuria o el peritonismo.

La disfunción severa de órganos se ha intentado evaluar por varios sistemas de puntaje. El grupo de trabajo de "*Sepsis-3*" recomienda emplear la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment)*, originalmente conocida "*Sepsis-Related Organ Failure Assesment"*, ver tabla 14. En esta se valora la función respiratoria, coagulación, función hepática, renal, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Se considera disfunción si los valores obtenidos son 1 ó 2, y fracaso multiorgánico si la puntuación es de 3 ó 4. El punto de referencia de partida de SOFA debe asumirse en cero, salvo que el paciente presente previamente una disfunción de órganos antes del inicio de la infección. La escala de SOFA no pretende ser una herramienta para el manejo clínico, pero sí para la clasificación del paciente séptico. Además, esta aporta un valor pronóstico, de tal forma que, una puntuación de SOFA≥ 2 supone un aumento de la mortalidad del 10% frente al resto de pacientes sépticos[276]. Debido a la necesidad de algunas variables de laboratorio para su obtención, tales como la pre-

sión arterial de oxígeno (PaO_2), número de plaquetas, niveles de creatinina, niveles de bilirrubina, la escala SOFA no es empleada en la valoración inicial del paciente con sepsis, quedando limitado su uso a las UCI. Con el fin de solventar la dificultad del empleo de la escala SOFA en la valoración inicial del paciente séptico, se ha desarrollado y aprobado en el último documento internacional *"Sepsis-3"* una nueva escala variante de SOFA, denominada *quickSOFA* (qSOFA), ver tabla 13; la cual excluye las variables de laboratorio, haciéndola una escala rápida y de fácil aplicación en la valoración inicial del paciente tanto por los servicios de emergencias, urgencias y en salas de hospitalización convencional. Presenta similar capacidad predictiva en la valoración de disfunción de órganos, siempre y cuando se cumplan al menos 2 de los 3 parámetros incluidos[262]. Sin embargo, el empleo de qSOFA, no excluye la aplicación de la escala SOFA, debiéndose de aplicar en una valoración posterior, ver figura 8.

La escala APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), ha sido empleada durante muchos años, como la escala pronóstica "*Gold Standard*" en las unidades de cuidados intensivos. Su primera versión fue publicada en 1.981 por *Knaus et al.*[286], en esta se valoraba la severidad de la enfermedad basándose en treinta y cuatro parámetros fisiológicos. En 1.985, fue publicada la siguiente versión APACHE II, ver tabla 15, añadiendo su conocido valor predictivo sobre la mortalidad, véase la tabla 16. Está compuesta por tres partes: a) 12 parámetros fisiológicos (*Acute Physiologic Score* "APS"); b) la edad del paciente y c) las enfermedades crónicas y los procedimientos quirúrgicos.

Esta es aplicada dentro de las primeras 24 horas de la admisión del paciente en una UCI, no siendo útil su empleo para la monitorización de la respuesta al tratamiento, como es el caso de otras escalas pronósticas dinámicas. Únicamente es aplicable a individuos con edad mayor a 16 años, ingreso hospitalario de más de 8 horas, excluyéndose además los quemados o intervenidos de bypass coronario. Tampoco es aplicable en aquellos pacientes que son readmitidos en UCI durante el mismo periodo de hospitalización[287].

***Tabla 14**. Escala SOFA*

	0	1	2	3	4
Respiración	>400	<400	<300	<200	<100
PaO2/FIO2 (mm Hg) o SaO2/FIO2		221-301	142-220	67-141	<67
Coagulación	<150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Plaquetas (plaquetas/mm3)					
Hígado	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Bilirrubina (mg/dl)					
Cardiovascular	PAM≥70	PAM<70	Dopamina a < 5 o	Dopamina a dosis de 5,1-15 o	Dopamina a dosis de > 15 o
Tensión arterial (mmHg)			Dobutamina a cualquier dosis	Epinefrina a ≤0,1 o Norepinefrina a ≤0,1	Epinefrina a > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central	15	13-14	10-12	6-9	<6
Escala de Glasgow					
Renal	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Creatinina (mg/dl) o flujo urinario /ml/d)				<500	<200

** PaO2: presión arterial de oxígeno. FIO2: Fracción de oxígeno inspirado. SaO2: Saturación arterial de oxígeno periférico. PAM: Presión arterial media. PaO2/FiO2: Es la relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO2/FiO2. mg: Miligramo. dl: decilitro.

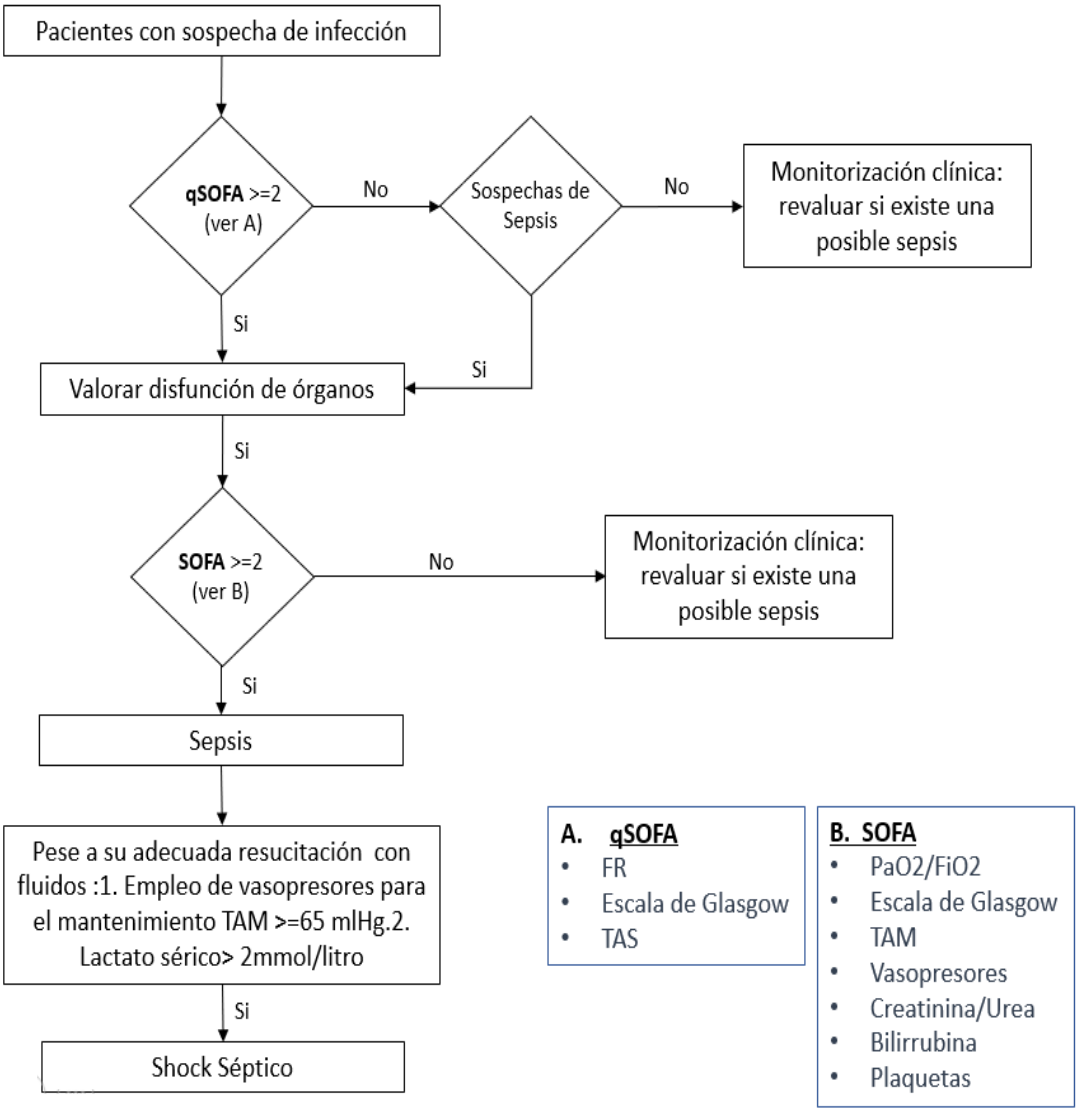


Figura 8. Criterios clínicos para identificar pacientes con sepsis y shock séptico.

** TAM: Tensión arterial media. FR: frecuencia respiratoria. TAS: Tensión arterial sistólica. PaO2/FiO2: Índice de Kirby. PaO2: Presión arterial de oxígeno. FiO2: Fracción inspirada de oxígeno.
Fuente: Criterios clínicos para identificar pacientes con sepsis y shock séptico. Zhao Y, Chan JF, Tsan CC et al. Clinical chracteristics, laboratory identification, and in vitro antifungical susceptibilitu of Yarrowia (candida) lipolytica isolates causing fungemia: a multicenter, prospective surveillnce study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3639-3645 [256].

Tabla 15. *Puntuación escala APACHE.*

Puntuación de APACHE II									
Puntuación		**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Tª Rectal		>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
TAM		<159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC		>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-53	<40
FR		>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación:		>490	350-499	200-349		<200				
FiO2>=0,5 (AaDO2)										
FiO2<=0,5 (paO2)						>70	61-70		56-60	<56
pH arterial		>7,69	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,1
Na (mmol/l)		>179	160-179	155-159	150-144	130-149		120-129	111-119	<111
K (mmol/l)		>6,9	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl)		>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hto (%)		>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-20,9		<20
Leucocitos x1000		>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma APS										
Total APS										
15-GCS										
Edad		Enfermedad crónica			APS (A)	GCS (B)	Edad (C)	Enfermedad Previa (D)		
<=44	0	Cirugía Programada		2						
45-54	2	Cirugía Urgente		5	Total Puntuación APACHE: A+B+C+D					
55-64	3				Enfermedad Crónica (5 puntos): Hepática: Cirrosis o Hipertensión Portal o Episodio Previo de fallo hepático. Cardiovascular: Disnea o Angina de Reposo (Clase IV de la NIHA). Respiratorio: EPOC Grave con hipercapnia, policitemia o HTP. Renal: Diálisis crónica. Inmunocomprometido: Tratamiento inmunosupresor, inmunodeficiencia crónica.					

** Tª: temperatura. TAM: tensión arterial media. FC: frecuencia cardiaca. FiO2: fracción inspirada de oxígeno. PaO2: presión arterial de oxígeno. Hto: hematocrito. GCS: Escala de Glasgow. APS: *Acute Physiologic Score.* NYHA: *New York Heart Association*. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AaDO2: Gradiente alveolo-arterial de O2.

Tras la utilización durante muchos años de la escala APACHE, se describieron una serie de debilidades como: a) la no posibilidad de corregir resultados distorsionados por intervenciones terapéuticas, tales como la administración de catecolaminas o tratamiento ventilatorio, b) una puntuación excesiva a pacientes con edad avanzada y c) la no aplicación de esta escala a pacientes intervenidos de un bypass coronario[288, 286].

Con el fin de corregir estas debilidades en 1.991,fue publicada la escala APACHE III, incluyendo los siguientes cambios: a) se amplió el número de parámetros para calcular *Acute Physiologic Score* (APS) a 17 recibiendo una puntuación similar (0-52 puntos); b) el valor dado a pacientes con enfermedad crónica fue reducido de 16 a 7, incluyéndose como enfermedad crónica al VIH y a las enfermedades hematooncológicas; c) el número de entidades patológicas se incrementó de 56 a 78; d) se clasificó el lugar de hospitalización previo a su adminisón en UCI; e) se calificó a las cirugías y f) se incrementó la puntuación de la escala de Glasglow. Quedaron excluidos de su aplicación, los pacientes menores de 16 años, aquellos pacientes con menos de 4 horas de hospitalización, los quemados o transplantados[288].

Tabla 16. *Correlación de puntuación en la escala de APACHE y mortalidad*

APACHE II score (points)	**Hospital mortatility Rate (%)**	
	Postoperative patients	**Non- operative patients**
0-4	4	1
5-9	6	3
10-14	12	6
15-19	22	11
20-24	40	29
25-29	51	37
30-34	71	71
>=35	82	87

Fuente: Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-829[286].

En 1.998, se presentó la primera modificación " *versión i"*APACHE III, la cual presentaba la habilidad para calcular la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en días sucesivos de su ingreso en UCI[289]. En esta versión se incluyeron a los pacientes intervenidos de bypass coronario, se modificó el modelo de cálculo de APS, se incrementó el número de enfermedades crónicas a 9 y se actualizó el modelo de cálculo para predecir la mortalidad.

En 2.001, fue publiada la "*version j"* de APACHE III, en la cual se modificó el algoritmo para calcular la duración prevista de estancia en UCI, así como la duración del

tratamiento ventilatorio. También se modificó el método de cálculo, introduciendo una serie de valores fraccionados y se añadió la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2). Desafortunadamente los resultados obtenidos no fueron los esperados[288].

En 2.002-2.003 se desarrolló la escala APACHE IV, un sistema complejo y con dificultades para su uso, por lo que pese a los cambios realizados en la escala de APACHE, hoy en día las escalas pronósticas más empleadas en UCI son APACHE II y APACHE III. Sin embargo en el caso concreto de bacteriemias y fungemias, muchos de los pacientes no requieren su ingreso en UCI, no siendo aplicable en su valoración dicha escala[286].

El indice de bacteriemias de Pitt, conocido con las siglas PBS, *Pitt Bacteraemia Score*, fue creado para su empleo en bacteriemias producidas por microorganismos *Gram negativos*. En él, se incluyen únicamente 5 parámetros fisiológicos, ver tabla 17, excluyéndose otros factores como comorbilidad, fuente de infección, etc., que pueden modificar el pronóstico del cuadro clínico. Pese a esto, se ha demostrado un valor predictivo mayor del índice de Pitt frente a otras escalas, como la escala APACHE II, para un valor de corte PBS≥2[290]. Se ha intentado extender su aplicación a bacteriemias producidas por *Gram positivos*, incluyendo a *S. aureus*[291], obteniéndose peores resultados, lo cual se ha relacionado con las características del paciente y del agente etiológico.[292]

El índice de comorbilidad de Charlson, del inglés *Charlson Comorbidity Index*, (CCI), fue desarrollado para clasificar el pronóstico de muerte al año atribuible a la comorbilidad, con un punto de corte CCI ≥3[293]. Desde entonces, ha sido utilizado en numerosos estudios para estratificar a los pacientes y controlar el efecto de confusión de la comorbilidad sobre la supervivencia y otros resultados. Ha sido validado en diferentes subgrupos poblacionales entre los cuales se incluyen, los pacientes con bacteremia[294].

El sistema de clasificación de enfermedades crónicas, del inglés *Chronic Disease Score* (CDS), es un nuevo modelo predictivo de hospitalización y mortalidad[295]. Debido a su introducción reciente, es desconocida aún para muchos clínicos[293]. Fue empleada por primera vez en el ámbito de las enfermedades infecciosas por *Vaquero-Herrero et al.*[293] en candidemias, proponiéndose como punto de corte CDS ≥ 4. Sin embargo, la falta de otros estudios obliga a considerar este punto de corte con precaución, hasta su validación en otros estudios

futuros. Existe un único estudio que compara el valor predictivo del índice de Pitt, el índice de Charlson y el CDS[293] .

Tabla 17. *Índice de bacteriemia de Pitt.*

Índice de Pitt	Puntos
Temperatura	
<35ºC	2
35,1-36ºC	1
36,1-38,9ºC	0
39-39,9ºC	1
>40ºC	2
Tensión arterial	
Descenso 30 mmHg TAS o 20 mmHg TAD	2
Uso de vasopresores	2
TAS < 90mmHG	2
Ventilación mecánica	2
Repercusión cardiaca	4
Estatus mental	
Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Coma	4

**TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.
Fuente: Jorgensen SCJ, Lagnf AM, Bhatia S, Rybak MJ. A new simplified predictive model for mortality in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. doi:http://doi.org/10.1007/s10096-018-03464-0 [292].

Se necesitan nuevos estudios comparativos, comités de consenso internacional, así como, de nuevas escalas de valoración de la gravedad y del pronóstico de bacteriemia, con el fin de conseguir escalas útiles en la práctica clínica que ayuden al clínico a la toma de decisiones terapéuticas y optimización del tratamiento en función de los resultados obtenidos.

Aproximación Terapéutica

El manejo terapéutico de un paciente con bacteriemia es complejo, asociando mejores resultados la implantación de medidas de soporte de forma temprana, así como, de un tratamiento antibiótico adecuado, el control de la fuente de infección y la detección temprana de complicaciones[296].

En la campaña para sobrevivir a la sepsis[297], se recogieron una serie de recomendaciones terapéuticas para el manejo de la sepsis y el shock séptico aprobadas de forma internacional por sociedades de distintas especialidades, entre ellas cuidados intensivos, enfermedades infecciosas y medicina de emergencias. Estas recomendaciones terapéuticas fueron organizadas en 2 paquetes: un paquete de medidas iniciales, el cual suele realizarse en UCI y otro de medidas específicas[254].

Paquete de medidas iniciales

En las nuevas guías internacionales de tratamiento de la campaña de supervivencia de la sepsis, se introduce el llamado "*paquete de medidas iniciales*", que a su vez se divide en "*paquete de medidas iniciales para la primera hora*" y "*paquete de medidas iniciales para las primeras 6 horas*", ver tabla 18. En la primera hora, se recomienda el tratamiento con fluidos intravenosos, la medición del lactato como biomarcador de gravedad, la administración de agentes vasopresores, la obtención de hemocultivos y la administración de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

Tabla 18. *Paquete de medidas iniciales.*

Medidas iniciales en la primera hora.
-Medir el lactato en sangre y reevaluar en caso de que su valor sea > 2mmol/l.
-Obtener hemocultivos. Se debe tomar muestras de sangre antes de administrar los antibióticos si es posible.
-Administrar antibióticos de amplio espectro activos contra el microorganismo causal.
-Iniciar la resucitación con cristaloides a ritmo de 30 ml/kg en caso de existencia de hipotensión o medición de lactato ≥4 mmol/l.
-Administrar vasopresores si el paciente mantiene hipotensión tras la resucitación con fluidos, con el fin de mantener TAM ≥65 mmHg.
Medidas iniciales en las 6 primeras horas de su presentación.
-Reevaluar de forma frecuente el volumen administrado, a través de la respuesta diurética, medida de TA, y perfusión distal.
-Normalización del lactato.

**TA: Tensión arterial. TAM: Tensión arterial media. mmol: Milimol. L: Litro. ml: Mililitro. Kg: Kilogramo.

Manejo hemodinámico

Como consecuencia de la hipovolemia producida por el aumento de la permeabilidad vascular y de la vasodilatación, se produce una hipotensión marcada en el paciente séptico, la cual puede ser agravada como consecuencia de una disfunción miocárdica. Por ello, para el manejo hemodinámico del paciente séptico, se requiere de la reanimación con fluidoterapia intravenosa, de agentes vasopresores y en ocasiones de ionotrópicos.

En el caso de la fluidoterapia, se aboga por el empleo de cristaloides tanto salino como tampones de solución salina, a un ritmo de 30 ml/kg en la primera hora del reconocimiento del cuadro clínico[298]. Sin embargo en los últimos años, se han publicado multitud de estudios, donde se defiende un manejo más conservador, estableciendo las necesidades de fluidoterapia en función de las características del paciente y la respuesta de este[299, 300]. Es decir, los clínicos deben de adaptar esta recomendación, según las comorbilidades del paciente y la fisiopatología de base[301], teniendo en cuenta potenciales complicaciones secundarias de la resucitación, como el edema pulmonar o la sobrecarga de volumen. En el caso de que los pacientes, no respondan a la resucitación con cristaloides precisando gran volumen de estos, se puede utilizar albúmina. En la actualidad, existen resultados muy contradictorios con respecto al empleo de esta. Por otro lado, el empleo de hidroexietilalmidón debe de ser evitado, debido su asociación con el fracaso renal y una mayor mortalidad[298].

La nueva guía del 2.016, no incluye valores determinados de presión venosa central (PVC) o de saturación venosa central (ScvO2) para guiar la resucitación[298], en contraste de las anteriores guías que establecían valores de PVC entre 8-12 mmHg y una saturación venosa mixta (SvO2) del 70% o ScvO2 del 65%[261]. Sin embargo, se recomienda la medición de lactato en sangre en la primera hora, realizando nuevas mediciones de este en caso de que su valor fuera > 2mmol/l. Se debe considerar el empleo de agentes vasoactivos, si persiste una TAM ≤ 65 mmHg, pese a la resucitación adecuada con fluidos durante las primeras 6 horas desde el inicio del cuadro, o bien el lactato sea ≥ 4 mmol/l en una de sus mediciones.

En el caso de los vasopresores, la noradrenalina es el agente de elección, pudiendo añadirse al tratamiento la vasopresina, cuando no se haya conseguido la cifra de TAM objetivo (TAM ≥ 65 mmHg), o con el fin de disminuir la dosis de noradrenalina. La dopamina, es una alternativa farmacológica a la noradrenalina, debiendo de considerar su empleo en pacientes con compromiso de la función sistólica, o bien, que presenten bradicardia, debido a su efecto

taquicardizante y arritmogénico. La epinefrina es considerada como un agente vasopresor de segunda línea. La dobutamina, se recomienda en pacientes con hipoperfusión persistente, pese a una adecuada resucitación con fluidos, debido a un bajo gasto por la disfunción del miocardio.

Se debe de evitar el uso de bicarbonato de sodio, cuando el paciente hipoperfundido presente un pH >7,15, con el fin de mejorar la hemodinámica o de reducir los requisitos de vasopresores[301]. En cuanto a los hemoderivados, es seguro su restricción, siempre y cuando los niveles de hemoglobina, se encuentren entre 7-9 g/dl, y no persista una situación de inestabilidad hemodinámica, como una isquemia de miocardio, hemorragia activa, o una situación que mantenga una situación de hipoxia en el organismo[298].

Tratamiento inmunomodulador

Debido a la importancia de los mecanismos proinflamatorios en la patogenia del síndrome, se ha propuesto el empleo de fármacos inmunomodulares en los pacientes sépticos. Desde 1.980, se comenzó a emplear corticoides por su acción inmunomoduladora y mineralocorticoide sobre el sistema cardiovascular. El empleo de dosis elevadas de metilprednisolona (30 mg/kg), demostró una resolución más temprana de la sepsis y del shock séptico, pero no disminuyó la mortalidad a corto plazo, además de asociarse a un aumento de la mortalidad tardía por sobreinfección[302]. En la década de 1.990, se demostró que baja dosis de corticoides administrada durante 7 días, es seguro en pacientes con shock séptico, particularmente en pacientes con insuficiencia suprarrenal, disminuyendo la mortalidad tanto a corto como a largo plazo[303, 304]. En los últimos años, se han publicado dos artículos acerca del papel de los corticoides en el shock séptico. En el ensayo clínico *ADRENAL*[305], se investigó el papel de los corticoides en infusión continua de 200 mg al día de hidrocortisona frente a placebo, en pacientes con shock séptico. No se observaron diferencias entre ambas ramas de tratamiento en cuanto a mortalidad, sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron hidrocortisona, revirtieron su situación de shock séptico más precozmente, pudiendo ser retirada la ventilación mecánica con mayor prontitud, ser dados de alta de cuidados intensivos en un periodo más corto de tiempo y el número de transfusiones sanguíneas fue menor. En el ensayo clínico *APROCCHS*[306], se analizó el efecto de la administración de 200 mg de hidrocortisona al día dividida en cuatro dosis asociada a fludrocortisona oral frente al placebo. Los

pacientes de la rama del tratamiento corticoideo presentaron una disminución en el índice de mortalidad, una resolución más temprana del shock séptico y se beneficiaron de una retirada más precoz de la ventilación mecánica que los pacientes de la rama placebo. Recientemente se ha realizado un metaanálisis, con el objetivo de dilucidar el papel de los corticoides en el shock séptico, concluyendo que la administración de dosis bajas de corticoides en el shock séptico no se relaciona con un aumento de la mortalidad temprana o tardía, sino que incluso se asocia a una discreta disminución de la mortalidad a corto plazo, así como una resolución precoz del cuadro clínico y una menor estancia en UCI[299]. En la actualidad, las guías terapéuticas recomiendan el uso de hidrocortisona 200 mg al día en caso de que la resucitación con fluidos y los agentes vasoactivos en el shock séptico, no hayan conseguido la estabilidad hemodinámica[298], aunque, los resultados de estos dos últimos estudios y el metaanálisis, podrían cambiar las recomendaciones en las próximas guías clínicas, reforzando su empleo en pacientes con shock séptico.

El mismo razonamiento del empleo de los corticoides en la sepsis como inmunomodulador de la respuesta proinflamatoria de la sepsis, ha llevado a realizar muchos ensayos clínicos de otras vías patogénicas de inflamación, o de mediadores de sepsis, como son las endotoxinas, receptores tipo Toll (TLR), factor de necrosis tumoral, interleuquinas, prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria, proteasas u óxido nítrico entre otros. Ningunos de estos mediadores, mostraron efectividad en el tratamiento de la sepsis, aunque probablemente muchos de los resultados de estos estudios, se vieron sesgados por errores en la selección de la población diana o el diseño del estudio.

Por otro lado, la descripción de un elevado número de reingresos en los pacientes sépticos, así como, un mayor número de infecciones en estos paciente y mortalidad tardía, se ha relacionado con la existencia de una inmunosupresión durante el proceso de la sepsis[307], por ello, se está investigando en la actualidad el papel de agentes estimulantes de la inmunidad, tales como IL-7[299].

Otros tratamientos

En el caso de ser necesario la sedación y la analgesia, deben de emplearse sedantes de acción corta tales como el propofol y la dexmedetomidina. La dexmedetomidina es un agonista alfa-2 con propiedades sedativas y antiinflamatorias. Aunque en los estudios realizados donde se compara su empleo con el régimen estándar de sedación, en donde se emplea midazolam y propofol, no se observa disminución de la mortalidad o menor número de días de ventilación mecánica, su empleo se ha asociado a un mejor control de la sedación ligera, debiendo de ser considerado como régimen alternativo de sedación. Las guías del 2.016 aún recomiendan el empleo de agentes bloqueantes neuromusculares durante las primeras 48 horas de ingreso en paciente con SDRA y un índice de Kirby ≤150 mmHg.

En el caso de requerirse el empleo de ventilación mecánica, debe de emplearse un volumen tidal de 6 ml/kg y una presión plateau de 30 cm de agua, así como una presión positiva al final de la espiración (PEEP), con el fin de evitar el colapso espiratorio alveolar. En el caso concreto del SDRA asociado a la sepsis, se recomienda el empleo de valores elevados de PEEP y de la oxigenación por membrana extracorpórea, observándose una disminución de la mortalidad, por tanto, se debe de plantear el traslado a unidades de referencia de oxigenación por membrana extracorpórea en caso de SDRA severo[299].

Por otro lado, en pacientes con shock séptico, se debe de realizar una profilaxis tromboembólica venosa con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación de su uso. Otros métodos no farmacológicos que pueden emplearse son los vendajes y medias compresivas, la movilización pasiva y precoz de las extremidades y la compresión neumática[301]. Así mismo, debe de elevarse el cabecero a 30º y 45º, realizarse cambios posicionales periódicos y comenzar con la movilización precoz tan pronto como sea posible[299].

Se recomienda comenzar la nutrición de forma precoz a las 48 horas del ingreso, alcanzando una nutrición completa a las 72 horas. La vía enteral está indicada en pacientes que toleren dicha vía. En caso de que no sea posible conseguir una alimentación completa por vía enteral durante la primera semana de ingreso, debe de introducirse suplementos parenterales hasta la tolerancia completa por vía enteral. Por otro lado, deberán de realizarse controles de glucemia cada 2 horas con el fin de evitar la hiperglucemia experimentada en

los pacientes sépticos, con un valor objetivo <180 mg/dl. Una vez conseguido el control óptimo, deberán de realizarse controles seriados de glucemia cada 4 horas[301].

En caso de que existan factores de riesgo de hemorragia digestiva alta, es necesario realizar una profilaxis de úlcera por estrés, con inhibidores de H2 o inhibidores de la bomba de protones. El paciente con shock séptico presenta fracaso renal, pudiendo estar indicada la terapia renal sustitutiva en el caso de oligoanuria, la sobrecarga de volumen u otros trastornos metabólicos graves, como la hiperkalemia severa. Se ha observado que la instauración precoz de la terapia renal sustitutiva limita el daño orgánico y otras complicaciones secundarias. Se ha planteado el papel de la plasmaféresis en la eliminación de mediadores inflamatorios, no existiendo en la actualidad aún datos convincentes para esta indicación[299].

Tratamiento antimicrobiano

La administración precoz del tratamiento antimicrobiano empírico adecuado frente al agente causal de la bacteriemia o fungemia, es clave para mejorar la supervivencia de los pacientes, observándose un aumento de la mortalidad del 7,6% por cada hora de retraso en la administración de la antibioterapia[299,308, 309, 310]. Tras la publicación de las recomendaciones terapéuticas de la campaña de supervivencia de la sepsis, se ha observado un aumento en el número de pacientes que reciben tratamiento antibiótico en la primera hora pasando de 29,3% al 52,2%, con un descenso en la mortalidad del 19,3% al 14,1%, además de una reducción del número de ingresos en UCI[298, 311].

Para la elección correcta del tratamiento empírico debe de tenerse en cuenta, el posible foco de infección, el nicho ecológico local, la historia clínica del paciente, las comorbilidades subyacentes, los factores de riesgo, así como el tratamiento habitual. Se recomienda el empleo de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro[298], abogando por el empleo de terapia combinada (dos o más antimicrobianos), en el caso de pacientes con shock séptico[298], con el fin de cubrir la mayoría de los posibles microorganismos etiológicos del cuadro clínico, contemplando el empleo de antifúngicos, en el caso de la existencia de factores de riesgo para candidemia. Sin embargo, en el caso de pacientes con bacteriemia, neutropenia febril o sepsis, se deroga el empleo de tratamiento combinado en la última guía[301]. Ha de desescalarse el tratamiento antimicrobiano a monoterapia lo más precoz posible, siempre y cuando sea conocido el microorganismo etiológico, sensibilidad, o se haya producido en el

paciente una clara mejoría clínica[298], con el fin de evitar la aparición de efectos adversos en el paciente, tales como infecciones por *C. difficile*, reacciones alérgicas o toxicidad farmacológica, así como para evitar la selección de cepas resistentes[270].

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico se recomienda no más de 3 a 5 días de tratamiento empírico combinado, y una duración total no mayor de 7 a 10 días, aunque este aspecto debe de considerarse de forma individual, alargando la duración del tratamiento, en el caso de que exista una resolución lenta del shock séptico, un mal control de la fuente de infección, la presencia de una inmunodeficiencia, una bacteriemia por *S. aureus* o fungemia[312].

Recientemente ESGAP (*ESCMID Study Group for Antimicrobial stewarshiP*) y ESGBIS (*ESCMID Study Group for Bloodstream Infections and Sepsis*), realizaron un estudio con el fin de describir las diferencias y similitudes en el manejo de las bacteriemias entre los distintos países participantes[313], observando una disparidad en el manejo de las bacteriemias en función del especialista responsable, lo cual probablemente se debe a la incertidumbre que presentan los expertos en enfermedades infecciosas en ausencia de guías clínicas, en particular en aquellas bacteriemias de origen secundario [313]. La mayor variación observada en la práctica clínica fue en la duración del tratamiento, el tipo de antibioterapia empleada y la terapia secuencial. En el caso de la búsqueda de la fuente de infección de las bacteriemias, también existió una gran disparidad, solicitándose escaso número de pruebas complementarias capaces de dilucidar su origen[314]. Sin embargo, el diagnóstico de la fuente de infección de bacteriemia es esencial, con el fin de realizar un correcto control de la fuente de infección y elegir el mejor régimen antibiótico[313]. En el caso de la terapia secuencial, la mayoría de los clínicos abogan por esta, incluso en el caso de las bacteriemias por *S. aureus*, en donde las guías publicadas por *Infectious Diseases Society of America (*IDSA) para el tratamiento de *SARM* no recomiendan el tratamiento oral[315]. Por el contrario, en el caso de las bacteriemias primarias no complicadas por *E.coli,* con sensibilidad antimicrobiana frente a cotrimoxazol, sólo en un 6% de los casos se consideró la terapia secuencial, manteniéndose el tratamiento intravenoso en el 27% de los casos[313]. La duración del tratamiento antibiótico también fue bastante prolongada en la mayoría de los casos, recomendándose una duración en el caso de las bacteriemias no complicadas primarias por *Enterobacteriaceae* de 7 días de tratamiento

antibiótico, 10 días en el caso de bacilos *Gram negativos* no fermentadores y 14 días en el caso de *S. aureus*[316].

Hasta el momento, sólo han sido publicadas tres guías internacionales de práctica clínica, para el tratamiento de infecciones por *SARM*[315], de candidiasis[317] y bacteriemias asociadas a catéter[318]. Por ello, con el fin de mejorar y unificar el manejo clínico de las bacteriemias, es necesaria la publicación de guías tanto internacionales, nacionales y locales.

Las bacteriemias por *S. aureus* y candidemias, representan una gran proporción de las infecciones nosocomiales, con elevado número de complicaciones e importante mortalidad asociada en comparación con el resto de las bacteriemias. En el caso concreto de las bacteriemias por *S. aureus*[319,320], el tratamiento de elección son los glucopéptidos, desescalándose posteriormente siempre que sea posible en caso de *SASM* a cloxacilina o cefazolina. Otros tratamientos alternativos son la daptomicina, ceftarolina, linezolid y dalvabancina, entre otros. El tratamiento deberá de mantenerse durante 14 días en el caso de las bacteriemias no complicadas, (es decir, sin presencia de endocarditis, metástasis sépticas, presentar mejoría clínica y negativización de los hemocultivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico), y de 4-6 semanas de tratamiento, en el caso de bacteriemia complicada.

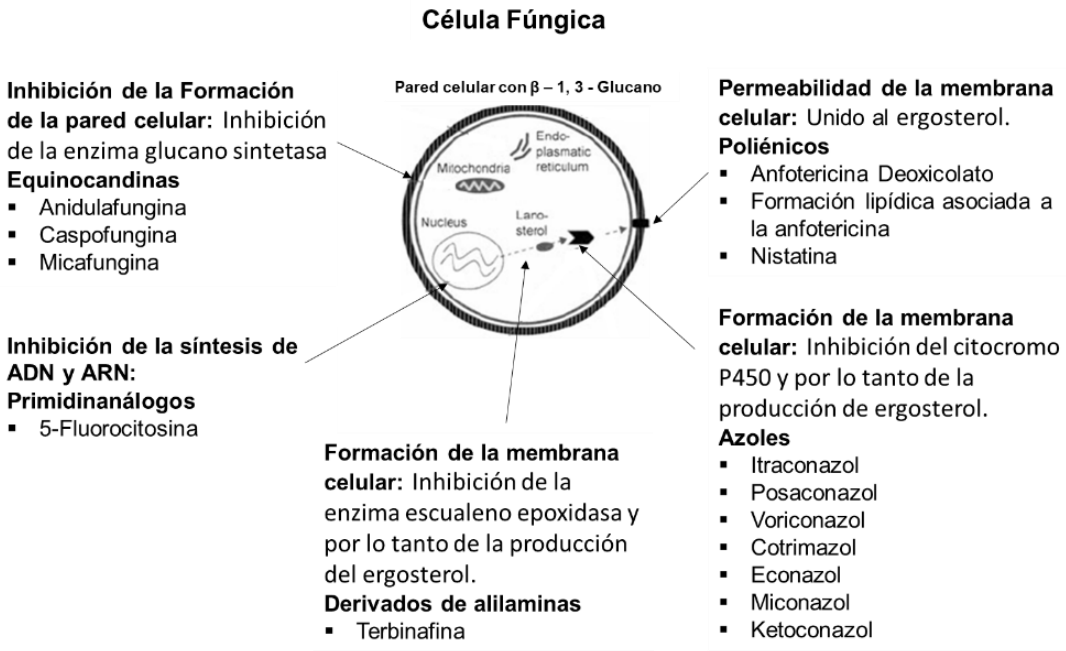


Figura 9. Mecanismos de acción de fármacos antifúngicos.

**ADN: Ácido desoxirribonucleico. ARN: Ácido ribonucleico.

La guía internacional de práctica clínica para el tratamiento de candidiasis publicada por *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [317], recomienda el empleo de equinocandinas como primera línea terapéutica, considerando a la anfotericina B liposomal como alternativa al tratamiento, en caso de intolerancia, la no disponibilidad de equinocandinas, o resistencia a otros agentes antifúngicos, ver figura 9 y tabla 7. El tratamiento deberá de mantenerse durante al menos 14 días tras haberse obtenido los hemocultivos de control estériles. En el estudio *PATH Alliance*[51], el 72,6% de los pacientes con candidemia fueron tratados de forma adecuada según las guías.

Los programas de optimización de uso de antimicrobianos

Las resistencias frente a antimicrobianos ha emergido en los últimos años[321], resultando cada vez más difícil la elección correcta del régimen terapéutico empírico con peores resultados clínicos, mayor número de complicaciones, ingresos prolongados, costes sanitarios, así como una mayor mortalidad. Con el fin de paliar este problema, se han puesto en marcha diversas estrategias divididas en tres áreas. La primera, pretende favorecer el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos, la segunda optimiza los mecanismos de control de infección en los centros sanitarios y la tercera, intenta alargar la vida útil de los antimicrobianos, así como, conseguir mejores resultados clínicos en los casos más graves, con la optimización del tratamiento antimicrobiano[174]. Con respecto a la última área surgieron los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA), denominados en inglés *antimicrobial stewardship programs*[322].

Se calcula que el 20-50% de los antibióticos prescritos en los centros hospitalarios son innecesarios o inadecuados[323], lo cual se ha asociado a mayores costes indirectos como mayor número de ingresos prolongados[174]. Por otro lado, hasta un 20% de las visitas a los servicios de urgencias son producidas por toxicidad farmacológica de los antibióticos[174]. Los PROA representan todas las estrategias, políticas, guías o herramientas clínicas que puedan mejorar la prescripción de los antimicrobianos, y con su implantación se pretende conseguir tratamientos coste-efectivos, mejorar los resultados clínicos, minimizar la aparición de resistencias, así como evitar y registrar posibles efectos adversos por el empleo de los antimicrobianos.

De esta forma, diferentes organizaciones internacionales tales como la *Infectious Disease Society of America* (IDSA), la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA), y la *Pediatric Infectious Disease Society* (PIDS), recomiendan la implantación de estos programas[324] y han elaborado un documento con el fin de definir el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento de estos programas en los hospitales americanos. En España, el *Grupo de estudio de Infección Hospitalaria* (GEIHH) de la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas* (SEIMc) realizó un documento de consenso en 2.012, en el cual también participaron la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (SEFH) y la *Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene* (SEMPSPH).

Los equipos de profesionales encargados de llevar a cabo las tareas del PROA, deben ser equipos multidisciplinarios formados por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia de antimicrobianos. Además, debe de considerarse la inclusión de un especialista en medicina preventiva y de un especialista en medicina intensiva en el equipo, debido al elevado consumo de antimicrobianos en UCI. Se calcula que el 71% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, reciben tratamiento antibiótico[325], siendo en un 30% de los casos inapropiado o innecesario. Cada centro deberá considerar añadir profesionales de distintas disciplinas según las necesidades propias del centro.

Con el fin de conseguir los objetivos estipulados por los programas PROA, se deben desarrollar una serie de intervenciones, que han sido divididas en estrategias educativas, restrictivas y no restrictivas o de ayuda a la prescripción. El laboratorio de microbiología juega también un papel importante en la identificación e investigación de brotes, nuevas resistencias, etc., que ayudan a enfocar las actividades del PROA[174].

Las estrategias educativas van orientadas a la formación del personal médico potencial prescriptor de antibióticos, y abarca desde el desarrollo de guías locales, educación del personal a través de lecturas, memorándum electrónicos, tarjetas de bolsillo, folletos, o bien la difusión de algoritmos clínicos, o la existencia de comentarios estandarizados por el servicio de microbiología, en los resultados de laboratorio. Por otro lado, las estrategias restrictivas, son aquellas cuyo objetivo, es limitar el empleo de determinados antimicrobianos a unas indicaciones específicas, con el fin de controlar o evitar un problema de resistencia

antibiótica. Sin embargo, no siempre esta medida consigue controlar un problema de resistencia[174], produciéndose un sobreuso de otros antimicrobianos y con ello, una presión selectiva antibiótica sobre otros microorganismos o sobre un determinado mecanismo de resistencia, con la subsiguiente generación de nuevas resistencias[326]. Otra estrategia restrictiva, es la rotación cíclica programada de antibióticos, con el fin de alargar la vida útil de los antibióticos[327]. Está dirigida principalmente hacia el tratamiento empírico, aunque también incluye modificaciones en el dirigido.

Entre las intervenciones de ayuda a la prescripción, estarían las auditorias prospectivas y el consejo. Las auditorias prospectivas se basan en la elaboración de recomendaciones, tales como la terapia secuencial, la optimización de la dosis o la vía de administración, cambio del antimicrobiano prescrito y la suspensión de uno o todos los antimicrobianos prescritos, tras la valoración clínica de un paciente[174]. Se ha demostrado en estudios clínicos, que el consejo por un especialista en enfermedades infecciosas, ocasiona una reducción del tratamiento antibiótico inadecuado, obteniéndose mejores resultados clínicos, en particular en las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*[328,329315] y candidemia[330, 331], junto con una disminución de la estancia hospitalaria, de la mortalidad, de la prevalencia de bacterias multirresistentes, costes y número de reingresos[332]. Se ha observado además, una mayor adherencia a las recomendaciones cuando estas son realizadas de forma clara y estructurada[329]. En un estudio australiano[333], la mayoría de los intensivistas precisaron de recomendaciones por parte del especialista en enfermedades infecciosas o microbiólogo clínico, clasificando dicha intervención como útil. En otro estudio francés[334], la mayoría de los participantes clasificaron como una experiencia positiva y satisfactoria la consulta al equipo PROA[335].

Existen programas informáticos de apoyo a la decisión clínica (CDSS, del inglés *computerized decision support system*). Son sistemas de consulta clínica, asistiendo al médico en el diagnóstico y en la elección del tratamiento. Han mostrado eficacia tanto en la mejora de la atención médica, con una mayor adherencia a las guías clínicas y recomendaciones locales, reduciendo el número de errores en la prescripción[336]. Por otro lado, el empleo de sistemas de prescripción informatizados permite prescribir en función del diagnóstico o seleccionar el antibiótico de primera línea, según los protocolos aprobados por el centro sanitario. En su mayoría incluyen sistemas de alarma a alergias, ajuste de dosis a función renal, o incluso

detectan tratamientos discordantes entre el antibiograma y el tratamiento antimicrobiano pautado. Además, la mayor parte de los sistemas electrónicos de prescripción permiten prescribir con fecha de fin o introducir una alarma o un recordatorio de duración del tratamiento[174].

Se han publicado multitud de estudios, que muestran los resultados obtenidos tras la implantación del PROA en sus centros, describiéndose mejores resultados clínicos, especialmente en los procesos infecciosos graves, menor número de efectos adversos y costes, junto con una reducción de la incidencia de algunas infecciones nosocomiales como la diarrea por *Clostridium difficile* y una menor mortalidad[174,337]. Cuando se analizó el tratamiento empírico, en la mayoría de los estudios, se empleó el tratamiento empírico de acuerdo con las recomendaciones terapéuticas de neumonía adquirida en la comunidad, no ocurriendo esto mismo en el resto de las entidades infecciosas. El empleo de estrategias restrictivas se asoció con una menor prevalencia de resistencia en la mayoría de los estudios evaluados. En muy pocos estudios fue ajustado el tratamiento antibiótico a la función renal, realizándolo sólo en el 50% de los casos[338]. Con respecto a la mortalidad, se asoció una disminución de esta, con las siguientes intervenciones, las estrategias restrictivas, la intervención de un especialista en enfermedades infecciosas y la monitorización farmacológica. Además, la terapia secuencial podría probablemente disminuir los eventos de infección por catéter y con ello la mortalidad asociada[174,337].

Por todo esto, la bacteriemia y la candidemia representan un campo de interés para la intervención de los equipos PROA, con el fin de garantizar los mejores resultados, evitar complicaciones y reducir la mortalidad asociada.

Justificación

Las bacteriemias constituyen un grave problema de salud pública con una elevada mortalidad asociada, ocasionando el mismo número de muertes al año que las tres grandes enfermedades infecciosas a nivel mundial: el virus de la inmunodeficiencia humana[339], la tuberculosis[339] y la malaria[339].

La etiología de las bacteriemias ha cambiado en las últimas décadas[80], aumentando al mismo tiempo casi de forma exponencial el número de microrganismos multirresistentes. Además, en los países desarrollados se ha producido un envejecimiento de la población que no ha sido bien evaluado en los estudios epidemiológicos de bacteriemias. En la mayoría de estos estudios, los pacientes de más de 65 años son excluidos bien por criterios de edad o de comorbilidad. Por tanto, existen escasos datos sobre la epidemiología, presentación clínica y características microbiológicas de las bacteriemias en la población anciana.

Para poder profundizar en el conocimiento de los cambios epidemiológicos y microbiológicos de las bacteriemias es necesario no sólo la realización de estudios multicéntricos a nivel nacional e internacional, sino también a nivel local, con el fin de conocer el nicho ecológico de cada centro hospitalario y de los distintos servicios hospitalarios. Disponer de un mapa microbiológico local, es de gran utilidad clínica ya que permite adecuar el tratamiento antibiótico empírico de las bacteriemias, un factor claramente relacionado con el pronóstico de los pacientes con sepsis.

Por tanto, el conocimiento de las características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de las bacteriemias de nuestro centro hospitalario es fundamental para poder mejorar la adecuación del tratamiento antibiótico en los distintos grupos de edad incluido la población anciana[310,264,153].

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La sepsis en la población anciana se presenta con características clínicas y microbiológicas diferentes del resto de la población, con cuadros clínicos más larvados y mayor número de microorganismos multirresistentes. Estos factores pueden conllevar a un mayor riesgo de tratamiento antibiótico inadecuado y suponer un impacto negativo en la mortalidad asociada a la sepsis en los cuadros clínicos de bacteriemia y fungemia.

Objetivos

Objetivo principal

Describir los microorganismos etiológicos de bacteriemia más prevalentes en nuestro centro y su patrón de sensibilidad.

Objetivos secundarios

- Describir la incidencia de bacteriemia y fungemia en nuestro centro.
- Describir la incidencia de bacteriemia en función del lugar de adquisición.
- Comparar las características epidemiológicas de las bacteriemias y fungemias en función del grupo de edad de los pacientes.
- Comparar las características clínicas de las bacteriemias y fungemias en función del grupo de edad de los pacientes.
- Comparar las características microbiológicas de las bacteriemias en función de la edad de los pacientes.
- Describir los microorganismos más prevalentes por servicios de hospitalización.
- Identificar factores de riesgo de bacteriemia por microorganismos multirresistentes.
- Comparar los valores de los biomarcadores de infección y de sepsis en función de la etiología de la bacteriemia.
- Evaluar la adecuación del tratamiento empírico y dirigido por grupo de edad.
- Identificar los factores de riesgo de tratamiento empírico inadecuado en caso de bacteriemia.

- Describir los factores intrínsecos y extrínsecos más prevalentes en los pacientes con bacteriemia que recibieron un tratamiento dirigido inadecuado.
- Determinar la prevalencia de desnutrición en los pacientes diagnosticados de bacteriemia y fungemia.
- Analizar la mortalidad de bacteriemia y fungemia por grupo de edad, lugar de adquisición, origen y servicios hospitalarios.
- Identificar los factores de riesgo de mortalidad en las bacteriemias.

Material y método

Diseño del estudio

Estudio descriptivo observacional transversal retrospectivo de las bacteriemia y fungemias diagnosticados en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" (HCDGU), durante el periodo de un año 2.017-2.018 (desde el 6 de febrero de 2.017 hasta el 6 de febrero de 2018).

Población a estudio

El HCDGU es un hospital secundario situado en el situada en el barrio de Aluche (distrito de Latina, Madrid), en el antiguo término de Carabanchel. Desde 2.011, se encuentra integrado en la red sanitaria de la Comunidad de Madrid, siendo el hospital de referencia de los barrios de Carabanchel y Aluche. Atiende a una población de 120.442 habitantes según datos del Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud[340]. Dispone de 450 camas de hospitalización con los servicios médicos y quirúrgicos habituales y una unidad de cuidados intensivos de 16 camas polivalentes.

Muestreo

Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad igual o superior a 14 años.
- Pacientes hospitalizados en servicios médicos o quirúrgicos al menos 24 horas desde su admisión en el centro.
- Pacientes diagnosticados de bacteriemia o fungemia por criterio microbiológico y clínico.

Criterios de exclusión

- Pacientes dados de alta hospitalaria en las primeras 24 horas desde su admisión en el centro.
- Pacientes trasladados a otro centro sanitario en las primeras 24 horas de su ingreso.

- Bacteriemia considerada como pseudobacteriemia o contaminante, por criterio microbiológico o clínico.
- Error de la muestra, como la inclusión en sets de hemocultivo la toma de un exudado, aspirado, o líquido biológico.

Tamaño muestral

No hubo cálculo del tamaño muestral al ser el primer estudio epidemiológico en nuestro centro.

Aspectos éticos y legales

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos que figuran en la Declaración de Helsinki de Asamblea Médica Mundial[341] y los 13 principios de las Buenas Prácticas clínicas[342] dirigidos a proteger la seguridad y el bienestar de los participantes, así como, de acuerdo a la legislación española en este campo (Ley Orgánica 3/2018 sobre Protección de datos de carácter personal y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

El presente estudio no supuso riesgo para los pacientes incluidos en él, ya que se preservó en todo momento la confidencialidad de los datos mediante la codificación de los nombres de los pacientes. Los participantes no firmaron el consentimiento informado, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, no existió coincidencia temporal entre su ingreso y la recogida de datos.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", cuyo documento se encuentra incluido en el presente trabajo, ver Comité de Ética e Investigación.

Variables del estudio

Variables demográficas y datos de ingreso

a. Datos de filiación del paciente

- Edad (discreta): años cumplidos. Se dividió en 3 grupos de edad para su estudio (politómica): <64 años, 65-84 años y >84 años.

- Sexo (dicotómica): hombre/mujer.
- Etnia (politómica): africana, asiática, caucásica y americana.

b. Fecha de ingreso y alta.

c. Servicio de ingreso (politómica): medicina interna, hematología, oncología y otras especialidades médicas, especialidades quirúrgicas y UCI.

Factores intrínsecos del paciente

a. Hábitos tóxicos (dicotómicas): sí/no.

- Fumador.
- Enolismo.
- Adicto a drogas por vía parenteral (ADVP).

b. Otros tóxicos (politómica): respuesta abierta.

c. Comorbilidades con importancia pronóstica:

- Hipertensión arterial (HTA) (dicotómica): sí/no.
- Diabetes Mellitus (DM) (dicotómica): DM tipo 1 ó 2.
- Diabetes Mellitus con afectación de órgano diana (dicotómica): sí/no.
- Enfermedad renal crónica (dicotómica): sí/no. Se definió enfermedad renal crónica (ERC) como la presencia durante al menos 3 meses de un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o una lesión renal, definida por la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del filtrado glomerular. La lesión renal se puso de manifiesto por biopsia renal, técnica de imagen o de forma indirecta por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular[343]. Se clasificó en función de su aclaramiento renal (ClCr, politómica): ClCr <60 ml/min; ClCr <30 ml/min; ClCr <15 ml/min. Para ello, se revisó cifras de creatinina del paciente, tomando como válida la última analítica realizada previa al ingreso y aplicando la fórmula de estimación del filtrado glomerular MDRD-4 *(Modification on Diet in Renal Disease)*, ver anexo 1.

- Enfermedad hepática (dicotómica): sí/no. Se definió como enfermedad hepática, la presencia de cirrosis en la historia clínica del paciente confirmada por elastrografia o FibroScan. En caso de afirmación, se clasificó como cirrosis compensada o descompensada, en caso de presentar a su ingreso alguno de los datos de enfermedad descompensada como encefalopatía, descompensación ascítica, hemorragia digestiva varicosa o carcinoma hepatocelular.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (dicotómica): sí/no, categorizándola a su vez en enfermedad con fenotipo agudizador y fenotipo no agudizador según los criterios de GesEPOC[344], entendiendo como agudizador, a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/ o antibióticos.
- Insuficiencia cardiaca (IC) (dicotómica): sí/no. Se definió IC si en estudio con ecocardiograma transtorácico (ETT) previo se describió una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40% o bien, que cumpliese signos y/o síntomas de IC y en ETT se documentara presencia de una FEVI normal o moderadamente deprimida 45-50%, con evidencia de disfunción diastólica, es decir, relajación anormal de ventrículo izquierdo o rigidez diastólica[345].
- Cardiopatía isquémica (dicotómica): sí/no. Se documentó como cardiopatía isquémica, si en la historia clínica se encontraba descrito entre los antecedentes personales, el infarto agudo de miocardio (IAM) previo o bien, una angina de pecho estable o inestable.
- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (dicotómica): sí/no. Clasificándola en función del defecto residual en ACVA con o sin hemiplejía residual.
- Infección por VIH (dicotómica): sí/no, recogiéndose además estadio de la CDC y último contaje de linfocitos CD4 (nº linfocitos/mm3)
- Enfermedad hematológica (dicotómica): sí/no. En caso afirmativo, se especificó tipo de enfermedad.
- Enfermedad oncológica (dicotómica): sí/no. En caso afirmativo, se especificó tipo de enfermedad.
- Enfermedad autoinmune sistémica (dicotómica): sí/no.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (dicotómica): sí/no.
- Trasplante de órgano sólido (dicotómica): sí/no.

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (dicotómica): sí/no.
- Enfermedad de Alzheimer (dicotómica): sí/no.
- Demencia senil (dicotómica): sí/no.
- Úlcera por presión (dicotómica): sí/no.

d. Tratamiento habitual (discreta). Se recogió el número total de fármacos, clasificándolo posteriormente en tres grandes grupos (politómica): no polifarmacia (0-4 fármacos), polifarmacia (5-10 fármacos) y polifarmacia excesiva (>10 fármacos)[346].

e. Valoración pronóstica:

- Índice de comorbilidad de Charlson[294,293](discreta), dividiéndose en dos grupos (dicotómica): ausencia de comorbilidad o comorbilidad baja (0-3 puntos) y comorbilidad alta (>3 puntos).

f. Situación basal:

- Índice de Katz modificado[347] (discreta). Se trata de una escala que evalúa las actividades de la vida diaria (AVD) proporcionando un índice de autonomía-dependencia. Está formada por los siguientes ítems: alimentación, continencia, vestirse, traslados, uso del retrete y baño que son puntuados de forma dicotómica otorgando 0 ó 1 puntos en cada ítem según el sujeto sea dependiente o independiente, clasificando al individuo en 7 posibles grupos entendiendo como ausencia de incapacidad o leve (0-1 punto), incapacidad moderada (2-3) e incapacidad severa (4-6)[348], ver anexo 2. Fue desarrollado en pacientes ancianos y con enfermedades crónicas muy heterogéneas[347]. En nuestro estudio, fue aplicado a todos los pacientes.
- Incontinencia urinaria (dicotómica): sí/no.
- Incontinencia fecal (dicotómica): sí/no.
- Encamamiento o vida limitada cama-sillón (dicotómica): sí/no.

g. Estado nutricional:

- Albúmina (g/dl) (continua), fue recogida en caso de su medición en los primeros diez días tras el diagnóstico de bacteriemia o fungemia, considerándose como desnutrición proteica si su valor era <3 g/dl[349].

- Prealbúmina (mg/dl) (continua), al igual que la albúmina, fue recogida si se realizó su medición en los primeros diez días tras el diagnóstico, considerándose desnutrición si su valor era <17,9 mg/dl[349].
- Índice de masa corporal (IMC) (continua). Se recogió peso y talla, si estos fueron recogidos durante los primeros diez días tras el diagnóstico de bacteriemia o fungemia, con el fin de calcular el IMC, considerándose desnutrición si el valor era <20 kg/m^2 [349].
- Índice de riesgo nutricional (INR) (continua), para su cálculo se precisó de valores de peso y albúmina, tomándose como valor corte para desnutrición <83,5[350,351].

Factores riesgo extrínsecos al paciente

a. Factores de riesgo relacionados con la atención sanitaria previo a su ingreso:

- Cuidado sanitario (dicotómica): sí/no. Definido como el contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria, incluyendo estar recibiendo cuidados médicos domiciliarios (hospitalización domiciliaria), vivir en centros sociosanitarios, residencia geriátrica o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día.
- Hospitalización o intervención quirúrgica en los últimos 90 días previos a su ingreso (dicotómica): sí/no. Se consideró el antecedente de hospitalización, siempre y cuando, la duración del ingreso anterior fuese mayor de 48 horas.
- Antibioterapia en los últimos 30 días (dicotómica): sí/no. Recogiéndose además en caso afirmativo, fármaco y duración del tratamiento.
- Diálisis crónica o diálisis peritoneal (dicotómica): sí/no.
- Quimioterapia en el último mes (dicotómica): sí/no.
- Radioterapia en el mes previo a su ingreso (dicotómica): sí/no.
- Portador de sondaje vesical permanente (dicotómica): sí/no.
- Portador de sonda PEG (dicotómica): sí/no.
- Portador de catéter venoso central de larga duración (dicotómica): sí/no.

- Tratamiento esteroideo (dicotómica): sí/no. Se incluyó a todos los pacientes con una dosis de mantenimiento superior > 1 mg/kg/día y una duración >2 semanas de tratamiento esteroideo.
- Tratamiento con cualquier inmunosupresor no esteroideo, biológico y no biológico (dicotómica): sí/no.

b. Factores de riesgo relacionados con la atención sanitaria durante su ingreso:

- Canalización de CVC tras ingreso (dicotómica): sí/no.
- Colocación de sondaje vesical tras su ingreso (dicotómica): sí/no.
- Estancia en UCI previo a la extracción de hemocultivo (dicotómica): sí/no.
- Intubado en el momento de la extracción del hemocultivo (dicotómica): sí/no.
- Recibir nutrición parenteral (dicotómica): sí/no.
- Recibir tratamiento quirúrgico (dicotómica): urgente o programado.

Variables analíticas, clínicas y escalas pronósticas

a. Gravedad de la presentación clínica (dicotómica): Sepsis y shock séptico. Se analizó cada una de las variables clínicas y analíticas necesarias para clasificar según el último congreso internacional *"Sepsis-3"* la presentación clínica en sepsis o shock séptico[267]. Además, con el fin de poder comparar nuestros resultados con estudios previos, se incluyó la antigua clasificación (2.001) de sepsis (politómica)[260]: sepsis, sepsis con hipotensión y shock séptico

b. Escala pronóstica qSOFA, ver tabla 13 (discreta) [267], clasificando a su vez a los pacientes en 2 grupos en función de la puntuación (dicotómica): 0-1 y ≥2.

c. APACHE II modificada, ver tabla 15 (discreta). Fue aplicada a todos los pacientes, incluidos a los no ingresados en las UCI, empleando para ellos los resultados de los parámetros fisiológicos en las primeras 24 horas tras la extracción de hemocultivos necesarios para su cálculo. En el caso de existir varias determinaciones, se registró la determinación con valor mayor.

d. Índice de bacteriemia de Pitt, ver tabla 17 (discreta), en base a la temperatura, estado mental, función circulatoria y respiratoria del paciente, con los datos registrados en la

historia clínica el día de extracción de los hemocultivos[299]. Se clasificó a su vez a los pacientes en dos grupos en función de su puntuación (dicotómica): ≤5 y >5.

e. Biomarcadores: Se recogió la determinación más elevada de cada uno de ellos en las primeras 24 horas, siempre y cuando se hubiese solicitado por el médico responsable.
   - PCR (mg/dl) (continua).
   - PCT (ng/ml) (continua).
   - Leucocitos (cel./ml) (continua).
   - Lactato (mg/ml) (continua).

Microbiología

a. Fecha de extracción.
b. Fecha de confirmación de resultados microbiológicos.
c. Microorganismo aislado (respuesta abierta).
d. Clasificación del microorganismo (politómica): *Gram positivo, Gram negativo, hongo y polimicrobiana*. Se consideró polimicrobiana a aquella bacteriemia en donde se aisló más de dos microorganismos diferentes en un mismo hemocultivo, o bien se identificó un microorganismo diferente en el hemocultivo extraído 48 horas después del primer hemocultivo positivo[3].
e. Lugar de adquisición (politómica): comunitaria, asociada a cuidados sanitarios y nosocomial[4]. Se clasificó como bacteriemia nosocomial o adquirida en el hospital, a aquella bacteriemia o fungemia con primer hemocultivo positivo tras 48 horas de ingreso o 24 horas después del alta hospitalaria; bacteriemia o fungemia asociada a cuidados sanitarios, aquella con el primer hemocultivo positivo en sus primeras 48 horas de ingreso en pacientes que hayan presentado un ingreso previo de 2 o más días en los últimos 90 días o bien, presenten un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Por último, se clasificó como comunitarias, aquellos hemocultivos positivos de pacientes que no cumplen ninguno de los criterios anteriores[4].
f. Origen de la bacteriemia (politómica): Primaria o de origen desconocido y secundarias. Clasificando a su vez a estas últimas en respiratoria, abdominal (quirúrgica y no quirúrgica), urinaria, piel y partes blandas, asociada a catéter, endocarditis y otras[8,9].

g. Microorganismos multirresistentes (politómica): Multirresistentes, extensamente resistente y panresistente. Se definió como microorganismo multirresistente a todos aquellos microorganismos que presentaban resistencia al menos a un antibiótico de ≥ 3 familias de antibióticos; como extensamente resistente, si el microorganismo presentaba al menos una resistencia en cada una de las familias de antibióticos, excepto a ≤ 2 de las familias de antibiótico y panresistente, si era resistente a todos los antibióticos de utilidad clínica, excluyendo a la colistina[352].

h. Microorganismos resistentes (politómica): *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*, *Enterococcus spp*. *resistente a la vancomicina*, enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (BLEE) o carbapenémicos, bacterias *Gram negativas no fermentadoras*, tales como *Pseudomonas spp*. y *Acinetobacter spp*. resistentes a uno de los siguientes antibióticos ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacino y carbapenémicos. En caso de *Candida spp.* se recogió su resistencia a fluconazol. Se recogieron los siguientes perfiles de resistencia antimicrobiana conforme al *Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España* (EPINE) y al *Estudio Europeo de Prevalencia de Infección Nosocomial y uso de los Antimicrobianos* (EPPS) avalado por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)[353].

i. Bacteriemia complicada (dicotómica): sí/no. Se consideró bacteriemia complicada[319,320] en caso de existir tromboflebitis séptica, bacteriemia persistente, existencia de endocarditis sobre válvula protésica o nativa, metástasis sépticas o presentación clínica de shock séptico, recogiéndose a su vez cada una de las situaciones clínicas por las que fue clasificada como bacteriemia complicada.

Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico recibido

a. Tratamiento empírico (dicotómica): adecuado/inadecuado. Se consideró tratamiento empírico, el tratamiento antibiótico iniciado en las primeras 48 horas tras la obtención del hemocultivo antes de conocer la información microbiológica. En la valoración de su adecuación, se consideró adecuado si incluyó al menos un antimicrobiano con actividad *in vitro* según antibiograma frente al microorganismo etiológico aislado en el hemocultivo, excepto en el caso de los aminoglucósidos en monoterapia, que se consideran inadecuados, independientemente de la susceptibilidad valorada en el antibiograma. Por otro lado,

se consideró tratamiento empírico inadecuado, cuando no se ajustó a la definición anterior o en caso, de no haberse iniciado el tratamiento antibiótico en las primeras 12 horas tras la extracción de los hemocultivos.

b. Tratamiento dirigido (dicotómica): adecuado/inadecuado. Se consideró tratamiento dirigido, al tratamiento definitivo, tras conocer el resultado microbiológico. Se clasificó como adecuado en caso de realizarse por parte del clínico responsable, un ajuste farmacológico o desescalamiento en función del origen, microorganismo aislado, antibiograma y guías nacionales terapéuticas (*J. Mensa et al*.[354], recomendaciones SEIMC) e internacionales (IDSA). En caso contrario, se consideró inadecuado. Al mismo tiempo se categorizó la inadecuación (politómica): se mantuvo mismo tratamiento, se desescaló a un antibiótico de mayor espectro o tuvo una duración inadecuada.

Evolución de las bacteriemias

a. Exitus a las 48 horas (dicotómica): sí/no.
b. Exitus a los 30 días (dicotómica): sí/no.
c. Exitus a los 90 días (dicotómica): sí/no.

Material

- Acceso al historial clínico de los pacientes del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" tanto en soporte digital, a través del sistema informático de la Red Hospitalaria *Balmis*, como en soporte papel.
- Hemocultivos juego de 2 frascos: BacT/ALERT FA Plus (aerobio) y BacT/ALERT FN Plus (anaerobio).
- Incubador de hemocultivos Virtuo (Biomerieux).
- Estufa de cultivo, estufa de CO_2 de cultivo, sistema de incubación de placas de anaerobios, microscopio óptico, centrífuga, Microscan.
- Medios de cultivo para subcultivos e identificación: agar sangre, agar chocolate, agar Schaedler, Muller-Hinton agar, Mac Conkey agar, CNA agar, Chromagar *Candida*, Sabouraud agar, RPMI agar.

- Reactivos:
    - Sistemas de identificación y sensibilidad: H_2O_2 (catalasa), discos de optochina, tiras para la determinación de oxidasa, kit determinación grupos antigénicos *Streptococcus*, aglutinación *Streptococcus pneumoniae*, determinación de coagulasa en porta (staphyslide), API-ID de *Corynebacterium*, API-ATB para *Streptococcus*, Ninhidrina, API para identificación de *Neisseria* y *Haemophilus*, API-ID para *Anaerobios*, API para identificación de *Gram negativos*, Crystal G + y NH, peróxido de hidrógeno al 10%, aceite de inmersión, paneles de identificación (Microscan) y ATB (combo).
    - Reactivos para tinción de Gram: violeta de genciana, Lugol, alcohol-acetona, safranina.
- Sistemas de sensibilidad: paneles de microdilución (Microscan), discos de determinación de sensibilidad de antibióticos (discos de difusión).
- Acceso a la aplicación estadística paquete SPSS® versión 25.
- Utilización de programas informáticos paquete Microsoft Office Excel 1997-2003 y Word 2018 como soporte al análisis e investigación.
- Acceso ilimitado a artículos de investigación y publicaciones recientes de revistas de impacto a través de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid.

Método

A diario el Servicio de Microbiología del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" perteneciente a Servicios Centrales del hospital, nos facilitó el listado de pacientes con bacteriemia microbiológicamente significativa o fungemia, así como, de los resultados de la tinción de Gram. Se consideró bacteriemia verdadera el aislamiento en una sola muestra de bacterias *Gram negativas* y de algunas bacterias *Gram positivas*, tales como *S. aureus o Enterococcus spp*. En el caso concreto de *Staphylococcus coagulasa negativa, Corynebacterium spp., Streptococcus del grupo viridans, Bacillus spp., Propionibacterium acnes y Micrococcus spp.*, fueron considerados agentes etiológicos de bacteriemia cuando fueran aislados en al menos dos extracciones con el mismo antibiotipo y existiera una correlación clínica,

como por ejemplo una infección endovascular o una fuente de infección con confirmación microbiológica. Para ello se analizaron, además, otros cultivos extraídos del paciente como, por ejemplo, urocultivos, exudados, cultivo de catéteres, etc. Con estos datos, se clasificaron a las bacteriemias en bacteriemias verdaderas, con significación clínica y pseudobacteriemias, es decir, aquellas sin significación clínica, producidas como consecuencia de la contaminación de los hemocultivos bien por la manipulación en el laboratorio o en el momento de la extracción de la muestra sanguínea, excluyéndose del estudio.

De cada bacteriemia verdadera y fungemia, se revisó la historia clínica del paciente (registrada en el sistema informático *BALMIS*, en papel y hoja de tratamiento de enfermería). Todos los pacientes fueron seguidos hasta su alta o exitus, recogiéndose la mortalidad a las 48 horas, 30 días y 90 días desde la extracción de la muestra.

En el caso de que un mismo paciente hubiese presentado dos o más bacteriemias verdaderas por el mismo microorganismo durante el mismo ingreso hospitalario, se incluyó únicamente el primer aislamiento, en cambio, si los microorganismos aislados fueron diferentes, se incluyeron todos los aislamientos como *"segundo cultivo"*. Si el paciente presentó más de un ingreso con bacteriemia durante el periodo del estudio se registró como "*segundo ingreso".*

Características sociodemográficas

Edad, etnia.

Determinaciones clínicas

Se recogieron los siguientes datos: fecha de ingreso y alta, posible exitus (seguimiento hasta los 90 días), estancia hospitalaria, servicio médico o quirúrgico de ingreso, ingreso en UCI y posible intervención quirúrgica. Por otro lado, fueron recogidas las comorbilidades, tratamiento habitual y la situación basal del paciente hasta su ingreso, incidiendo en presencia de úlceras por presión, encamamiento y la incontinencia fecal o urinaria.

Características antropométricas

Talla, peso e índice de masa corporal (IMC).

Determinaciones relacionadas con cuidado sanitario

Se recogió la relación del paciente con el sistema sanitario: institucionalización, hospitalización domiciliaria, cuidados domiciliarios, programas de diálisis crónico o diálisis peritoneal, así como la presencia de dispositivos como el sondaje vesical, dispositivos endovasculares, o sonda PEG.

Determinaciones microbiológicas

De cada bacteriemia significativa y fungemia se recogió: fecha de extracción del hemocultivo y fecha de confirmación por parte del microbiólogo, microorganismo aislado y resistencias presentadas. Por otro lado, se revisaron otros cultivos, con el fin de determinar el foco de infección.

Determinaciones de laboratorio

De cada episodio de bacteriemia se recogió las siguientes determinaciones de laboratorio: PCR, PCT, lactato, leucocitos, albúmina y prealbúmina.

Determinaciones de tratamiento

Se recogió tratamiento empírico y tratamiento dirigido.

Una vez cumplimentada el cuaderno de recogida de datos se realizó una segunda comprobación de la veracidad de los datos microbiológicos y clínicos recogidos, por un miembro del equipo de enfermedades infecciosas del hospital.

Todos las variables fueron introducidas en una base de datos realizadas en el programa Microsoft Excel 1997-2003.

Estudio microbiológico

Todos los hemocultivos fueron incubados en el sistema automatizado Virtuo durante el plazo de 5 días, aumentándose el tiempo de incubación en casos justificados por sospecha clínica. En caso de la detección de un vial positivo se realizó la tinción Gram, subcultivo, panel de identificación y antibiograma directo del propio caldo de cultivo de los frascos de hemocultivos.

La identificación de los microorganismos y la determinación de la sensibilidad se realizó mediante difusión de discos, E-test o microdilución Microscan, siguiendo las recomendaciones de la SEIMC[3].

De los microorganismos aislados se consideraron productores de bacteriemia significativa: *Bacilos Gram negativos* (familia Enterobacteriaceae), otros *Bacilos Gram negativos, Staphylococcus aureus, Enterococcus spp., Streptococcus del grupo B, Streptococcus pneumoniae, Listeria spp., Haemophilus spp., Neisseria meningitidis* y *Branhamella spp.*

Se consideraron contaminantes aquellos aislamientos en los que creciera en un solo frasco (1/4), uno de los siguientes microorganismos: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus del grupo viridans*, considerándose sólo como bacteriemia verdadera, la presencia de estos microorganismos en al menos 2 frascos de distinta extracción con idéntico biotipo. En el caso de hemocultivos diferenciales positivos, se tuvo en cuenta para la interpretación de los resultados, los tiempos de crecimiento para cada hemocultivo. Así, en el caso de que el hemocultivo extraído por catéter se positivizara al menos 2 horas antes que el hemocultivo extraído por venopunción, se consideró que la bacteriemia estaba relacionada con el catéter. Sin embargo, en caso contrario, es decir que el hemocultivo extraído por catéter se positivizara después que el hemocultivo extraído por venopunción, se consideró una bacteriemia no relacionada con catéter. Por otro lado, si el hemocultivo extraído por vena periférica fue estéril y en cambio existió crecimiento en los hemocultivos extraídos del catéter, se consideró colonización del catéter sin bacteriemia.

Determinación de la sensibilidad y agentes antimicrobianos

Los puntos de corte empleados para las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), fueron las establecidas por el Instituto Clínico y de Laboratorio (CLSI)[355].

- *Staphylococcus spp.:* penicilinas, oxacilina, gentamicina, tobramicina, eritromicina, ciprofloxacino, rifampicina, tetraciclina, clindamicina, trimetroprin-sulfametoxazol, vancomicina y teicoplanina.
- *Enterococcus spp.:* Ampicilina, estreptomicina de alto nivel, gentamicina de alto nivel, levofloxacino, quinupristin/dalfopristin, tetraciclina, ciprofloxacino, vancomicina y teicoplanina.

- *Streptococcus pneumoniae:* penicilina, amoxicilina, eritromicina, ciprofloxacino, tetraciclina, trimetroprin-sulfametoxazol, cefotaxima, cloranfenicol y vancomicina.
- *Bacilos Gram negativos:* ampicilina, amoxicilina- clavulánico, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacino, meropenem, piperacilina-tazobactam, gentamicina, tobramicina y amikacina.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado mediante el test de Kolmogorof-Smirnov.

Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras o de sectores, para variables categóricas; y los de cajas para variables cuantitativas.

Estadística analítica

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la *χ2 de Pearson*, o la *prueba exacta de Fisher* si ambas fueran dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizó mediante la estimación de la razón de prevalencia (RP), y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica se empleó el test *T de Student* para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneró el supuesto de la normalidad el test a emplear sería el de *Mann Whitney*. La medida del efecto se valoró en ambos casos mediante la diferencia de las medianas.

Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una independiente categórica o cuantitativa, así como variables de interacción, se empleó un modelo explicativo de regresión logística (log Rank). Dentro del mismo se valoró el efecto

de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%.

El estudio de supervivencia se efectuó mediante el método de *Kaplan Meier*. La comparación de curvas de supervivencia, por la presencia de dos o más factores, se efectuó mediante un modelo de *regresión de Cox* (Log Rank).

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleó un valor de $p<0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 25.

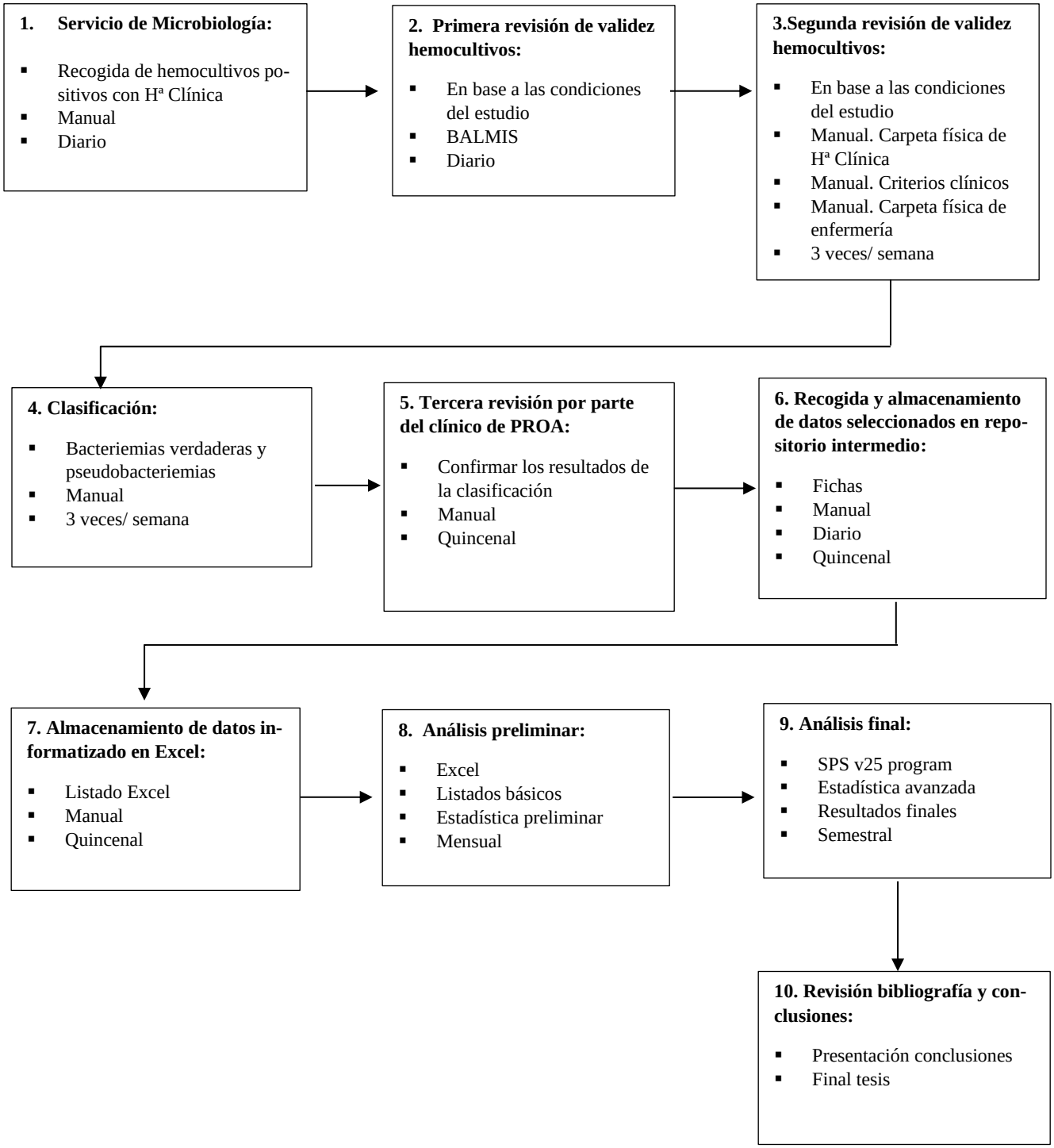


Figura 10. Procedimiento utilizado para la recogida y tratamiento de la información

Resultados

Epidemiología de las bacteriemias

Durante el año del estudio ingresaron en el hospital 12.519 pacientes, solicitándose un total de 9.872 hemocultivos. De estos fueron microbiológicamente significativos 1.073, con una tasa de positividad 11%. Fueron excluidos del estudio 642 (60%) hemocultivos por algún criterio de exclusión, incluyéndose un total de 431 (40%) hemocultivos, todas ellas bacteriemias y fungemias verdaderas pertenecientes a 359 pacientes. Del total de pacientes incluidos en nuestra cohorte, 12 pacientes tuvieron 2 ingresos durante el periodo de estudio. Sesenta hemocultivos fueron clasificados como "segundo cultivo", siendo el 83% un segundo hemocultivo, en el 12% un tercer hemocultivo, en un 3% un cuarto hemocultivo y en un 2% un quinto hemocultivo, ver figura 11.

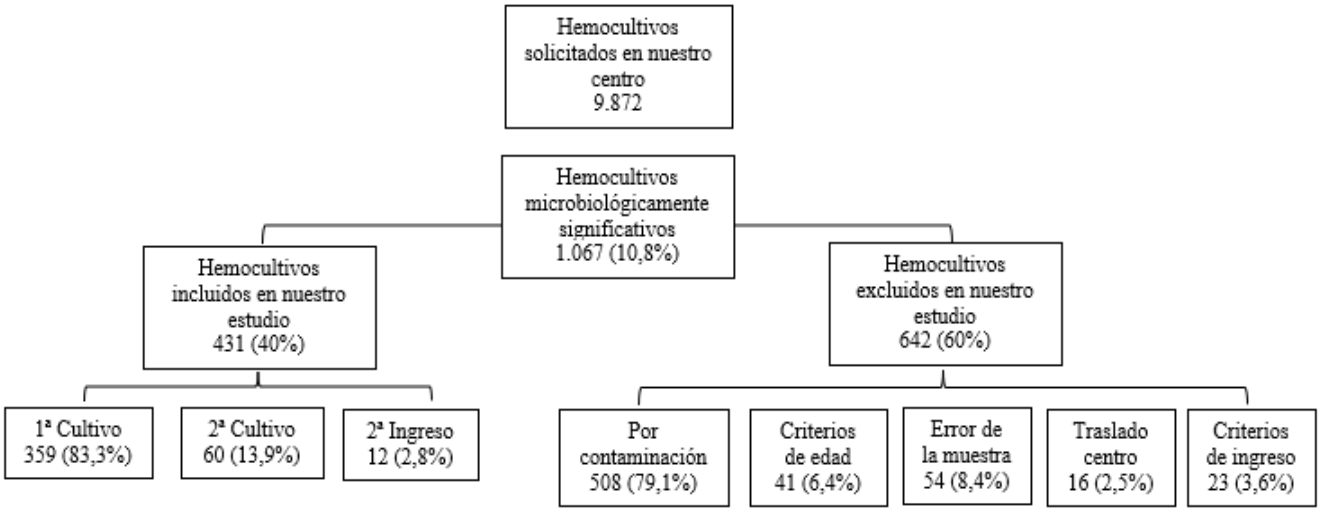


Figura 11. Hemocultivos incluidos y excluidos de nuestro estudio.

La tasa de incidencia de bacteriemia de nuestro centro fue de 3,6 /1.000 habitantes y de 34,4 /1.000 ingresos. En el caso de fungemia fue de 5/100.000 habitantes y 0,4/1.000 ingresos.

La mayoría de las bacteriemias fueron aisladas en servicios médicos (77%), siendo el servicio de medicina interna el servicio con mayor número de bacteriemias (66%), ver tabla 19. El 20% de las bacteriemias verdaderas ingresó en UCI, diagnosticándose el 1,8% de las

bacteriemias durante su estancia en UCI. Se analizaron los pacientes que ingresaron en UCI en función de los grupos edad, obteniéndose diferencias significativas. El grupo de edad con mayor número de ingresos fue el grupo etario de 65-84 años (57%), seguido de los pacientes <65 años (32%) y los pacientes >84 años (11%, *p<0,001).*

***Tabla 19**. Bacteriemias y fungemias aisladas en los distintos servicios.*

	Bacteriemias (n=431)
Servicios hospitalarios [n (%)]	
Medicina Interna	220 (51,0)
Oncología	21 (4,8)
Digestivo	35 (8,1)
Cardiología	11 (2,5)
Neumología	7 (1,6)
Neurología	12 (2,8)
UCI	8 (1,8)
Nefrología	4 (1,0)
Psiquiatría	2 (0,5)
Urología	38 (8,8)
Cirugía General	34 (7,9)
Cirugía Torácica	2 (0,5)
Cirugía Vascular	1 (0,2)
Traumatología	9 (2,1)
Neurocirugía	7 (1,6)
Cirugía Plástica	1 (0,2)
Ginecología	5 (1,1)

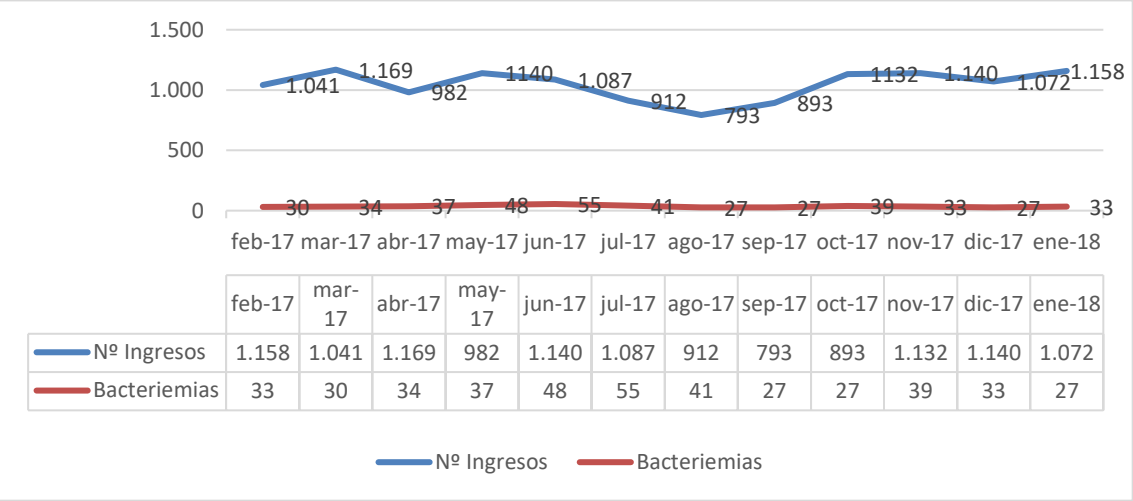
** UCI: unidad de cuidados intensivos.

Si analizamos los resultados en función de su temporalidad, los meses con mayor número de bacteriemias fue mayo, junio y julio, lo cual se comparó con los ingresos que se produjeron en el hospital, no observándose una relación entre el número de ingresos y el número de bacteriemias, ver figura 12.

La edad media (DE) de la población fue de 75,8 años (14,3). El 19,5% fueron pacientes <65 años, el 51,5% pacientes con edad comprendida entre 65-84 años y el 29% pacientes >84 años. El 59,4% de nuestra población fueron varones. Hubo un porcentaje similar de varones y mujeres en todos los grupos de edad. Respecto a la etnia, el 96% de los pacientes

fueron de etnia caucásica, el 3,5% de los pacientes fueron de etnia americana y el 0,6% de etnia africana.

La comorbilidad más frecuente en nuestra cohorte fue la hipertensión arterial (72%). Le siguió en frecuencia la DM (34%), la IC (30%) y la enfermedad oncológica (28%). El 19% de los pacientes tenían una ERC. El 96% de los pacientes tenían una puntuación >3 en el índice de comorbilidad de Charlson. El 78% de los pacientes recibían de forma pautada más de 4 fármacos, cumpliendo criterios de polifarmacia. El 67% de los pacientes eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve, según el índice de Katz.



	feb-17	mar-17	abr-17	may-17	jun-17	jul-17	ago-17	sep-17	oct-17	nov-17	dic-17	ene-18
Nº Ingresos	1.158	1.041	1.169	982	1.140	1.087	912	793	893	1.132	1.140	1.072
Bacteriemias	33	30	34	37	48	55	41	27	27	39	33	27

Figura 12. Análisis de las bacteriemias por tiempo y número de ingresos.

Respecto a factores relacionados con la asistencia sanitaria, el 37% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 30 días previos, el 31% de los pacientes tenían antecedentes de hospitalización previa, el 9% de los pacientes habían recibido quimioterapia y sólo el 0,4% de los pacientes pertenecían a un programa de diálisis crónico. El 6% de los pacientes recibían tratamiento esteroideo crónico y el 4% tratamiento con algún inmunosupresor. El 8% de los pacientes tenían un dispositivo venoso central de larga duración, el 7% de los pacientes se encontraban sondados de forma permanente y un 2% tenían una sonda PEG. Fueron sondados tras su ingreso el 73% de los pacientes, se canalizó un CVC al 34% de los pacientes y recibieron NTP el 18% de los pacientes con bacteriemia. El 8% de los pacientes se encontraban intubados en el momento de la extracción de los hemocultivos.

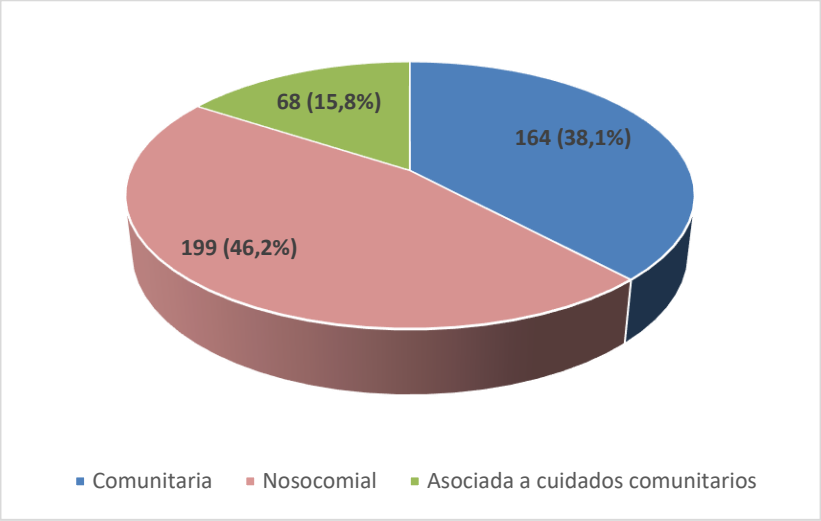


Figura 13. Lugar de adquisición de la bacteriemia

Respecto al lugar de adquisición, las bacteriemias nosocomiales fueron las más numerosas con una incidencia de bacteriemia nosocomial de 1,65/1.000 habitantes o 16/1.000 ingresos, seguidas de las comunitarias con una incidencia de 1,4/1.000 habitantes o 13/1.000 ingresos y las asociadas a cuidados sanitarios con una incidencia de 0,6/1.000 habitantes o 5,4/1.000 ingresos, ver figura 13. El tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta la adquisición de bacteriemia nosocomial fue de 9 días.

***Tabla 20**. Origen de las bacteriemias en función del lugar de adquisición*.

	Comunitaria (n=164)	**Nosocomial (n=199)**	**Asociada a cuidados sanitarios (n=68)**	**P[a]**
Origen de la bacteriemia [n (%)]				*< 0,001*
Primaria	29 (43,3)	27 (40,3)	11 (16,4)	
Secundaria a infección urinaria	55 (45,5)	40 (33,1)	26 (21,4)	
Secundaria a infección de catéter	1 (1,1)	89 (93,7)	5 (5,3)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	2 (11,1)	15 (83,3)	1 (5,5)	
Secundaria a infección respiratoria	23 (67,6)	3 (8,8)	8 (23,5)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	18 (50,0)	6 (16,7)	12 (33,3)	
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	36 (63,2)	17 (29,8)	4 (7,0)	
Secundaria a “otras”	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado.

Por otro lado, se relacionó a las bacteriemias aisladas en función del lugar de adquisición con el número de bacteriemias aisladas por meses del año, agrupando para su análisis los meses en trimestres no naturales: de febrero a abril, de mayo a julio, de agosto a octubre y de noviembre a enero. Las bacteriemias nosocomiales fueron las más numerosas en todos los trimestres, excepto en el trimestre de noviembre a enero, en el que las bacteriemias comunitarias fueron las más numerosas, ver figura 14.

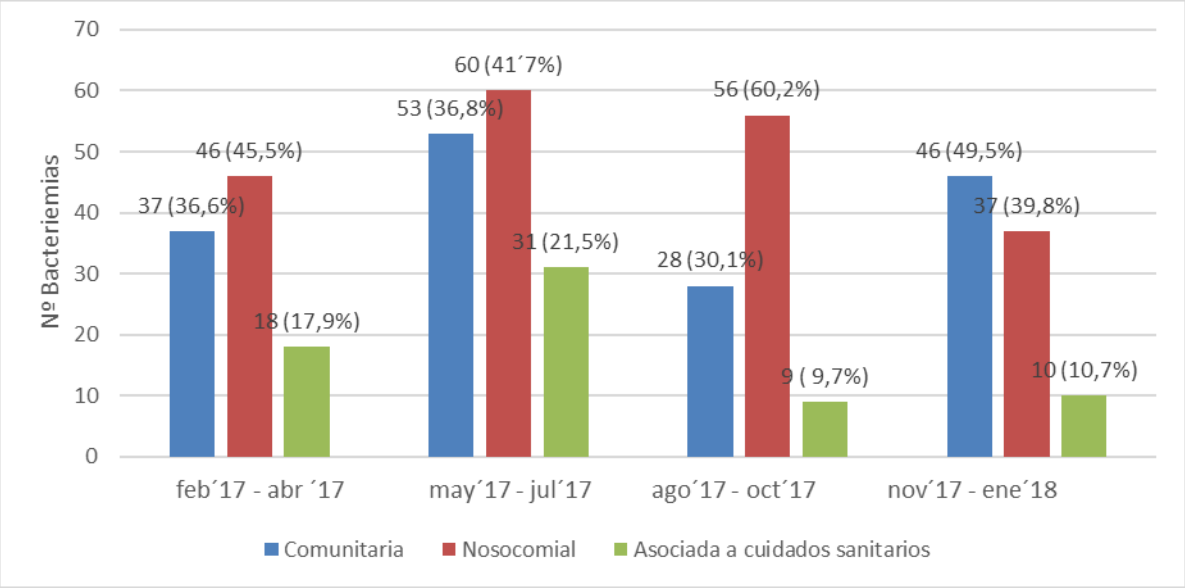


Figura 14. Bacteriemias en función lugar de adquisición y trimestre.

En relación con el origen, se identificaron 362 (64%) bacteriemias secundarias. Las bacteriemias secundarias a infección urinaria y asociada a catéter fueron las más numerosas, ver figura 15. Se clasificaron 3 bacteriemias como secundarias a otro origen, dos correspondían a una endocarditis infecciosa asociada a marcapasos y la bacteriemia restante, a una infección de una endoprótesis vascular.

Se analizó el origen de la bacteriemia en función del lugar de adquisición, ver tabla 20. Los orígenes más frecuentes entre las bacteriemias comunitarias fueron, las bacteriemias secundarias a infección urinaria y foco abdominal no quirúrgico. En las bacteriemias nosocomiales, las bacteriemias secundarias a infección de catéter y a infección urinaria fueron los orígenes más numerosos. Por último, en el caso de las bacteriemias asociadas a cuidados

sanitarios, las bacteriemias secundarias a infección urinaria e infección de piel y partes blandas fueron los orígenes de bacteriemia más frecuentes.

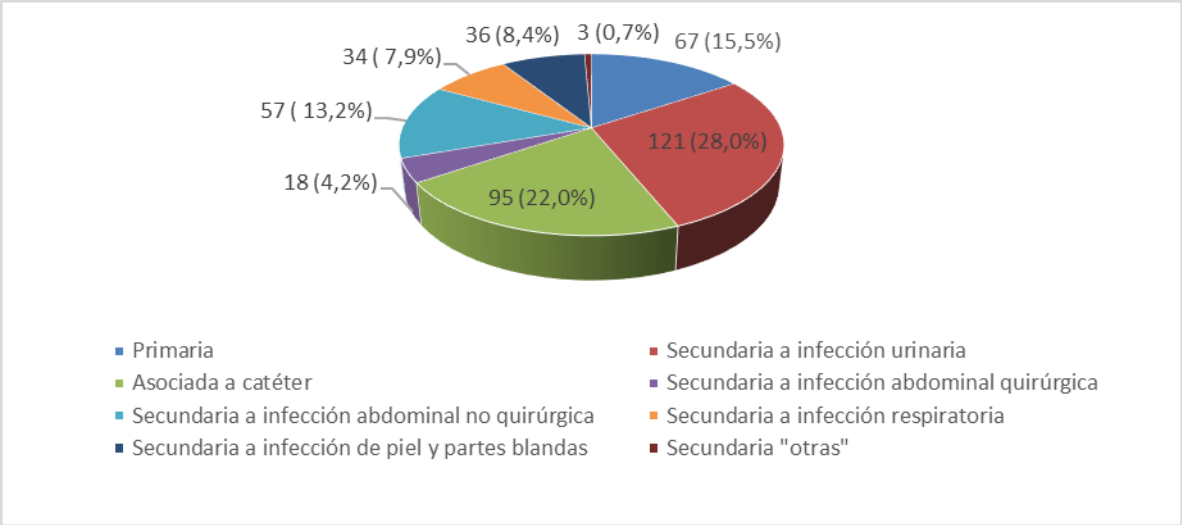


Figura 15. Bacteriemias en función de su origen.

Epidemiología de las bacteriemias por grupo de edad

En el grupo de pacientes <65 años, hubo un mayor número de hábitos tóxicos frente al resto de los grupos de edad. El 57% de los pacientes presentaban un índice de Charlson ≤3. Casi en su totalidad, eran pacientes independientes o con un grado de discapacidad leve. Destaca entre las comorbilidades la enfermedad onco-hematológica diagnosticada en el 24% de los pacientes. Con respecto a otros factores extrínsecos, el 44% de los pacientes habían recibido antibioterapia los 30 días previos. Casi a la mitad de los pacientes se canalizó un CVC y recibió NTP el 24% de los pacientes con bacteriemia, ver tabla 21.

En el grupo de pacientes de 65-84 años, el 63% tenían HTA, el 33% tenían una enfermedad oncológica y el 12% una ERC. El 86% de los pacientes presentaba una puntuación >3 en el índice de Charlson. El 70% cumplían criterios de polifarmacia. El 75% de los pacientes, eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve. El 33% habían sido hospitalizados en los 90 días previos y el 79% de los pacientes fueron sondados tras su ingreso, ver tabla 21.

***Tabla 21**. Factores intrínsecos y extrínsecos por grupo de edad.*

	< 65 años (n=84)	65-84 años (n=223)	≥ 85 años (n=124)	P[a]
Hábitos tóxicos [n (%)]				
Fumador	24 (48,9)	19 (38,8)	6 (12,2)	<0,001
Alcoholismo	17 (56,7)	11 (36,7)	2 (6,7)	<0,001
Tratamiento habitual [n (%)]				<0,001
Polifarmacia (>5 fármacos)	22 (7,8)	155 (55,3)	103 (36,8)	
Índice de comorbilidad de Charlson [n (%)]				<0,001
Índice Charlson 0-3	48 (57,1)	30 (35,7)	6 (7,1)	
Índice Charlson >3	36 (10,5)	191 (55,5)	117 (34,0)	
Comorbilidades [n (%)]				
HTA	31 (11,9)	137 (52,8)	91 (35,1)	<0,001
DM	27 (21,9)	63 (51,2)	33 (26,8)	0,132
ERC	13(19,7)	27 (40,9)	26 (39,4)	0,035
Cirrosis	6 (30,0)	13 (65,0)	1 (5,0)	0,720
Insuficiencia cardiaca	5 (4,7)	48 (44,8)	54 (50,5)	<0,001
Enfermedad hematológica	8 (50,0)	8 (50,0)	--	0,040
Enfermedad oncológica	12 (7,8)	67 (65,7)	23 (22,5)	0,002
Enfermedad Alzheimer	0 (0,0)	8 (34,8)	15 (65,2)	<0,001
Demencia	0 (0,0)	42 (48,3)	45 (51,7)	<0,001
Úlcera por presión	0 (0,0)	16 (43,2)	21 (56,7)	<0,001
Índice de Katz [n (%)]				<0,001
0-1	37 (26,1)	85 (59,1)	20 (14,1)	
2-3	5 (14,7)	18 (52,9)	11 (32,4)	
4-6	0 (0,0)	9 (40,9)	13 (59,1)	
Factores predisponentes [n (%)]				
Antibioterapia [b]	26 (27,7)	49 (52,1)	19 (20,2)	0,100
Hospitalización previa [c]	14 (16,9)	51 (61,4)	18 (21,7)	0,265
Canalización CVC[d]	32 (28,1)	66 (57,9)	16 (14,0)	0,002
Colocación SV [e]	34 (21,8)	89 (57,1)	33(21,2)	0,663
NTP [e]	20 (28,6)	43 (61,4)	7 (10,0)	0,008

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. **HTA: Hipertensión arterial. ACVA: Accidente cerebro-vascular. ERC: Enfermedad renal crónica. VIH: Virus inmunodeficiencia humana.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b]Antibioterapia en los 30 días previos. [c] Hospitalización en los 90 días previos. [d] Colocación CVC previa a la extracción de los hemocultivos. [e] Colocación de SV previa a la extracción de los hemocultivos.

En el grupo de pacientes >84 años, el 75 % de los pacientes tenían HTA, el 45 % IC, el 39% demencia y el 18 % tenían úlceras por presión. El 95% de los pacientes tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson y el 84% cumplían criterios de polifarmacia. Casi la mitad de los pacientes presentaban un grado de discapacidad severo. Entre los factores extrínsecos destaca que, el 36% de los pacientes habían recibido antibioterapia los 30 días previos y el 31% habían sido hospitalizados en los 90 días previos al aislamiento, ver tabla 21.

Se analizaron las bacteriemias en función del lugar de adquisición y la edad, observándose diferencias significativas. En los grupos etarios de <65 años y de 65-84 años las bacteriemias nosocomiales fueron las más numerosas. Sin embargo, en el grupo de pacientes >84 años las bacteriemias comunitarias fueron las más numerosas. En los pacientes >84 años hubo un porcentaje significativamente mayor de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios frente al resto de grupos de edad *(p<0,001)*, ver figura 16.

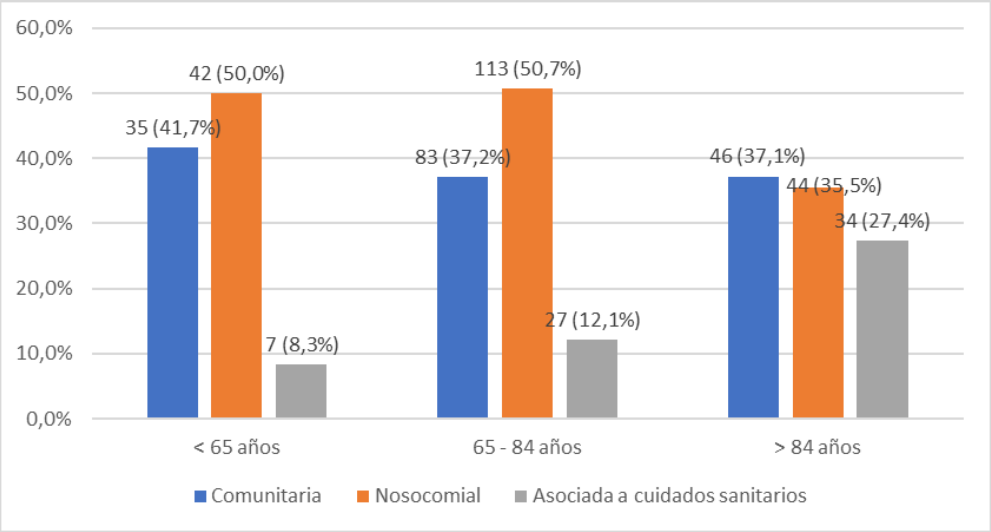


Figura 16. Bacteriemias por grupo de edad y lugar de adquisición.

Por otro lado, se analizó el origen de las bacteriemias en función de los diferentes grupos de edad. En el grupo de pacientes <65 años hubo un porcentaje significativamente mayor de bacteriemias asociadas a catéter y primarias. En el caso de los pacientes de 65-84 años y los pacientes >84 años las bacteriemias secundarias a infección urinaria fueron el origen más frecuente, ver tabla 22.

***Tabla 22**. Bacteriemias por grupo de edad y origen.*

	< 65 años (n = 84)	**65 – 84 años (n = 223)**	**> 84 años (n = 124)**	**P[a]**
Origen de la bacteriemia [n (%)]				0,018
Primaria	15 (22,4)	32 (47,7)	20 (29,8)	
Secundaria a infección urinaria	14 (11,6)	66 (54,5)	41 (33,8)	
Secundaria a infección de catéter	26 (27,9)	53 (56,9)	16 (17,2)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	4 (22,2)	10 (55,6)	4 (22,2)	
Secundaria a infección respiratoria	9 (26,5)	12 (35,3)	13 (38,2)	
Secundaria a infección piel y partes blandas	6 (16,7)	13 (36,1)	17 (47,2)	
Secundaria abdominal no quirúrgico	9 (15,7)	36 (63,2)	12 (21,1)	
Secundaria a "otras"	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado.

Bacteriemias comunitarias

De las 164 bacteriemias comunitarias incluidas en nuestro estudio fueron aisladas el 21% en pacientes <65 años, el 51% en pacientes de 65-84 años y el 28% en pacientes >84 años.

De los pacientes <65 años, el 60% de los pacientes tuvieron una puntuación ≤3 en el índice de Charlson. Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (34%), la DM (22%) y la enfermedad onco-hematológica (20%). Todos los pacientes eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve. Con respecto a factores extrínsecos, el 23% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico en los 30 días previos, ver tabla 23.

De los pacientes de 65-84 años, el 78% de los pacientes presentaron un índice de Charlson >3. La HTA (63%), la DM (32,5%) y la insuficiencia cardiaca (29%) fueron las comorbilidades más frecuentes presentadas por este grupo de pacientes. El 85,5% de los pacientes eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve. El 19% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 30 días previos, ver tabla 23.

De los pacientes >84 años, casi en su totalidad tuvieron una puntuación >3 en el índice de Charlson. Eran hipertensos el 65% de los pacientes. Habían sido diagnosticados de IC el

41% y de una enfermedad onco-hematológica el 33% de los pacientes. El 41 % de los pacientes tenían un grado de discapacidad severo. El 30% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 30 días previos, ver tabla 23.

Tabla 23. *Análisis de las bacteriemias comunitarias por grupos de edad.*

	< 65 años (n = 35)	**65 – 84 años (n = 83)**	**> 84 años (n =46)**	**P**
Índice de Charlson [n (%)]				<0,001 [a]
0-3	21 (52,5)	18 (45,0)	1 (2,5)	
>3	14 (11,3)	65 (52,4)	45 (36,3)	
Comorbilidades [n (%)]				
HTA	12 (12,7)	52 (55,3)	30 (31,9)	0,008[a]
DM	10 (22,2)	27 (60,0)	8 (17,8)	0,149 [a]
Insuficiencia cardiaca	3 (6,5)	24 (52,2)	19 (41,3)	0,008 [a]
Enfermedad oncológica	4 (11,7)	19 (55,8)	11 (32,3)	0,048 [a]
Enfermedad hematológica	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)	0,083 [a]
Enfermedad Alzheimer	0 (0,0)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,004 [a]
Demencia	0 (0,0)	13 (54,2)	11 (45,8)	0,014 [a]
Índice de Katz [n (%)]				<0,001[a]
0-1	35 (28,0)	71(56,8)	19 (15,2)	
2-3	0 (0,0)	4 (25,0)	12 (75,0)	
4-6	0 (0,0)	8 (34,8)	15 (65,2)	
Factores predisponentes [n (%)]				
Encamado	0 (0,0)	3(27,3)	9 (81,8)	<0,001 [a]
Incontinencia urinaria	0 (0,0)	11 (36,7)	19 (63,3)	<0,001 [a]
Incontinencia fecal	0 (0,0)	9 (39,1)	14 (60,8)	<0,001 [a]
Antibioterapia [c]	8 (21,1)	16(42,1)	14 (36,8)	0,355 [b]
Planta de hospitalización [n (%)]				0,049 [a]
Servicios médicos	29 (20,1)	70 (48,6)	45 (31,3)	
Servicios quirúrgicos	6 (30,0)	13 (65,0)	1 (5,0)	
Ingreso UCI [n (%)]	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	0,266 [a]
Origen de la bacteriemia [n (%)]				0,028 [a]
Primaria	8 (27,6)	11 (37,9)	10 (34,5)	
Secundaria a infección urinaria	8 (14,5)	35 (63,6)	12 (21,8)	
Secundaria a infección de catéter	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	
Secundaria a infección respiratoria	9 (37,5)	7 (29,2)	8 (33,3)	
Secundaria a infección piel y partes blandas	4 (22,2)	5(27,8)	9 (50,0)	
Secundaria abdominal no quirúrgico	6 (16,7)	23 (63,9)	7 (19,4)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. ** HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. UCI: unidad de cuidados intensivos. [a]Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Antibioterapia en los 30 días previos.

Con respecto al origen se halló diferencias significativas. La infección respiratoria fue el origen más frecuente en los pacientes <65 años. En los pacientes de 65-84 años y en los >84 años el origen más frecuente fue la infección urinaria. Destaca un mayor número de bacteriemias secundarias a infección de piel y partes en los pacientes >84 años, ver tabla 23.

Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios

Durante el periodo de tiempo del estudio se diagnosticaron 68 bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios aisladas. El 10% en pacientes <65 años, el 40% en pacientes de 65-84 años y el 50% en >84 años.

De los pacientes <65 años, el 86% tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson, siendo las comorbilidades más frecuentes la HTA (71%) y la enfermedad onco-hematológica (71%). El 86% eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve según el índice de Katz. En relación con los factores extrínsecos, el 57% de los pacientes eran portadores de catéteres venosos centrales de larga duración y recibieron quimioterapia en los 30 días previos a su ingreso, ver tabla 24.

De los pacientes de 65-84 años, casi en su totalidad tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson. El 63% de los pacientes eran HTA, el 48% habían sido diagnosticados de una enfermedad onco-hematológica y el 41% de demencia. La mitad de los pacientes tenían un grado de discapacidad severo. Entre los factores extrínsecos, el 41% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico los 30 días previos y habían sido hospitalizados en los 90 días previos, ver tabla 24.

De los pacientes >84 años, el 88% de los pacientes tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson. Hubo un porcentaje significativamente mayor de pacientes diagnosticados de HTA (82%), demencia (53%) y de IC (50%). El 73,5% de los pacientes presentaban un grado de discapacidad severo. El 70,5% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 30 días previos, ver tabla 24.

Con respecto al origen, las bacteriemias asociadas a catéter fueron las más frecuentes en los pacientes <65 años, las bacteriemias secundarias a infección de piel y partes blandas en los pacientes de 65-84 años, y las bacteriemias secundarias a infección urinaria en los pacientes >84 años *(p=0,019*).

***Tabla 24**. Análisis de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios por grupos de edad.*

	< 65 años (n=7)	65 – 84 años (n=27)	> 84 años (n=34)	P [a]
Índice de Charlson [n (%)]				0,315
0-3	1(16,7)	1(16,7)	4 (66,7)	
>3	6 (9,7)	26 (41,9)	30 (48,4)	
Comorbilidades [n (%)]				
HTA	5 (10,0)	17 (34,0)	28 (56,0)	0,319
Insuficiencia cardiaca	1 (4,3)	5 (21,7)	17 (73,9)	0,023
Enfermedad oncológica	4 (19,6)	8 (38,1)	9 (42,9)	0,196
Enfermedad hematológica	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)	0,476
Enfermedad Alzheimer	0 (0,0)	4 (33,3)	8 (66,7)	0,285
Demencia	0 (0,0)	11 (37,9)	18 (62,1)	0,023
UPP	0 (0,0)	5 (31,2)	11 (68,8)	0,114
Índice de Katz [n (%)]				<0,001
0-1	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	
2-3	1 (11,1)	2 (22,2)	6 (66,7)	
4-6	0 (0,0)	13 (34,2)	25 (65,8)	
Factores predisponentes [n (%)]				
Encamado	0 (0,0)	10 (41,7)	14 (53,3)	0,092
Incontinencia urinaria	0 (0,0)	12 (29,3)	29 (70,7)	<0,001
Incontinencia fecal	0 (0,0)	12 (36,4)	21 (63,6)	0,006
Portador SV	0 (0,0)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,248
Portador CVC	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)	0,004
Antibioterapia [b]	3 (7,9)	11 (28,9)	24 (63,2)	0,050
Tratamiento esteroideo	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	0,011
Hospitalización previa[c]	3 (13,6)	11 (50,0)	8 (36,4)	0,377
Quimioterapia [d]	4 (33,3)	6 (50,0)	2 (16,7)	0,004
Planta de hospitalización [n (%)]				0,363
Servicios médicos	6 (9,5)	24 (38,1)	33 (52,4)	
Servicios quirúrgicos	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	
Ingreso en UCI [n (%)]	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0,095
Origen de la bacteriemia [n (%)]				0,019
Primaria	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)	
Secundaria a infección urinaria	2 (7,7)	6 (23,1)	18 (69,2)	
Secundaria a infección de catéter	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Secundaria a infección respiratoria	0 (0,0)	2 (25,0)	6 (75,0)	
Secundaria a infección piel y partes blandas	1 (8,3)	7 (58,3)	4 (33,3)	
Secundaria abdominal no quirúrgico	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	
Secundaria a "otras"	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. ** HTA: Hipertensión arterial. UPP: Úlcera por presión. SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central; UCI: unidad de cuidados intensivos. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Antibioterapia en los 30 días previos, [c] Hospitalización en los 90 días previos. [d] Quimioterapia en los 30 días previos.

Bacteriemias nosocomiales

De las 199 bacteriemias nosocomiales incluidas en nuestro estudio, el 21% fueron aisladas en pacientes <65 años, el 57% en pacientes de 65-84 años y el 22% en pacientes >84 años.

En el grupo de pacientes <65 años, el 62% de los pacientes tenían una puntuación ≤3 en el índice de Charlson. Las comorbilidades más frecuentes en este grupo fueron: la HTA (33%), la DM (31%) y la enfermedad onco-hematológica (28,5%). Respecto al estado basal, el 88% eran independientes o presentaban un grado de incapacidad leve según el índice de Katz. Entre los factores extrínsecos, el 81% de los pacientes fueron sondados tras su ingreso, al 76% se canalizó un CVC y la mitad de los pacientes recibieron nutrición parenteral antes de la extracción de los hemocultivos. El 64% de los pacientes habían ingresado en UCI previo a la extracción de los hemocultivos y el 52% de los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente.

En el grupo de 65-84 años, casi la totalidad de los pacientes tenían un índice de Charlson >3. El 60% de los pacientes eran hipertensos y el 54% de los pacientes habían sido diagnosticados de una enfermedad onco-hematológica. El 75% eran independientes o presentaban un grado de incapacidad leve. Fueron sondados el 79% de los pacientes y al 58% de los pacientes se canalizó un CVC. El 36% de los pacientes habían ingresado con anterioridad en UCI.

En el grupo de >84 años, el 98% de los pacientes tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson. El 75% de los pacientes eran hipertensos, el 41% tenían una IC y el 41% habían sido diagnosticados de ACVA. El 45% de los pacientes eran independientes o presentaban un grado de incapacidad leve y el 38% tenían un grado de discapacidad severo. En relación con factores extrínsecos, el 75% de los pacientes fueron sondados y el 41% intervenidos quirúrgicamente.

Con respecto a su origen, en todos los grupos de edad las bacteriemias asociadas a catéter fueron las más frecuentes.

***Tabla 25**. Análisis de las bacteriemias nosocomiales por grupos de edad.*

	< 65 años (n=42)	65 – 84 años (n=113)	> 84 años (n=44)	P
Hábitos tóxicos [n (%)]				
Fumador	18 (66,7)	7 (25,9)	2 (7,4)	<0,001 [a]
Alcoholismo	11 (73,3)	4 (26,7)	0 (0,0)	<0,001 [a]
Índice de Charlson [n (%)]				<0,001 [a]
0 – 3	26 (68,4)	11 (28,9)	1 (2,6)	
>3	16 (9,8)	103 (63,5)	43 (26,5)	
Comorbilidades [n (%)]				
HTA	14 (12,2)	68 (59,1)	33 (28,7)	<0,001 [a]
Insuficiencia cardiaca	1 (2,6)	19 (50,0)	18 (47,4)	<0,001 [a]
ACVA	3 (7,7)	18 (46,2)	18 (46,2)	0,029 [b]
Enfermedad oncológica	6 (8,0)	53 (70,7)	16 (21,3)	0,006 [b]
Enfermedad hematológica	8 (50,0)	8 (50,0)	0 (0,0)	0,040 [b]
Demencia	0 (0,0)	18 (52,9)	16 (47,1)	<0,001 [a]
Índice de Katz [n (%)]				<0,001[a]
0-1	37 (26,1)	85 (59,9)	20 (14,1)	
2-3	5 (14,7)	18 (52,9)	11 (32,4)	
4-6	0 (0,0)	10 (43,5)	13 (53,5)	
Factores predisponentes [n (%)]				
Encamado	5 (23,8)	9 (42,9)	7 (33,3)	0,330 [a]
Incontinencia urinaria	0 (0,0)	18 (47,4)	20 (52,6)	<0,001 [a]
Incontinencia fecal	0 (0,0)	12 (50,0)	12 (50,0)	<0,001[a]
Antibioterapia [c]	8 (21,1)	16 (42,1)	14 (36,8)	0,355 [b]
Hospitalización previa [d]	3 (9,7)	12 (16,7)	13 (30,2)	0,064 [a]
Canalización CVC[g]	32 (28,1)	66 (57,9)	16 (14,0)	0,002 [a]
Colocación SV [h]	34 (21,8)	89 (57,1)	33(21,2)	0,663 [a]
NTP [e]	20 (28,6)	43 (61,4)	7 (10,0)	0,008 [b]
Intubado [f]	8 (29,6)	16 (59,3)	3 (11,1)	0,312 [b]
Estancia UCI previa [i]	27 (34,2)	41 (51,9)	11 (13,9)	0,001 [b]
Intervención quirúrgica [j]	22 (29,7)	34 (45,9)	18 (24,3)	0,612 [a]
Planta de hospitalización [n (%)]				0,435 [b]
Servicios médicos	24 (19,0)	71 (56,3)	31 (24,6)	
Servicios quirúrgicos	18 (24,7)	42 (57,5)	13 (17,8)	
Ingreso en UCI [n (%)]	22 (33,8)	39 (60,0)	4 (6,2)	<0,001 [a]
Origen de la bacteriemia [n (%)]				0,196 [a]
Primaria	6 (22,2)	15 (55,6)	6 (22,2)	
Secundaria a infección urinaria	4 (10,0)	25 (62,5)	11 (27,5)	
Secundaria a infección de catéter	23 (26,4)	49 (56,3)	15 (17,2)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)	
Secundaria a infección respiratoria	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	
Secundaria a infección piel y partes blandas	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)	
Secundaria abdominal no quirúrgico	3 (17,6)	11 (64,7)	3 (17,6)	
Secundaria a “otras”	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. ** HTA: Hipertensión arterial. ACVA: Accidente cerebrovascular. SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central. NTP: Nutrición parenteral. UCI: Unidad de cuidados intensivos. HC: Hemocultivos. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Antibioterapia en los 30 días previos. [d] Hospitalizado 48 horas previas a la extracción de HC. [e] Recibir NTP en el momento de la extracción de HC. [f] Intubado en el momento de la extracción de los hemocultivos. [g] Canalización CVC previa a la extracción de los hemocultivos. [h] Colocación de SV previa a la extracción de los hemocultivos. [i] Estancia en UCI previa a la extracción de los hemocultivos. [j] Intervención quirúrgica previa a la extracción de los hemocultivos.

Prevalencia de desnutrición proteica en pacientes con bacteriemias y fungemias

De las 431 bacteriemias, el 81% de los pacientes tenían un valor de albúmina y el 15% de prealbúmina. En el 44,5% de los pacientes se pudo calcular el índice de masa corporal (IMC) y en el 45% el índice de riesgo nutricional (IRN). De los pacientes de los que se disponía de datos medidos o calculados de parámetros nutricionales, el 41% presentó un valor de albúmina menor de 3 g/dl, el 91% un valor de prealbúmina menor de 17,5 mg/dl, el 25,5% un IMC menor de 20,5 y el 6% un IRN menor o igual a 83,5.

Debido al escaso número de pacientes de los que se disponía los valores de prealbúmina, IMC e IRN, se decidió no incluir estos parámetros en el estudio, considerándose únicamente a la albúmina para la valoración del estado nutricional del paciente.

Se realizó un estudio bivariado de las 349 bacteriemias incluidas con una medición de albúmina, con las distintas variables sociodemográficas, comorbilidades, situación basal, factores extrínsecos y lugar de adquisición, ver tabla 26.

De las 143 (41%) de los pacientes con un valor de albúmina <3 g/dl, el 54% de los pacientes pertenecían al grupo 65-84 años. Hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes diagnosticados de enfermedad onco-hematológica (47,5%), de demencia (27%) y de UPP (15%). El 40% de los pacientes eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve. El 30% de los pacientes había sido hospitalizado en los 90 días previos y el 26% de los pacientes recibió NTP.

Entre los pacientes que ingresaron en UCI, hubo un porcentaje significativamente mayor de pacientes con desnutrición proteica, ver tabla 26.

Tabla 26. *Relación de los valores de albúmina con la edad, comorbilidades, factores predisponentes y origen.*

	Albúmina <3 g/dl (n=143)	**Albúmina ≥3g/dl (n=206)**	**P**
Edad [n (%)]			0,120 [a]
<65 años	2 (29,9)	47 (70,1)	
65-84 años	77 (43,5)	100 (56,5)	
>84 años	46 (43,8)	59 (56,2)	
Índice de Charlson [n (%)]			0,129 [a]
0-3	27 (37,5)	45 (62,5)	
>3	116 (41,9)	161 (58,1)	
Comorbilidades [n (%)]			
Enfermedad oncológica	54 (52,4)	49 (47,6)	0,005 [a]
Enfermedad hematológica	14 (48,3)	15 (51,7)	0,434 [b]
Enfermedad Alzheimer	12 (63,2)	7 (36,8)	0,056 [b]
Demencia	41 (56,2)	32 (43,8)	0,005 [b]
UPP	21 (63,6)	12 (36,4)	0,008 [a]
Índice de Katz [n (%)]			0,041 [a]
0-1	57(54,4)	31(45,6)	
2-3	15 (37,5)	25(62,5)	
4-6	38 (54,3)	32 (45,7)	
Factores predisponentes [n (%)]			
Encamado	26(59,1)	18(40,9)	0,013 [b]
Incontinencia urinaria	47(52,2)	43(48,8)	0,023 [a]
Incontinencia fecal	39(57,4)	29(42,6)	0,004 [b]
Portador de SV	7 (31,8)	15 (68,2)	0,501 [b]
Portador de sonda PEG	3 (50,0)	3 (50,0)	0,693 [b]
Portador CVC	15 (60,0)	10 (40,0)	0,057 [b]
Hospitalización previa[c]	44 (41,1)	63 (58,9)	1 [b]
Antibioterapia [d]	57 (42,9)	76 (57,1)	0,578 [a]
Quimioterapia [e]	19 (59,4)	13 (40,6)	0,037 [b]
NTP	37 (63,8)	21 (36,2)	<0,001 [b]
Planta hospitalización [n (%)]			0,100 [b]
Servicios médicos	127 (39,4)	195 (60,6)	
Servicios quirúrgicos	47 (49,0)	49 (51,0)	
Ingreso UCI	39 (55,7)	31 (44,3)	0,001 [b]
Origen [n (%)]			0,011[a]
Bacteriemia comunitaria	47 (31,8)	101 (68,2)	
Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios	27 (49,1)	28 (50,9)	
Bacteriemia nosocomial	69 (47,3)	77(52,7)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. ** UPP: Úlcera por presión.SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central. NTP: Nutrición parenteral. UCI: Unidad de cuidados intensivos. [a] Chi-cuadrado de Pearson.[b] Test de Fisher. [c] Antibioterapia en los 30 días previos. [d] Hospitalización en los 90 días previos. [e] Quimioterapia en los 30 días previos.

Etiología

Las bacterias *Gram positivas* fueron los microorganismos más frecuentes, seguidas de las bacterias *Gram negativos* y de la etiología polimicrobiana. Fueron aisladas únicamente 6 candidemias durante el periodo de estudio, ver figura 17.

Los *SCN* fueron los microorganismos más frecuentes (53%), siendo el *S. epidermidis*, la especie más representativa de los *SCN* con más de dos tercios de los *SCN* aislados. A continuación, le siguió *E. coli* (21%), *S. aureus* (14%), *K. pneumoniae* (7%), *S. pneumoniae* (2%), *P. aeruginosa* (2%), *S. viridans* (2%) y *P. mirabilis* (1,5%). De las 6 candidemias aisladas (1%), *C. glabrata* fue aislada en dos de ellas, ver figura 20.

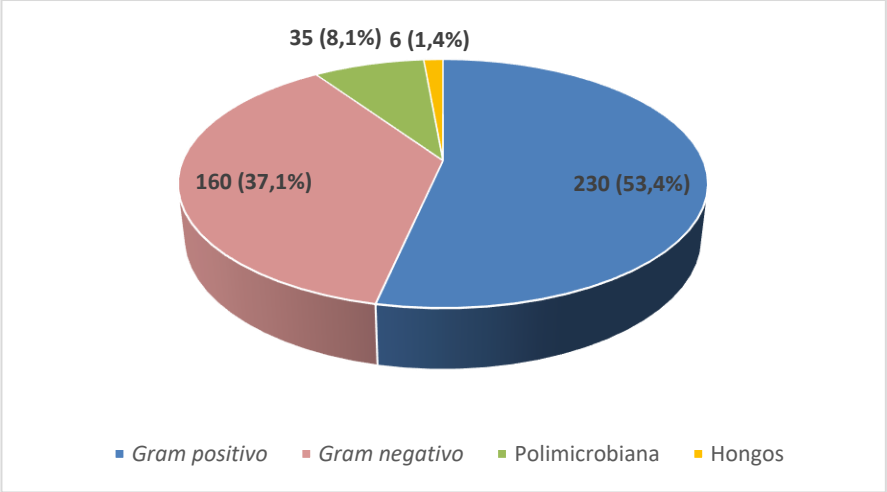


Figura 17. Etiología de las bacteriemias y fungemias en función del grupo microbiológico.

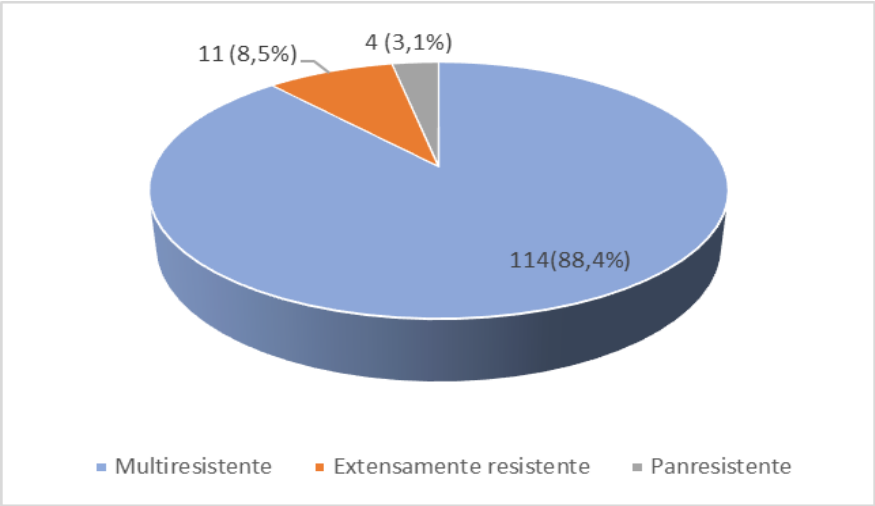


Figura 18. Microorganismos multirresistentes, extensamente resistentes y panresistentes**.**

De las 431 bacteriemias incluidas en el estudio, el 30% de las bacteriemias fueron producidas por microorganismos multirresistentes, concretamente el 26,5% por microorganismos multirresistentes, el 2,5% por microorganismos extensamente resistentes y el 1% microorganismos panresistentes. Los microorganismos multirresistentes más frecuentes fueron *SCN*, seguidos de *S. aureus, E. coli, K. pneumoniae y P. aeruginosa*, ver figura 18 y 19.

Los microorganismos extensamente resistentes más frecuentes fueron *E. coli* (36%) y *K. pneumoniae* (27%), las bacteriemias restantes fueron producidas cada una de ellas por*: P. aeruginosa, E. faecium, SCN* y una bacteriemia polimicrobiana, en donde se aisló *P. aeruginosa y E. coli*. Por último, los microorganismo panresistentes fueron *C. freundii, K. pneumoniae, SCN* y una bacteriemia polimicrobiana, en la cual se aisló *S. maltophila* y *Pseudomonas aeruginosa*.

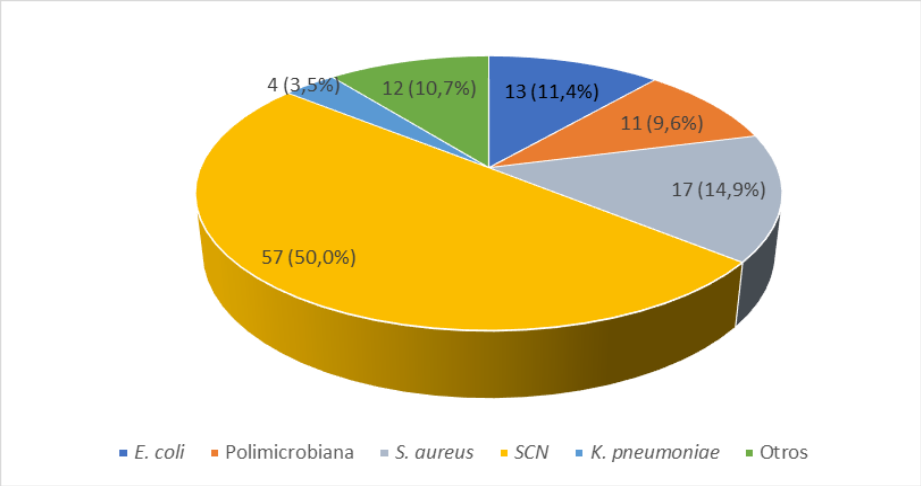


Figura 19. Microorganismos multirresistentes.

Las resistencias más frecuentemente presentadas por los *SCN* fueron frente a penicilina (89%), meticilina (62%), clindamicina (49%), eritromicina (43%), cotrimoxazol (29%) y a quinolonas (23%). Sólo 0,8% de los *SCN* presentaron resistencia a la vancomicina. El 54,5% de los aislamientos de *SCN* fueron clasificados como microorganismo multirresistente, el 0,5% como extensamente resistente y el 0,5% como panresistente.

De los 90 aislamientos de *E. coli* se observaron las siguientes resistencias: ampicilina (90%), ciprofloxacino (82%), cotrimoxazol (31%), cefalosporinas 3º generación (23%), amoxicilina-clavulánico (21,5%), nitrofurantoina (12%), piperacilina-tazobactam (10,5%),

fosfomicina (10%), carbapenémicos (5%) y gentamicina (3%). Las bacterias productoras de carbapenemasa fueron tipo OXA-48. El 14% de los aislamientos presentaron resistencia al menos un antibiótico de 3 o más familias de antibióticos clasificándose como multirresistentes, y el 4% de los aislamientos presentó al menos 1 resistencia en cada una de las familias de antibióticos excepto en dos familias de antibióticos, siendo clasificados como extensamente resistente.

En las 60 bacteriemias producidas por *S. aureus* se observaron las siguientes resistencias: penicilina (94%), meticilina (33%), cotrimoxazol (26%), clindamicina (25%), eritromicina (63%) y a quinolonas (7%). Sólo el 1% de los *S. aureus* presentaron resistencia a la vancomicina. El 28% de los aislamientos de *S. aureus* fueron clasificados como microorganismo multirresistente.

En los 29 aislamientos de *K. pneumoniae* se observó las siguientes resistencias: ciprofloxacino (92%), cotrimoxazol (67%), cefalosporinas 3º generación (31%), amoxicilina-clavulánico (26,5%), piperacilina-tazobactam (16%), carbapenémicos (14%), fosfomicina (12%) y gentamicina (4%). Las *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasa todas fueron de tipo OXA-48. El 14% de los aislamientos fueron clasificados como microorganismos multirresistentes, el 10% como microorganismos extensamente resistente y el 3% como microorganismos panresistentes.

De los 8 aislamientos de *P. aeruginosa* se observaron las siguientes resistencias: ciprofloxacino (87,5%), aztreonam (50%), cefalosporinas 3º generación (37,5%), piperacilina-tazobactam (25%), carbapenémicos (25%), gentamicina (12%) y cefepime (12%). Las *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasa fueron tipo OXA-48. El 37,5% de los aislamientos fueron clasificados como multirresistentes, el 12,5% como extensamente resistentes y el 12,5% como panresistentes.

Se aisló un 2% de bacteriemias producidas por *Streptococcus spp*. resistentes a la ampicilina y un 0,7% de bacteriemias por *Enterococcus spp.* resistentes a la vancomicina. Con respecto a las fungemias, el 50% de estas presentaron resistencia frente al fluconazol.

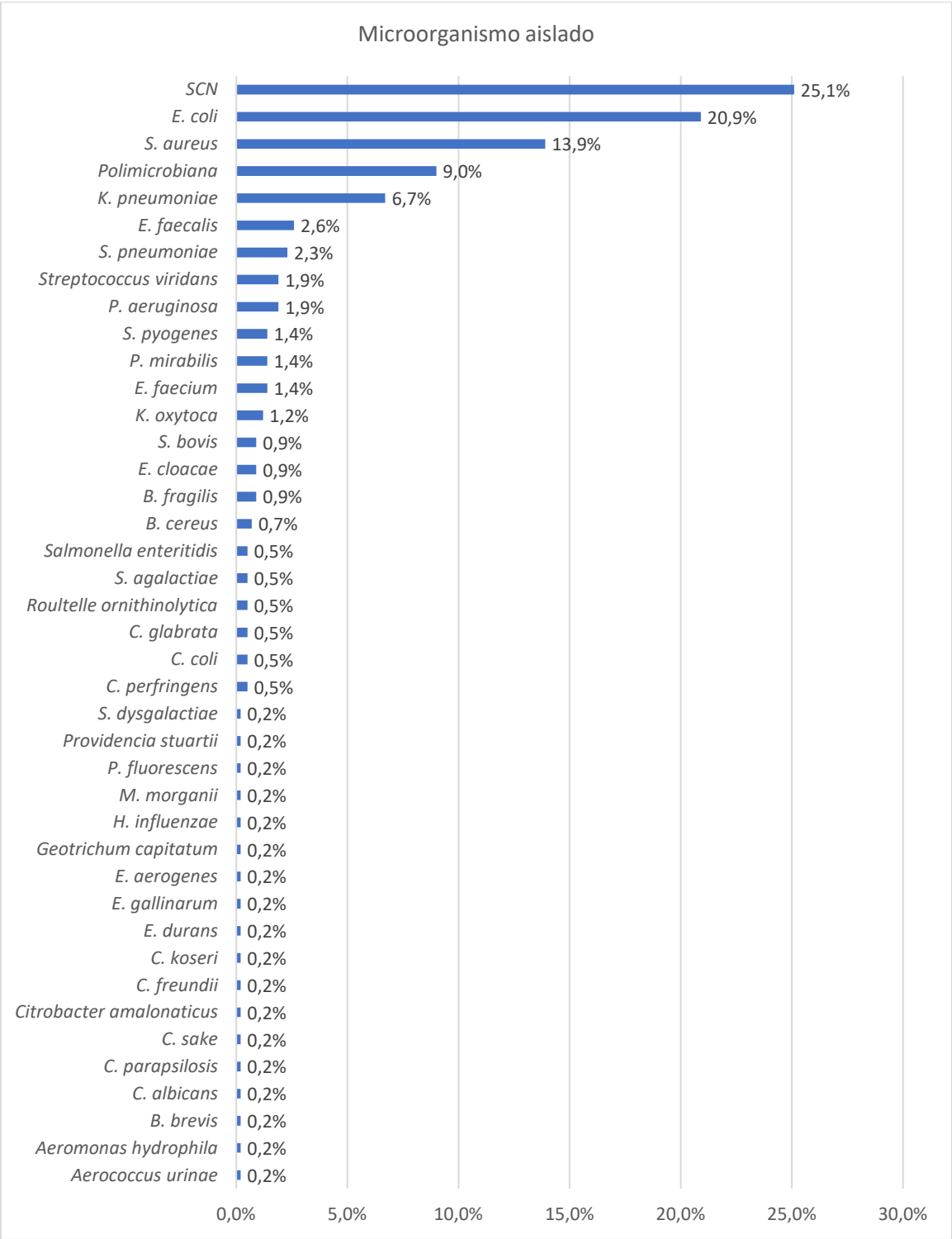


Figura 20. Etiología de las bacteriemias y fungemias.

Etiología de las bacteriemias en función del lugar de adquisición

Las bacterias *Gram positivas* fueron la etiología más frecuente en las bacteriemias nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios, sin embargo, en el caso de las comunitarias las bacterias *Gram negativas* y las *Gram positivas* fueron aisladas casi en la misma proporción como agentes etiológicos de bacteriemia. Todas las fungemias fueron nosocomiales, ver figura 21 (*p=0,001)*.

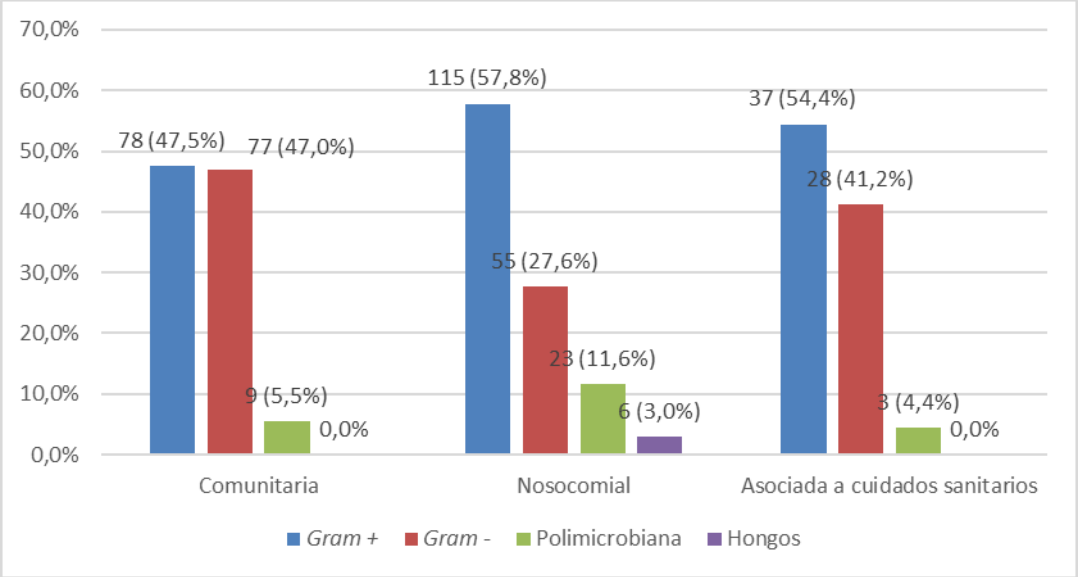


Figura 21. Etiología de las bacteriemias en función del lugar de adquisición.

De las bacteriemias comunitarias, el agente etiológico más prevalente fue la *E. coli* (32%) seguido de los *SCN* (12%), el *S. aureus* (11,5%) y la *K. pneumoniae* (5%). Algunos microorganismos como el *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. dysgalactiae*, fueron aislados únicamente como agentes etiológicos de bacteriemia comunitaria. En el caso de las bacteriemias nosocomiales, los *SCN* fueron los microorganismos más prevalentes (34%) seguido de *S. aureus* (14,5%), la *E. coli* (11%) y la *Klebsiella spp*. (9,5%). De las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, los *SCN* fueron los agentes etiológicos más prevalentes de bacteriemia (29%) seguido de *E. coli* (22%) y *S. aureus* (18%, *p<0,001). P. aeruginosa* fue aislada únicamente como agente etiológico de bacteriemia nosocomial y de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios.

Con respecto a las resistencias, en las bacteriemias nosocomiales hubo un porcentaje significativamente mayor de microorganismos multirresistentes, aislándose los 4 microorganismos panresistentes en el entorno nosocomial, ver tabla 28. Fueron aisladas en el entorno nosocomial el 75% de las bacterias productoras de carbapenemasas, el 67% de los *SARM* y 58% de las bacterias productoras de BLEE. En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, el 45,6% de los microorganismos eran multirresistentes (el 87% multirresistentes y el 13% extensamente resistente), ver tabla 27.

***Tabla 27**. Patrón de sensibilidad en función del lugar de adquisición.*

	Comunitaria (n=164)	**Nosocomial (n=199)**	**Asociada a cuidados sanitarios (n=68)**	**P [a]**
Resistencia microorganismo [n (%)]				<0,001
Microorganismo no multirresistente	152 (50,3)	113 (37,4)	37 (12,3)	
Microorganismo multirresistente	11 (9,6)	76 (66,7)	27 (23,7)	
Microorganismo extensamente resistente	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)	
Microorganismo panresistente	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson.

Etiología de las bacteriemias en función del origen

Con respecto al origen de las bacteriemias, las bacterias *Gram positivas* fueron aisladas en mayor número en las bacteriemias primarias, en las bacteriemias secundarias a infección de piel y partes blandas, infección de catéter e infección respiratoria. En el caso concreto de las bacteriemias primarias, secundaria a infección de catéter y a infección de piel y partes blandas, los *SCN* y el *S. aureus* fueron los microorganismos más prevalentes. El 55% de los microorganismos aislados en las bacteriemias asociadas a catéter fueron microorganismos multirresistentes. También lo fueron en el 36% de las bacteriemias primarias.

Por otro lado, en las bacteriemias secundarias a infección urinaria e infección abdominal quirúrgico y no quirúrgico, las bacterias *Gram negativas* fueron de forma significativa los agentes etiológicos más frecuentes, siendo la *E. coli* el microorganismo más prevalente. Se

aisló un microorganismo multirresistente en el 44% de las bacteriemias secundarias a infección abdominal quirúrgico y en el 28% de las secundarias a infección urinaria, ver tabla 28,29 y 30.

Tabla 28. *Etiología de las bacteriemias en función del origen.*

	Gram positivo **(n=230)**	***Gram negativo*** **(n=160)**	**Polimicrobiana (n=35)**	**Hongo (n=6)**	**p** [a]
Origen [n (%)]					<0,001
Primaria	55 (82,1)	8 (11,9)	4 (6,0)	0 (0,0)	
Secundaria a infección urinaria	19 (15,7)	97 (80,2)	5 (4,1)	0 (0,0)	
Secundaria a infección de catéter	83 (87,4)	1 (1,1)	6 (6,3)	5 (5,2)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	3 (16,7)	8 (44,4)	6 (33,3)	1 (5,6)	
Secundaria a infección respiratoria	20 (58,8)	11 (32,4)	3 (8,8)	0 (0,0)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	35 (97,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	13 (22,8)	34 (59,6)	10 (17,5)	0 (0,0)	
Secundaria "otras"	2(66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 29. *Microorganismos más frecuentes en función del origen.*

Microorganismos [n (%)]	**Secundaria urinaria (n=121)**	**Secundaria catéter (n=95)**	**Secundaria abdominal quirúrgica (n=18)**	**Secundaria infección respiratoria (n=34)**	**Secundaria piel y partes blandas (n=36)**	**Secundaria abdominal no quirúrgica (n=57)**	**Primaria (n=67)**	**Otras (n=3)**
E. coli	59 (65,5)	--	5 (5,6)	5 (5,6)	--	21 (23,3)	--	--
E. faecalis	4 (36,4)	1 (9,1)	--	--	2 (18,2)	2 (18,2)	2 (18,2)	--
E. faecium	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	--	--	2 (33,3)	--	--
E. cloacae	1 (25,0)	--	--	1 (25,0)	--	2 (25,0)	--	--
K. oxytoca	1 (20,0)	--	--	2 (40,0)	--	1 (20,0)	1 (20,0)	--
K. pneumoniae	22 (75,8)	--	--	1 (3,4)	--	3 (10,3)	3 (10,3)	--
P. aeruginosa	4 (50,0)	--	--	1 (12,5)	1 (12,5)	--	2 (25,0)	--
P. mirabilis	5 (100,0)	--	--	--	--	--	--	--
Streptococcus viridans	3 (37,5)	--	1 (12,5)	--	--	--	3 (37,5)	1 (12,5)
S. aureus	6 (10,0)	22 (36,6)	--	10 (16,7)	6 (10,0)	--	15 (25,0)	1 (1,7)
S. bovis	--	--	--	--	--	3 (75,0)	1 (25,0)	--
S. pneumoniae	--	--	--	--	9 (100,0)	--	--	--
S. pyogenes	--	--	--	--	6 (100,0)	--	--	--
SCN	3 (2,8)	56 (27,0)	--	--	20 (9,7)	1 (0,5)	27 (13,0)	--

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.

***Tabla 30**. Patrón de sensibilidad en función del origen.*

	Primaria (n=67)	**Secundaria urinaria (n=121)**	**Secundaria catéter (n=95)**	**Secundaria abdominal quirúrgica (n=18)**	**Secundaria abdominal no quirúrgica (n=57)**	**Secundaria infección respiratoria (n=34)**	**Secundaria piel y partes blandas (n=36)**	**P ª**
Resistencia microorganismo [n (%)]								<0,001
Microorganismo multirresistente	22 (19,3)	23 (20,2)	6 (40,3)	4 (3,5)	7 (6,1)	3 (2,6)	9 (7,9)	
Microorganismo extensamente resistente	0 (0,0)	7 (63,6)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Microorganismo panresistente	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. ª Chi-cuadrado de Pearson.

Etiología de las bacteriemias en función del servicio de hospitalización

Se aislaron 330 bacteriemias y 3 fungemias en los servicios médicos. En los servicios quirúrgicos se aislaron 95 bacteriemias y 3 fungemias. Con respecto a la etiología en los servicios médicos, los *Gram positivos* fueron los agentes etiológicos en más de la mitad de las bacteriemias; en cambio, en los servicios quirúrgicos las bacterias *Gram positivas* y *Gram negativas* fueron aisladas casi en la misma proporción como agentes etiológicos de las bacteriemias, ver tabla 31.

Si analizamos la etiología las bacteriemias de cada servicio hospitalario, las bacterias *Gram positivas* fueron las bacterias más prevalentes en el caso de los servicios médicos de medicina interna, hematología, cardiología, neumología y UCI. Sin embargo, los *Gram negativos* fueron los agentes etiológicos más frecuentes en los servicios de oncología, digestivo, neurología, nefrología y psiquiatría.

Tabla 31. *Microorganismos y patrón de sensibilidad en función del servicio de ingreso.*

	Servicios médicos (n=333)	**Servicios quirúrgicos (n=98)**	**P [a]**
Clasificación microorganismo [n (%)]			0,172
Gram positivo	185 (80,4)	45 (19,6)	
Gram negativo	120 (75,0)	40 (25,0)	
Polimicrobiana	25 (71,4)	10 (28,6)	
Hongos	3 (50,0)	3 (50,0)	
Resistencia microorganismo [n (%)]			0,705
Microorganismo multirresistente	86 (75,4)	28 (24,6)	
Microorganismo extensamente resistente	10 (90,9)	1 (9,1)	
Microorganismo panresistente	3 (75,0)	1 (25,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson.

En el caso concreto de las 220 bacteriemias aisladas en medicina interna, el 24% fue *SCN*, el 19,5% *E. coli*, el 15% *S. aureus*, el 9% *Klebsiella spp.* y el 4,5% *E. faecalis*. El 29% de los microorganismos aislados eran microorganismos multirresistentes, el 4% extensamente resistentes y el 0,9% microorganismos panresistentes. De las 21 bacteriemias aisladas en oncología, en el 33% se aisló la *E. coli* y en el 6% el *S. aureus*. El 5% de los aislamientos eran microorganismos multirresistentes. En el caso de las 13 bacteriemias aisladas en el servicio de hematología, los microorganismos etiológicos más frecuentes fueron en un 61,5% los *SCN* y en un 24% la *Klebsiella spp.* El 38,5% de las bacteriemias aisladas en este servicio fueron producidas por microorganismos multirresistentes.

Por otro lado, las bacterias *Gram positivas* fueron los agentes etiológicos de bacteriemia más prevalentes en las especialidades de cirugía general, cirugía torácica, traumatología, ginecología y neurocirugía, mientras que los *Gram negativos* fueron la etiología más prevalente en el servicio de urología. Así, de las 38 bacteriemias aisladas en el servicio de urología, la *E. coli* fue aislada en un 34%, la *K. pneumoniae* en un 21% y los *SCN* en un 16%. El 26% eran microorganismos multirresistentes. En el caso de cirugía general, de las 34 bacteriemias los *SCN* fueron aislados en un 29%, *E. coli* en un 15% y *S. aureus* en un 12%. El 41% de los microorganismos eran microorganismos multirresistentes. Dos de las seis candidemias fueron aisladas en el servicio de cirugía general. En el servicio de traumatología, el *S. aureus* fue aislado como agente etiológico de bacteriemia en un 44,4%.

De las bacteriemias nosocomiales incluidas en nuestro estudio, el 63% fueron aisladas en servicios médicos. El 30% de las bacteriemias nosocomiales fueron aisladas en pacientes con ingreso previo en UCI, sin embargo, no se observó mayor número de microorganismos multirresistentes o extensamente resistentes como agentes etiológicos de bacteriemia nosocomial en pacientes con ingreso previo en UCI. Tampoco se aisló ningún microorganismos panresistente en este contexto, ver tabla 32.

Tabla 32. *Patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales en función del servicio de ingreso.*

	Servicios médicos (n=126)	**Servicios quirúrgicos (n=73)**	**P**
Clasificación microorganismo [n (%)]			0,608 [a]
Gram positivo	77 (66,9)	38 (33,0)	
Gram negativo	33 (60,0)	22 (40,0)	
Polimicrobiana	13 (56,5)	10 (43,5)	
Hongos	3 (2,4)	3 (4,1)	
Resistencia microorganismo [n (%)]			
Microorganismo multirresistente	51 (66,3)	26 (33,7)	0,397 [a]
Microorganismo extensamente resistente	5 (83,3)	1 (16,7)	0,269 [a]
Microorganismo panresistente	3 (75,0)	1 (25,0)	0,581[b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher.

Etiología de las bacteriemias en función de grupos de edad

Las bacterias *Gram positivas* fueron la etiología más prevalente en los pacientes <65 años y > 84 años, mientras que, en el grupo de pacientes de 65 a 84 años, las bacterias *Gram positivas* y *Gram negativas* presentaron una prevalencia similar, ver tabla 33.

En el caso de las resistencias bacterianas, en los pacientes >65 años hubo un porcentaje significativamente superior de microorganismos multirresistentes (88%), ver tabla 34. Por tanto, en nuestro estudio, los pacientes ≥65años tienen un riesgo de 2,0 veces mayor de padecer una bacteriemia por microorganismo multirresistente que los pacientes < de 65 años (IC 95%, 1,1-3,8, *p= 0,023*).

Tabla 33. *Etiología de las bacteriemias en función del grupo de edad.*

	Gram positivos **(n= 230)**	***Gram negativos*** **(n=160)**	**Polimicrobiana (n=35)**	**P [a]**
Grupo de edad [n (%)]				0,032
< 65 años	53 (64,6)	25 (30,5)	4 (4,9)	
65 – 84 años	104 (47,3)	92 (41,8)	24 (10,9)	
> 84 años	73 (59,3)	43 (35,0)	7 (5,7)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. **Fueron excluidas las candidemias por su escasa muestra.
[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 34*. Resistencia presentada por grupos de edad.*

Resistencia microorganismo [n (%)]	**< 65 años (n=17)**	**≥ 65 años (n=113)**	**P [a]**
Microorganismo extensamente resistente	3 (27,3)	8 (72,7)	1
Microorganismo panresistente	0 (0,0)	4 (100,0)	0,458
Microorganismo multirresistente	14 (12,3)	101 (87,7)	0,025

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. **En la tabla sólo aparecen los microrganismos multirresistentes. [a] Test de Fisher.

Factores relacionados con microorganismos multirresistentes

Se realizó un análisis bivariado de todas las variables sociodemográficas, comorbilidades y factores de riesgo, seleccionándose aquellas con significación estadística *(p<0,05)* y clínica. Estas fueron: edad ≥ 65 años, antibioterapia previa, portador de sondaje vesical permanente, presentar una úlcera por presión, hospitalizaciones previas, hipoalbuminemia, demencia, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, encontrarse encamado, canalización de CVC tras su ingreso, colocación de SV tras su ingreso y recibir nutrición parenteral. Se realizó un modelo de regresión logística de 4 pasos obteniendo las siguientes variables finalmente como significativas: recibir antibioterapia previa, hipoalbuminemia (un valor de albúmina <3g/dl), ser portador de SV permanente, canalización de CVC tras su ingreso y tener una edad ≥ 65 años, ver tabla 35.

***Tabla 35**. Cuarto paso de la regresión logística de factores de riesgo relacionados con microorganismos multirresistentes.*

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95% C.I para Exp (N) Inferior	Superior
ATB previa [a]	1,017	0,239	18,099	1	<0,001	2,764	1,730	4,164
Hipoalbuminemia	0,508	0,239	4,517	1	0,034	1,663	1,040	2,657
Portador SV	1,047	0,433	5,844	1	0,016	2,848	1,219	6,692
Canalización de CVC [b]	0,801	0,257	9,748	1	0,002	2,229	1,348	3,686
Edad ≥65 años	0,719	0,333	4,656	1	0,031	2,053	1,068	3,945

**ATB: Antibioterapia. SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central. [a] Antibioterapia en los 30 día previos. [b] Canalización de CVC tras su ingreso y previo a la extracción de hemocultivos.

De tal manera que, recibir antibioterapia 30 días previos a la presentación de la bacteriemia supone un riesgo de hasta 2,8 veces mayor de padecer una bacteriemia por microorganismos multirresistentes frente a no recibirla (IC 95% 1,73-4,16, *p<0,001*). Tener hipoalbuminemia aumenta en 1,7 veces el riesgo de bacteriemia por microorganismos multirresistentes frente a no tener hipoalbuminemia, (IC 95% 1,04-2,66, *p=0,034*). Por otro lado, ser portador de sondaje vesical supone un riesgo casi 3 veces mayor de tener una bacteriemia por microorganismos multirresistentes frente a no ser portador de sondaje vesical, (IC 95% 1,22-6,69, *p=0,016)*. La canalización de CVC durante el ingreso aumenta el riesgo en 2,2 veces de tener una bacteriemia por microorganismos multirresistentes frente a no canalizar un CVC, (IC 95% 1,35-3,68, *p=0,002*). Por último, ser mayor de 65 años supone un riesgo 2 veces mayor de bacteriemia por microorganismos multirresistentes frente a ser menor de 65 años, (IC 95% 1,068-3,95) siendo el OR estadísticamente significativo (*p=0,031*).

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas

De las 431 bacteriemias verdaderas incluidas en nuestro estudio, el 86% se presentó con una respuesta inflamatoria tipo sepsis y el 14% como shock séptico según el último congreso internacional *"Sepsis 3"*. En su evaluación inicial de las primeras 24 horas, el 63% de las bacteriemias tuvieron una puntuación ≥2 según la escala qSOFA y el 89,5% tuvieron una

puntuación ≤ 5 según el índice de bacteriemia de Pitt. La media (DE) obtenida en la escala APACHE II fue de 16,9 (8,5). El 32% de las bacteriemias fueron clasificadas como bacteriemias complicadas: el 41% por shock séptico, el 41% por bacteriemia persistente, el 8% por endocarditis sobre válvula nativa, el 6% por tromboflebitis séptica y el 4% por metástasis sépticas.

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de grupos de edad

Se analizó la respuesta inflamatoria y las escalas pronósticas en función del grupo de edad, ver tabla 36. Con respecto a la respuesta inflamatoria, existió un porcentaje similar de shock séptico en todos los grupos de edad no alcanzándose la significación estadística. Sin embargo, respecto a la escala qSOFA hubo un porcentaje mayor de pacientes con una puntuación ≥2 en la escala qSOFA de manera que aumentaba la edad, siendo los pacientes >84 años el grupo de pacientes que presentó con un mayor porcentaje esta puntuación. En el caso de la escala APACHE II, se halló una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes <65 años y los pacientes de 65-84 años, con una diferencia de media de 4,6, (IC 95%, 2,14-7,09, *p<0,001*) y entre los pacientes <65 años y >84 años, con una diferencia de media de 6,7 (IC 95% 3,96-9,34, *p<0,001*), ver tabla 36.

Tabla 36. *Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de grupos de edad.*

	<65 años (n=84)	**65-84 años (n=223)**	**>84 años (n=124)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]				0,533 [a]
Sepsis	72 (19,5)	195 (52,7)	103 (27,8)	
Shock Séptico	12 (19,7)	28 (45,9)	21 (34,4)	
Índice de Pitt [n (%)]				0,086 [a]
≤5	77 (19,9)	204 (52,8)	105 (27,2)	
>5	7 (15,9)	18 (40,9)	19 (43,2)	
Escala qSOFA [n (%)]				<0,001[a]
<2	45 (28,5)	86 (54,4)	27 (17,2)	
≥2	39 (14,3)	137 (50,2)	97 (35,5)	
Escala APACHE II [media ± DE]	12,1 ± 8,2	16,7 ± 7,6	18,8 ± 8,4	<0,001 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función del lugar de adquisición

Se analizó la respuesta inflamatoria y las escalas pronósticas en función del lugar de adquisición, ver tabla 37.

***Tabla 37**. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función del lugar de adquisición.*

	Comunitaria (n=164)	**Asociada a cuidados sanitarios (n=68)**	**Nosocomial (n=199)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]				0,959 [a]
Sepsis	140 (37,8)	58 (15,7)	172 (46,5)	
Shock Séptico	24 (39,3)	10 (16,4)	27 (44,3)	
Índice de Pitt [n (%)]				0, 347[a]
≤5	145 (37,6)	58 (15,0)	83 (47,4)	
>5	19 (42,2)	10 (22,2)	16 (35,5)	
Escala qSOFA [n (%)]				0,004 [a]
<2	56 (35,4)	15 (9,5)	87 (55,1)	
≥2	108 (39,6)	53 (19,4)	112 (41,0)	
Escala APACHE II [media ± DE]	16,1 ± 8,3	18,7 ± 9,2	16,0 ±7,9	0,049 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson, [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

En las bacteriemias comunitarias, en el grupo de pacientes <65 años la mayoría de las bacteriemias tuvieron una puntuación <2 en la escala qSOFA, en cambio, en los pacientes de 65-84 años y los pacientes >84 años hubo un mayor número de bacteriemias con una puntuación ≥2 en la escala qSOFA, ver tabla 38. Con respecto a escala APACHE II, se obtuvo una media (DE) en los pacientes <65 años de 11,2 (8,4), en el grupo de pacientes de 65-84 años de 16,8 (7,9) y en los pacientes >84 años de 18,4 (7,6), obteniéndose diferencias significativas entre los pacientes <65 años y los pacientes de 65-84 años con una diferencia de media 5,6 (IC 95% 1,7-9,6, *p=0,02*), y entre los pacientes <65 años y los pacientes >84 años con una diferencia de media de 7,2 (IC 95%, 2,8-11,5, *p<0,001*), ver tabla 38.

En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, todos los pacientes <65 años tuvieron una puntuación ≤5 en el índice de Pitt y el 57% una puntuación ≥2 en la escala qSOFA. No hubo ningún paciente que presentara una respuesta inflamatoria tipo shock séptico. Sin embargo, en el grupo de pacientes >84 años el 76,5% de las bacteriemias tuvo una puntuación ≤5 y un 23,5% una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt. El 88% de las bacteriemias tuvo una puntuación ≥2 en la escala qSOFA y el 20,5% tuvo una respuesta inflamatoria tipo shock séptico. Con respecto a la escala APACHE II, hubo una diferencia de media (DE)

de 8 puntos entre los pacientes <65 años y los pacientes >84 años sin obtener la significación estadística, ver tabla 39.

***Tabla 38**. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias comunitarias.*

	<65 años (n=35)	**65-84 años (n=83)**	**>84 años (n=46)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]				0,382 [a]
Sepsis	32 (22,9)	71 (50,7)	37 (26,4)	
Shock Séptico	3 (12,5)	12 (50,0)	9 (47,4)	
Índice de Pitt [n (%)]				0,137 [a]
≤5	32 (22,1)	76 (52,4)	37 (25,5)	
>5	4 (20,0)	7 (35,0)	9 (45,0)	
Escala qSOFA [n (%)]				0,008[a]
<2	19 (33,9)	27 (48,2)	10 (17,9)	
≥2	16 (14,8)	56 (51,9)	36 (33,3)	
Escala APACHE II [media ± DE]	11,2 ± 8,4	16,8 ± 7,9	18,4 ± 7,6	<0,001 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

***Tabla 39.** Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.*

	<65 años (n=7)	**65-84 años (n=27)**	**>84 años (n=34)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]				0,298 [a]
Sepsis	7 (12,1)	24 (41,4)	27 (46,6)	
Shock Séptico	0 (0,0)	3 (30,0)	7 (70,0)	
Índice de Pitt [n (%)]				0,047 [a]
≤5	7 (12,1)	25 (43,1)	26 (44,8)	
>5	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)	
Escala qSOFA [n (%)]				0,093 [a]
<2	3 (20,0)	8 (53,3)	4 (26,7)	
≥2	4 (7,5)	19 (35,8)	30 (56,6)	
Escala APACHE II [media ± DE]	13,1 ± 7,9	17,1 ±7,6	21,1 ± 9,8	0,052 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson, [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

De las bacteriemias nosocomiales, en el grupo de pacientes <65 años hubo un porcentaje mayor de bacteriemias con una puntuación <2 en la escala qSOFA (55%), presentando en el 78,5% una respuesta inflamatoria tipo sepsis. En el grupo de pacientes de 65-84 años, el 55% de las bacteriemias tuvo una puntuación ≥2 en la escala qSOFA y el 88,5% una respuesta inflamatoria tipo sepsis. En los pacientes >84 años, el 70,5% de las bacteriemias

tuvieron una puntuación ≥2 en la escala qSOFA y el 88% una respuesta inflamatoria tipo sepsis. Con respecto a escala APACHE II, se obtuvo una media en los pacientes <65 años de 12,7 (8,4), en el grupo de pacientes de 65-84 años de 16,6 (7,4) y en los pacientes >84 años de 17,5 (7,9), obteniéndose diferencias significativas entre los grupos de pacientes <65 años y de pacientes de 65-84 años con una diferencia de media 7,9 (IC 95% 0,5-7,3, *p=0,019*), y entre los pacientes <65 años y los pacientes >84 años con una diferencia de media 4,7 (IC 95%, 0,7-8,8, *p=0,015*), ver tabla 40.

Se comparó la puntuación de la escala APACHE II de los pacientes que ingresaron en UCI y los que no ingresaron obteniéndose medias (DE) muy similares [16,7 (9,7) vs 15,6 (6,8)], no alcanzándose la significación estadística *(p=0,41*).

***Tabla 40**. Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas de las bacteriemias nosocomiales.*

	<65 años (n=42)	**65-84 años (n=113)**	**>84 años (n=44)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]				0,009 [a]
Sepsis	33 (19,2)	100 (58,1)	39 (22,7)	
Shock Séptico	9 (33,3)	13 (48,1)	5 (18,5)	
Índice de Pitt [n (%)]				0, 621[a]
≤5	38 (20,8)	103 (56,3)	42 (23,0)	
>5	4 (25,0)	10 (62,5)	2 (12,5)	
Escala qSOFA [n (%)]				0,056 [a]
<2	23 (26,4)	51 (58,6%)	13 (14,9)	
≥2	19 (17,0)	62 (55,4)	31 (27,7)	
Escala APACHE II [media ± DE]	12,7± 8,4	16,6 ± 7,4	17,5 ±7,9	<0,001 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de los valores de albúmina

De las bacteriemias complicadas hubo un porcentaje significativamente mayor (58,7%) de bacteriemias con hipoalbuminemia.

En cuanto a la respuesta inflamatoria, hubo mayor número de bacteriemias con respuesta inflamatoria tipo shock séptico con hipoalbuminemia. Con respecto a las escalas pronósticas, el 47% de las bacteriemias con una puntuación ≥2 en la escala qSOFA presentó hipoalbuminemia, lo cual corresponde al 77% de las bacteriemias con hipoalbuminemia. En

el índice de bacteriemia de Pitt también se observó una significación estadística presentando hipoalbuminemia el 64% de las bacteriemias con una puntuación >5, lo que corresponde al 16% de las bacteriemias incluidas con hipoalbuminemia. En la escala pronóstica APACHE II, hubo una diferencia de media de 2,6 puntos entre los pacientes con bacteriemia e hipoalbuminemia y los pacientes con bacteriemia y valores de albúmina ≥3 g/dl, ver tabla 41.

Tabla 41. *Presentación clínica de las bacteriemias en función de los valores de albúmina.*

	Albúmina <3 g/dl (n=143)	**Albúmina ≥3g/dl (n=206)**	**P**
Bacteriemia complicada [n (%)]	54 (58,7)	38 (41,3)	<0,001 [a]
Respuesta inflamatoria [n (%)]			0,038 [a]
Sepsis	59 (35,1)	109 (64,9)	
Shock séptico	84 (46,4)	97(53,6)	
Índice de Pitt [n (%)]			
≤5	120 (38,3)	193 (61,7)	0,004 [a]
>5	23 (63,9)	13 (36,1)	
qSOFA [n (%)]			
<2	33 (28,2)	84 (71,8)	0,001 [a]
≥2	110 (47,4)	122 (52,6)	
APACHE [media ±DE]	17,8 ± 8,6	15,2 ± 7,6	0,002 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de la etiología

De las 137 bacteriemias complicadas incluidas, las bacterias *Gram positivas* fueron la etiología más frecuente (66%). El *S. aureus y SCN* fueron los microorganismos con mayor número de bacteriemias complicadas (65,0% y 28,7% respectivamente, *p<0,001*), ver tabla 42.

Con respecto a la respuesta inflamatoria, las bacteriemias con etiología polimicrobiana y fungemias se presentaron como shock séptico en mayor porcentaje, ver tabla 42.

En cuanto al análisis por microorganismos, *P. aeruginosa* fue el microorganismo con mayor número de shock séptico (37,5%), mientras que los *SCN* fueron los microorganismos con menor número de shock séptico (7,4%, *p=0,100).*

Tabla 42. *Etiología de las bacteriemias complicadas.*

Presentación	*Gram positivo* (n=230)	*Gram negativo* (n=160)	Polimicrobiana (n=35)	Hongo (n=6)	P
Bacteriemia complicada [n (%)]	91 (66,4)	28 (20,4)	5 (42,8)	3 (2,2)	0,001 [a]
Respuesta inflamatoria [n (%)]					0,025 [a]
Sepsis	137 (37,0)	204 (55,1)	25 (6,7)	4 (1,1)	
Shock Séptico	23 (37,3)	26 (42,6)	10 (16,4)	2 (3,3)	
Índice de Pitt [n (%)]					0,651 [a]
≤ 5	209 (54,0)	142 (36,7)	30 (7,7)	5 (1,3)	
> 5	20 (45,4)	18 (40,9)	5 (11,4)	1 (2,3)	
qSOFA [n (%)]					0,886 [a]
<2	88 (55,7)	55 (34,8)	13 (8,2)	2 (1,3)	
≥2	142 (52,0)	105 (38,5)	22 (8,1)	4 (1,4)	
APACHE II [media±(DE)]	15,8 ±8,2	16,9 ± 8,3	17,5±8,8	20,5±8,2	0,301 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

Tabla 43. *Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas en función de la resistencia presentada.*

Presentación clínica	Multirresis-tente (n=114)	Extensamente resistente (n=115)	Panresis-tente (n=4)	No multirre-sistente (n=302)	P
Respuesta inflamatoria [n (%)]					0,697[a]
Sepsis	55 (25,0)	4 (1,8)	1 (0,4)	160 (72,7)	
Shock séptico	59 (27,9)	7 (3,3)	3 (1,4)	142 (67,3)	
Índice de Pitt [n (%)]					0,684[a]
≤5	104 (26,8)	9 (2,3)	4 (1,0)	270 (69,7)	
>5	10 (22,7)	2 (4,5)	0 (0,0)	32 (72,7)	
Escala qSOFA [n (%)]					0,422[a]
<2	43 (27,2)	3 (1,9)	0 (0,0)	112 (70,9)	
≥2	71 (26,0)	8 (2,9)	4 (1,5)	190 (69,6)	
APACHE II [media±(DE)]	17,7 (8,9)	13,9 (5,4)	13 (7,2)	16,11 (8,1)	0,190[b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Análisis de varianza de Fisher (ANOVA).

Se analizó la respuesta inflamatoria y escalas pronósticas, en función de la resistencia del microorganismo, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los microorganismos multirresistentes y no multirresistentes, ver tabla 43.

Biomarcadores

Se analizaron los biomarcadores en función de la etiología, obteniéndose únicamente en el caso de la procalcitonina la significación estadística. Así, en el caso de las bacteriemias por *Gram negativos* y hongos se observaron valores significativamente superiores a los valores presentados en las bacteriemias por *Gram positivos* y con etiología polimicrobiana, ver figura 22.

Por otro lado, se analizó a los biomarcadores en función de las resistencias presentadas por los microorganismos, no observándose diferencias estadísticas significativas en este caso.

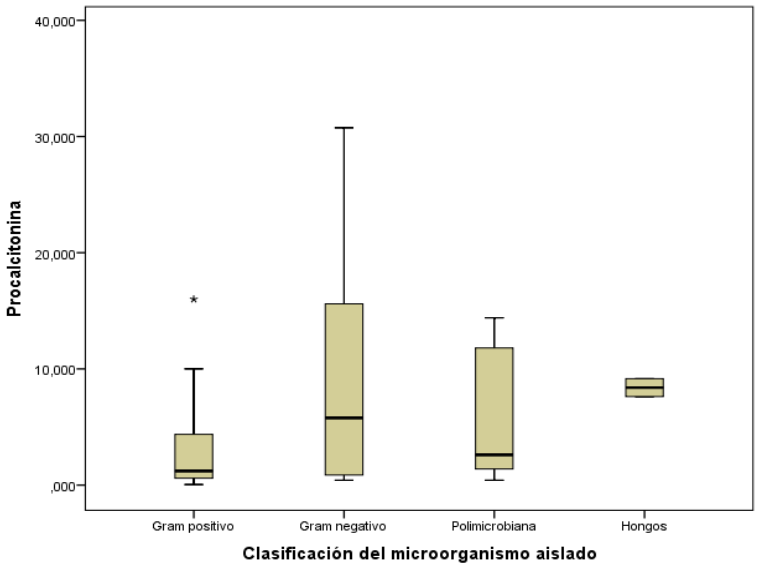


Figura 22. Valores de procalcitonina en función de la etiología.

Con respecto al origen, se observó valores superiores de PCT y PCR para aquellas bacteriemias con origen secundario a infección abdominal quirúrgica, infección respiratoria e infección urinaria, ver tabla 44.

Tabla 44. *Biomarcadores en función del origen de las bacteriemias.*

	PCR	PCT	Lactato	Leucocitos
Origen [mediana (RIQ)]				
Primaria	12,4 (5,7-20,0)	1,3 (0,4-0,4)	16,0 (23,0-12,0)	12.150 (7.740-15.600)
Secundaria a infección urinaria	14,2 (7,5-24,2)	5,2 (9,6-0,6)	15,0 (22,0-11,0)	13.456 (19.795-10.360)
Secundaria a infección de catéter	9,5 (4,3-20,5)	2,1 (6,6-0,7)	12,0 (18,0-10,0)	10.890 (16.635-7.180)
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	22,4 (7,7-38,3)	7,1 (50,0-0,7)	14,5 (29,0-12,0)	12.780 (16.550-8.575)
Secundaria a infección respiratoria	13,3 (6,1-31,0)	8,4 (68,2-0,9)	15,0 (22,5-9,7)	15.000 (20.922-7.487)
Secundaria a infección de piel y partes blandas	11,2 (6,0-27,0)	0,8 (0,6-1,3)	16,0 (12,0-24,0)	15.450 (11.900-18.077)
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	11,3 (7,0-22,7)	2,1 (0,7-15,5)	17,0 (12,0-28,5)	12.050 (9.545-15.770)

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**RIQ: Rango intercuartílico. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina.

Aproximación terapéutica

Adecuación del tratamiento empírico

De las 431 bacteriemias incluidas en nuestro estudio, el 27 % recibieron un tratamiento empírico inadecuado. Se realizó un análisis bivariado en donde se relacionó la adecuación del tratamiento empírico con la edad, las comorbilidades, la situación basal, los factores predisponentes, el lugar y el origen de la bacteriemia, la etiología y su patrón de sensibilidad, la presentación clínica y los servicios de hospitalización.

Se obtuvo un porcentaje significativamente superior de tratamientos empíricos inadecuados entre los pacientes >84 años (38%), pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (52%) y con un grado de dependencia severo según el índice de Katz (43%). El 43% de las bacteriemias que recibieron un tratamiento inadecuado habían recibido antibioterapia en los 30 días previos al diagnóstico de bacteriemia y el 29% había sufrido una hospitalización en los 90 días previos al diagnóstico. No se observó diferencias significativas respecto a los servicios de hospitalización, ver tabla 45.

Tabla 45. *Adecuación del tratamiento empírico según factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes.*

	Tratamiento empírico adecuado (n=316)	**Tratamiento empírico inadecuado (n=115)**	**P**
Edad [n (%)]			0,044 [a]
<65 años	67 (79,8)	17 (20,2)	
65-84 años	168 (75,3)	55 (24,6)	
>84 años	81 (65,3)	43 (37,7)	
Índice de Charlson [n (%)]			0,160 [a]
0-3	71 (81,6)	16(18,4)	
>3	245 (71,2)	99 (28,7)	
Comorbilidades [n (%)]			
Enfermedad Alzheimer	11 (47,8)	12 (52,2)	0,007 [b]
Demencia	56 (64,4)	31 (35,6)	0,056 [b]
Enfermedad oncológica	94 (72,3)	36 (27,7)	0,432 [a]
Enfermedad hematológica	24 (68,6)	11 (31,4)	0,258 [a]
Índice de Katz [n (%)]			0,002 [a]
0-1	222 (77,1)	66 (22,9)	
2-3	47 (74,0)	14 (22,9)	
4-6	47 (54,3)	35 (42,7)	
Factores predisponentes [n (%)]			
Quimioterapia [c]	27 (69,2)	12 (30,8)	0,574 [b]
Radioterapia [d]	8 (72,7)	3 (27,2)	0,023 [a]
Portador de SV	21 (70,0)	9 (30,0)	0,671 [b]
Portador CVC	24 (68,6)	11 (31,4)	0,552 [b]
Hospitalización previa	98 (74,2)	34 (25,8)	0,811 [b]
Antibioterapia [f]	120 (71,0)	49 (29,0)	0,435 [b]
Servicios de hospitalización [n (%)]			0,606 [b]
Médicos	242 (72,7)	91 (27,3)	
Quirúrgicos	74 (75,5)	24 (24,5)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central. [a]Chi-cuadrado de Pearson.[b] Test de Fisher. [c] Quimioterapia en los 30 días previos. [d] Radioterapia en los 30 días previos. [e] Hospitalización en los 90 días previos. [f] Antibioterapia en los 30 días previos.

No se observó diferencias significativas con respecto a la respuesta inflamatoria o las escalas pronósticas, ver tabla 46.

Tabla 46. *Adecuación del tratamiento empírico según la respuesta inflamatoria y escalas pronósticas.*

	Tratamiento empírico adecuado (n=316)	**Tratamiento empírico inadecuado (n=115)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]			0,305 [b]
Sepsis	162 (73,9)	58 (26,4)	
Shock séptico	154 (73)	57 (33,2)	
Índice de Pitt [n (%)]			0,593 [b]
≤5	282 (73,2)	105 (26,7)	
>5	34 (77,3)	10 (22,7)	
Escala qSOFA [n (%)]			0,089 [b]
<2	123 (78,3)	34 (21,7)	
≥2	193 (70,4)	81 (29,6)	
APACHE II [media ± DE]	16,3 ± 8,5	16,8 ± 7,8	0,609 [c]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**DE: Desviación estándar.[a] Chi-cuadrado de Pearson. b Test de Fisher. c Test de varianza de Fisher (ANOVA).

En función del lugar de adquisición y del origen, hubo un porcentaje significativamente superior de tratamientos inadecuados en las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios (47%) y en las bacteriemias primarias (45%) y las bacteriemias secundarias a infección de catéter (33%), ver tabla 47.

Con respecto a la etiología de la bacteriemia, hubo un mayor número de tratamientos inadecuados en las bacteriemias por bacterias *Gram positivas*. En concreto, los microorganismos con mayor número de tratamientos inadecuados fueron los *Enterococcus spp.* y las *Pseudomonas spp*., seguido del *S. aureus*. El 40% de las bacteriemias por microrganismos multirresistentes recibieron un tratamiento inadecuado.

Con el objetivo de identificar cuáles fueron los factores de riesgo de tratamiento empírico inadecuado, se realizó un análisis multivariante con las variables que resultaron estadísticamente significativos en el análisis bivariado *(p<0,05)*. Estas fueron: edad >84 años, enfermedad de Alzheimer, enfermedad hematológica, recibir radioterapia los 30 días previos, bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, bacteriemia primaria o secundaria a infección de catéter, bacterias *Gram positivos* y microorganismo multirresistente. Se produjo un modelo explicativo matemático de 6 pasos, obteniéndose como significativas las siguientes variables, ver tabla 48.

Tabla 47. *Adecuación del tratamiento empírico según lugar de adquisición, origen de la bacteriemia y etiología.*

	Tratamiento empírico adecuado (n=316)	**Tratamiento empírico inadecuado (n=115)**	**P[a]**
Lugar de adquisición [n (%)]			<0,001
Comunitaria	134 (81,7)	30 (18,3)	
Asociada a cuidados sanitarios	36 (56,9)	32 (47,1)	
Nosocomial	146 (73,4)	53 (26,6)	
Origen bacteriemia [n (%)]			0,006
Primaria	37 (55,2)	30 (44,8)	
Secundaria urinaria	96 (79,8)	25 (20,7)	
Secundaria catéter	62 (67,4)	33 (32,6)	
Secundaria abdominal quirúrgica	14 (77,8)	4 (22,2)	
Secundaria abdominal no quirúrgica	47 (82,5)	10 (17,5)	
Secundaria infección respiratoria	29 (85,3)	5 (14,7)	
Secundaria piel y partes blandas	28 (77,8)	8 (22,2)	
Secundaria “otras”	3 (100,0)	0 (0,0)	
Clasificación microorganismo [n (%)]			<0,001
Gram positivo	150 (65,2)	80 (34,8)	
Gram negativo	138 (83,3)	22 (13,8)	
Polimicrobiana	25 (71,4)	10 (28,6)	
Hongos	3 (50,0)	3 (50,0)	
Resistencias [n (%)]			<0,001
No multirresistente	238 (78,8)	64 (21,3)	
Multirresistente	69 (60,5)	45 (39,5)	
Extensamente resistente	6 (54,3)	5 (45,5)	
Panresistente	3 (75,0)	1 (25,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 48. *Sexto paso de la regresión logística de factores de riesgo de tratamiento empírico inadecuado.*

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95% C.I para Exp (N) Inferior	Superior
Enfermedad de Alzheimer	0,998	0,49	4,12	1	0,042	2,71	1,03	7,11
Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios	1,24	0,31	16,18	1	<0,001	3,48	1,89	6,36
Gram positivo	0,50	0,29	2,96	1	0,045	1,65	0,93	2,91
Primaria o secundaria a infección catéter	0,74	0,29	6,68	1	0,001	2,10	1,19	3,69

Tener una enfermedad de Alzheimer aumentó por 3 el riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado frente a no tener una enfermedad de Alzheimer. Tener una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios supuso un riesgo 3,5 veces mayor de recibir un tratamiento empírico inadecuado frente a las bacteriemias nosocomiales o comunitarias, (IC 95%, 1,03-7,11, *p=0,042*). Con respecto a la etiología, las bacteriemias por microorganismos *Gram positivos* supuso un riesgo 3,5 veces mayor de recibir un tratamiento empírico inadecuado frente al resto de las etiologías, (IC 95%, 1,00-45,26, *p=0,049*). En el caso de una bacteriemia primaria o secundaria a infección de catéter, aumentó por 2 veces el riesgo de un tratamiento empírico inadecuado frente al resto de los orígenes de bacteriemia, (IC 95% 1,07-3,11, *p=0,026*).

Adecuación del tratamiento antibiótico dirigido

El 30% de las bacteriemias recibieron un tratamiento dirigido inadecuado. Los motivos de la inadecuación del tratamiento dirigido fueron:

- En un 61% se mantuvo mismo tratamiento, no desescalándose el tratamiento antibiótico en función del antibiograma.
-En el 27,5 % se desescaló a un tratamiento antibiótico de mayor espectro que el considerado adecuado por antibiograma y guías clínicas.
-El 11 % tuvo una duración inadecuada.

***Tabla 49**. Adecuación del tratamiento dirigido según factores intrínsecos y extrínsecos.*

	Tratamiento dirigido adecuado (n=302)	**Tratamiento dirigido inadecuado (n=129)**	**P**
Edad [n (%)]			0,163 [a]
<65 años	66 (78,6)	18 (21,4)	
65-84 años	151 (67,7)	72 (32,3)	
>84 años	85 (68,5)	39 (31,5)	
Índice de Charlson [n (%)]			0,333 [a]
0-3	39 (63,9)	22 (36,1)	
>3	242 (70,3)	102 (29,7)	
Comorbilidades [n (%)]			
Enfermedad Alzheimer	10 (43,5)	13 (56,5)	0,008 [b]
Demencia	59 (67,8)	28 (32,2)	0,596 [b]
Enfermedad oncológica	96 (73,8)	34 (26,1)	0,267 [a]
Enfermedad hematológica	25 (69,4)	11 (30,6)	0,633 [a]
Índice de Katz [n (%)]			0,263 [a]
0-1	203 (70,5)	85 (29,5)	
2-3	46 (75,4)	15 (24,6)	
4-6	52 (63,4)	29 (35,4)	
Servicios de hospitalización [n (%)]			0,802 [b]
Médicos	232 (66,7)	101 (33,3)	
Quirúrgicos	70 (71,4)	28 (28,6)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher.

Se realizó un análisis bivariado en donde se relacionó la adecuación del tratamiento dirigido con variables sociodemográficas, comorbilidades, factores predisponentes, origen y lugar de adquisición, etiología y presentación clínica.

***Tabla 50**. Adecuación del tratamiento dirigido según la respuesta inflamatoria y escalas pronósticas.*

	Tratamiento dirigido adecuado (n=302)	**Tratamiento dirigido inadecuado (n=129)**	**P**
Respuesta inflamatoria [n (%)]			0,029 [a]
Sepsis	161 (73,2)	59 (26,8)	
Shock séptico	141 (66,8)	70 (33,2)	
Índice de Pitt [n (%)]			0,005 [a]
≤5	282 (72,7)	106 (27,3)	
>5	34 (59,6)	23 (40,4)	
Escala qSOFA [n (%)]			0,089 [a]
<2	123 (78,3)	33 (20,9)	
≥2	193 (70,4)	96 (35,2)	
APACHE [media ± DE]	15,7 ± 8,2	18,2±8,3	0,003[b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. **DE: Desviación estándar. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de varianza de Fisher (ANOVA).

De las bacteriemias que recibieron un tratamiento dirigido inadecuado hubo un porcentaje significativamente superior de tratamientos inadecuados entre los pacientes diagnosticados de Alzheimer (56,5%), bacteriemias con una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt (52%), una puntuación ≥2 en la escala qSOFA (35%) o una respuesta inflamatoria tipo shock séptico (33%). En relación con la escala pronóstica APACHE II, se observó una media de 2,5 puntos mayor en las bacteriemias con tratamiento dirigido inadecuado, frente a las bacteriemias con tratamiento dirigido adecuado (IC 95% 0,8-4,3, *p=0,003*). No se observaron diferencias significativas en función de los servicios de hospitalización, ver tabla 49 y 50.

Las bacteriemias comunitarias recibieron un mayor número de tratamientos dirigidos inadecuados que las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y nosocomiales de forma estadísticamente significativa. Con respecto al origen, las bacteriemias secundarias a infección abdominal no quirúrgica, infección respiratoria e infección abdominal quirúrgico recibieron mayor número de tratamientos dirigidos inadecuados, ver tabla 51.

***Tabla 51**. Adecuación del tratamiento dirigido según el lugar de adquisición, origen y etiología.*

	Tratamiento dirigido adecuado (n=302)	**Tratamiento dirigido inadecuado (n=129)**	**P[a]**
Lugar de adquisición [n (%)]			0,003
Comunitaria	99 (60,4)	65 (39,6)	
Asociada a cuidados sanitarios	157 (87,7)	22 (12,3)	
Nosocomial	46 (52,3)	42 (47,7)	
Origen bacteriemia [n (%)]			<0,001
Primaria	54 (80,6)	13 (19,4)	
Secundaria a infección urinaria	75 (62,0)	46 (38,0)	
Secundaria a infección de catéter	83 (87,1)	12 (12,9)	
Secundaria a infección abdominal quirúrgico	11 (61,1)	7 (38,0)	
Secundaria a infección abdominal no quirúrgico	33 (57,9)	24 (42,1)	
Secundaria a infección respiratoria	20 (58,8)	14 (41,2)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	23 (63,9)	13 (36,1)	
Secundaria "otras"	3(100,0)	0 (0,0)	
Clasificación microorganismo [n (%)]			<0,001
Gram positivo	182 (79,1)	48 (20,9)	
Gram negativo	90 (56,3)	70 (43,8)	
Polimicrobiana	25 (71,4)	10 (28,6)	
Hongos	5 (83,3)	1 (16,7)	
Resistencias [n (%)]			<0,001
No multirresistente	195 (64,6)	107 (35,4)	
Multirresistente	95 (83,3)	19 (16,7)	
Extensamente resistente	8 (72,7)	3 (27,3)	
Panresistente	4 (100,0)	0 (0,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

En cuanto a la etiología, hubo un porcentaje significativamente superior de tratamientos inadecuados entre las bacteriemias en donde se aislaron bacterias *Gram negativas* (44%). No se observó un mayor número de tratamientos inadecuados entre los microorganismos multirresistentes, ver tabla 51. Atendiendo a la adecuación del tratamiento en función del

microorganismo aislado, el 83% de las bacteriemias por *S. pyogenes* recibieron un tratamiento dirigido inadecuado, el 51% de las bacteriemias por *E. coli*, el 50% de las bacteriemias por *P. mirabilis* y el 42% de las bacteriemias por *Klebsiella spp*.

Por último, se analizó de qué manera influyó el tiempo de confirmación del antibiograma por parte del microbiólogo en la adecuación del tratamiento dirigido, no observándose diferencias significativas *(p=0,100).*

Mortalidad

Durante el periodo del estudio fallecieron 75 pacientes, obteniéndose una tasa cruda de mortalidad del 21% y un índice de letalidad de 259/1.000 ingresos. Se recogió la mortalidad a las 48 horas, 30 días y 90 días tras la extracción de los hemocultivos. En las primeras 48 horas fallecieron el 19% de los pacientes, entre las 48 horas y los 30 días fallecieron el 47% pacientes, y entre los 30 días y los 90 días fallecieron el 35% de los pacientes.

El 42% de los fallecidos fueron pacientes >84 años, el 41% fueron pacientes con edad de 65-84 años y el 17% fueron pacientes <65 años. Se realizó un análisis de la supervivencia empleando la curva de Kaplan-Meier en función de los grupos de edad, obteniéndose que los pacientes <65 años sobrevivieron en el 99% de los casos a las 48 horas, en un 89% a los 30 días y en un 81% a los 90 días, con una media (DE) de supervivencia de 83,2 (2,2) días, (IC 95%, 78,8-87,6, *p=0,004*). En el caso de los pacientes de 65-84 años, el 98% sobrevivió a las 48 horas, el 90% a los 30 días y el 83% a los 90 días con una media (DE) de supervivencia de 83,2 (1,3) días, (IC 95%, 80,5-85,9, *p=0,004*). De los pacientes >84 años, el 92% de los pacientes sobrevivieron a las 48 horas, el 81,5% a los 30 días y el 68,5% a los 90 días, con una media (DE) de supervivencia de 76,6 (2,6) días, (IC 95%, 71,5-81,7, *p=0,004)*, ver figura 23.

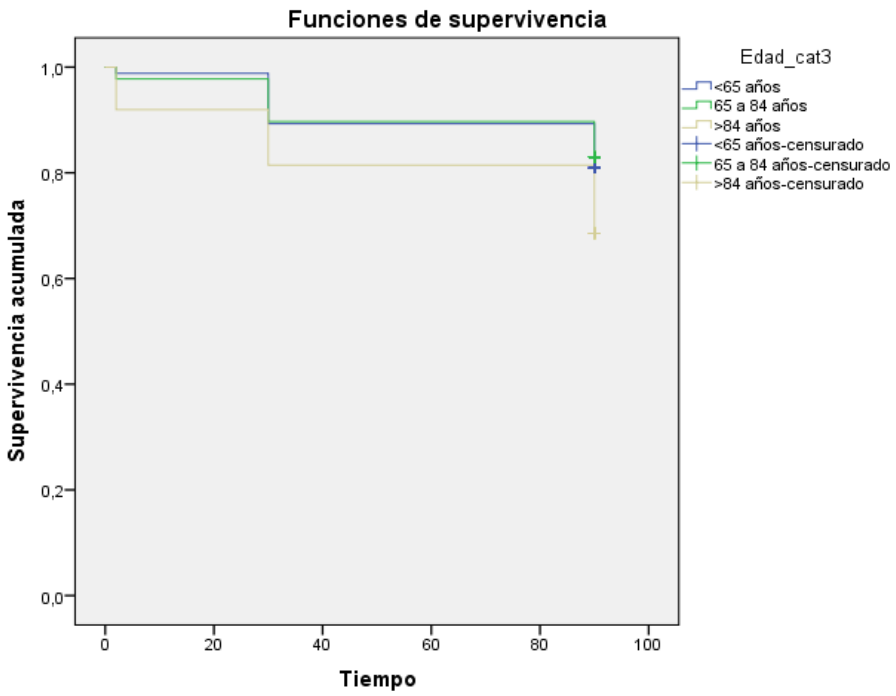


Figura 23. Curva Kaplan-Meier de supervivencia en función de la edad.

Con respecto al sexo, fallecieron un 19% de varones y un 25% de mujeres sin alcanzar la significación estadística *(p=0,104)*. Atendiendo a las comorbilidades, hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes fallecidos diagnosticados de HTA (78%), enfermedad onco-hematológica (60%) y diabetes mellitus (38%). El 87% de los pacientes tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson. Con respecto a la situación basal, el 51% de los pacientes eran independientes o presentaban un grado de discapacidad leve. En relación con los factores extrínsecos, se observó mayor número de pacientes fallecidos entre aquellos que recibieron radioterapia en el último mes (54,5%), tratamiento inmunosupresor (61%) o esteroideo (58%) y entre los pacientes que se encontraban encamados (51%), ver tabla 52.

***Tabla 52**. Mortalidad en función de comorbilidad y factores predisponentes.*

	Exitus (n=92)	No exitus (n=339)	P
Índice de Charlson [n (%)]			0,046 [a]
0-3	12 (13,8)	75 (86,2)	
>3	80 (23,3)	264 (76,7)	
Comorbilidades [n (%)]			
HTA	72 (27,8)	187 (72,2)	<0,001 [b]
DM	35 (28,5)	88 (71,5)	0,028 [a]
ERC	24 (35,3)	44 (64,7)	0,029 [a]
Enfermedad oncológica	35 (26,9)	95 (73,1)	0,608 [a]
Enfermedad hematológica	20 (55,6)	16 (44,4)	0,083 [a]
UPP	11 (29,7)	26 (70,3)	0,216 [b]
Enfermedad Alzheimer	9 (39,1)	14 (60,9)	0,064 [b]
Demencia	24 (27,6)	63 (72,4)	0,186 [a]
I. Katz [n (%)]			<0,001 [a]
0-1	47 (16,4)	240 (83,6)	
2-3	14 (22,9)	48(78,7)	
4-6	31(37,8)	51 (62,2)	
Factores predisponentes [n (%)]			
Encamamiento	29 (50,9)	28 (49,1)	<0,001 [a]
Antibioterapia [c]	39 (22,9)	131 (77,1)	0,632 [a]
Quimioterapia [d]	13 (32,5)	27 (67,5)	0,110 [a]
Radioterapia [e]	6 (54,5)	5 (45,5)	0,018 [b]
Portador de SV	7 (23,3)	23 (76,7)	0,820 [a]
Portador PEG	3 (50,0)	3 (50,0)	0,123 [a]
Portador CVC	14 (38,9)	22 (61,1)	<0,001 [b]
Tratamiento esteroideo	14 (58,3)	10 (41,7)	<0,001 [b]
Tratamiento inmunosupresor	11 (61,1)	7 (38,9)	0,798 [b]
Hospitalización previa [f]	28 (21,1)	105 (78,9)	0,081 [b]
Canalización CVC [g]	39 (26,9)	106 (73,1)	0,081 [b]
Colocación SV [h]	74 (24,2)	232 (75,8)	0,064 [a]
Estancia UCI [i]	26 (26,0)	74 (74,0)	0,331 [b]
NTP [j]	22 (27,1)	58 (72,5)	0,228 [b]
Intubado [k]	12 (36,4)	21 (63,6)	0,047 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. ERC: Enfermedad renal crónica. UPP: Úlcera por presión. SV: Sondaje vesical. CVC: Catéter venoso central. UCI: Unidad cuidados intensivos. NTP: Nutrición parenteral.[a]Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Antibioterapia en los 30 días previos. [e] Quimioterapia en los 30 días previos. [f] Radioterapia en los 30 días previos. [c] Hospitalización en los 90 días previos. [g] Canalización de CVC tras su ingreso y previo a la extracción de los hemocultivos. [h] Colocación de SV tras ingreso y previo a la extracción de los hemocultivos. [i] Estancia en UCI previa a la extracción de los hemocultivos. [j] Recibir NTP durante la extracción de hemocultivos. [k] Encontrarse intubado durante la extracción de los hemocultivos.

Si analizamos la mortalidad por los servicios de ingreso, los servicios médicos tuvieron una mayor mortalidad por bacteriemia que los servicios quirúrgicos (25% vs 11%). El 8% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente fallecieron.

En el análisis de la mortalidad según las escalas pronósticas y respuesta inflamatoria, se observó un porcentaje significativamente superior de pacientes fallecidos con una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt. En la escala APACHE II, hubo una diferencia de 9 puntos entre las medias (DE) obtenidas en los pacientes fallecidos con 23,5 (9,3) puntos frente a los pacientes no fallecidos con 14,5 (6,9) puntos, (IC 95%, 6,9-11,00, *p<0,001*), ver tabla 53.

Con respecto a los biomarcadores, se observó una relación estadísticamente significativa entre mortalidad y la PCR y el lactato, ver tabla 53. Sólo el 27% de las bacteriemias tenían recogida la procalcitonina, por lo que no fue incluido en el análisis.

Tabla 53. *Mortalidad en función de la repuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores.*

	Exitus (n=92)	**No exitus (n=339)**	**P[a]**
Bacteriemia complicada [n (%)]	48 (35,0)	89 (65,0)	<0,001
Respuesta inflamatoria [n (%)]			<0,001
Sepsis	23 (10,5)	197 (89,5)	
Shock séptico	70 (32,2)	141 (66,8)	
Índice de Pitt [n (%)]			<0,001
≤5	68 (17,6)	319 (82,6)	
>5	24 (54,5)	20 (45,5)	
qSOFA [n (%)]			<0,001
<2	8 (5,1)	150 (94,9)	
≥2	85 (31,1)	188 (68,9)	
APACHE II [media ±DE]	23,5 ± 9,3	14,5±6,9	<0,001
Biomarcadores [mediana (RIQ)]			
PCR (mg/dl)	16, 8 (8,3-27,1)	12 (5,6-21,8)	0,002
Lactato (mg/dl)	21,0 (12,5-37)	13 (10-19)	<0,001
Leucocitosis (cel./ml)	15.330 (7.995-22.530)	12.348 (8.562-16.512)	0,12

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**PCR: proteína C reactiva, RIQ: rango intercuartílico. [a] Chi-cuadrado de Pearson.

En cuanto al lugar de adquisición, las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y nosocomiales presentaron una mortalidad significativamente superior a las bacteriemias comunitarias. En función del origen, las bacteriemias secundarias a infección respiratoria fueron las que mayor mortalidad tuvieron (35%), ver tabla 54.

Tabla 54. *Mortalidad en función del lugar de adquisición y origen de la bacteriemia.*

	Exitus (n=92)	**No exitus (n=339)**	**P [a]**
Lugar de adquisición [n (%)]			0,001
Comunitaria	24 (14,6)	140 (85,4)	
Asociada a cuidados sanitarios	25 (36,8)	43 (63,2)	
Nosocomial	44 (22,1)	155 (77,9)	
Origen bacteriemia [n (%)]			0,077
Primaria	20 (29,9)	47 (70,1)	
Secundaria a infección urinaria	19 (15,7)	102 (84,3)	
Secundaria a infección de catéter	22 (23,1)	73 (76,9)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	3 (17,7)	15 (83,3)	
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	7 (12,3)	50 (87,7)	
Secundaria a infección respiratoria	12 (35,3)	22 (64,7)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	9 (25,0)	27 (75,0)	
Secundaria "otras"	1 (33,3)	2 (66,7)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Por otro lado, atendiendo a la etiología de las bacteriemias, hubo un porcentaje superior de pacientes fallecidos por bacteriemias por *P. aeruginosa* (50%), *S. aureus* (35%) y *K. pneumoniae* (29%). De las bacteriemias por *SCN* fallecieron el 23% de los pacientes. Con respecto a las resistencias, el 27% de los pacientes con bacteriemia por microorganismos multirresistentes fallecieron. Concretamente el 32% de las bacteriemias producidas por *SARM*, el 25% de las bacteriemias producidas por microorganismos productores de carbapenemasas y el 21% de los pacientes con bacteriemia por microorganismos productores de BLEE fallecieron, ver tabla 55.

Con respecto al tratamiento, no se observó mayor mortalidad entre aquellos pacientes que recibieron un tratamiento empírico inadecuado o un tratamiento dirigido inadecuado.

***Tabla 55**. Mortalidad según la etiología.*

	Exitus (n=94)	**No exitus (n=337)**	**P**
Clasificación microorganismo [n (%)]			0,406 [a]
Gram positivo	54 (23,5)	176 (76,5)	
Gram negativo	28 (17,5)	132 (82,5)	
Polimicrobiana	9 (25,9)	26 (74,3)	
Hongos	2 (33,3)	4 (66,7)	
Resistencias [n (%)]			0,080[a]
No multirresistente	58 (19,2)	244 (80,8)	
Microorganismo multirresistente	32 (28,1)	82 (71,93)	
Microorganismo extensamente resistente	1 (9,1)	10 (90,9)	
Microorganismo panresistente	2 (50,0)	2 (50,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Mortalidad a las 48 horas

De los 14 (4%) pacientes fallecidos en las primeras 48 horas, el 71% eran pacientes >84 años y el 79% eran mujeres. La mayoría de los pacientes fallecidos presentaban un índice de Charlson >3. Se realizó un análisis bivariado de las comorbilidades y factores predisponentes, no observándose significación estadística en ninguna de las variables. En cambio, en relación con la presentación clínica todos los fallecidos presentaron una respuesta inflamatoria tipo shock séptico y una puntuación ≥2 en la escala qSOFA, y en el 57% de los casos una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt. Con respecto a la escala APACHE II, los pacientes fallecidos presentaron una puntuación de 14,2 puntos más frente a la media (DE) presentada por los pacientes que no fallecieron en las primeras 48 horas, (IC 95%, 9,8-18,6, *p<0,001*), ver tabla 56.

Todos los pacientes fallecidos en las primeras 48 horas ingresaron en servicios médicos, (*p=0,048*). El 29% de los pacientes ingresó en la unidad de cuidados intensivos.

En el análisis de los biomarcadores, se halló una diferencia estadísticamente significativa en todos ellos, presentando los pacientes fallecidos un valor mayor en todos los biomarcadores frente a los no fallecidos. La PCT fue solicitada en el 36% de las bacteriemias, ver tabla 56.

Tabla 56. *Mortalidad a las 48 horas en función de la respuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores.*

	Exitus (n=14)	**No exitus (n=417)**	**P**
Bacteriemia complicada [n (%)]	14 (10,2)	123 (89,2)	<0,001 [b]
Respuesta inflamatoria [n (%)]			<0,001[a]
Sepsis	0 (0,0)	220 (100,0)	
Shock séptico	14 (6,6)	197 (93,4)	
Índice de Pitt [n (%)]			<0,001 [b]
≤5	6 (1,5)	389 (98,4)	
>5	8 (18,2)	36 (81,8)	
qSOFA [n (%)]			<0,001[b]
<2	0 (0,0)	158 (100,0)	
≥2	14 (5,1)	259 (94,8)	
APACHE II [media ±DE]	30,2 ± 7,5	15,9 ± 7,4	0,001[a]
Biomarcadores[mediana RIQ)]			
PCR	23,8 (14,1-31,4)	12,3 (6,2-22,7)	0,003[c]
Lactato	45,0 (22,5-95,5)	14,0 (11,0-21,0)	<0,001[c]
PCT	14,7 (11,9-19,3)	1,6 (0,6-7,1)	0,002[c]
Leucocitosis	16.845 (11.572-36.445)	12.540 (8.340-17.730)	0,024[c]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. RIQ: Rango intercuartílico. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Prueba de Mann-Whitney.

Las bacteriemias comunitarias presentaron una mayor mortalidad en las primeras 48 horas. Los orígenes con mayor mortalidad fueron las bacteriemias secundarias a infección urinaria (29%) y las bacteriemias secundarias a infección respiratoria (29%), ver tabla 57.

En cuanto a la etiología, el 50% de los pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas tenían una bacteriemia por un *Gram positivo*, ver tabla 58. Concretamente, el *S. aureus resistente a la meticilina* fue el microrganismo etiológico aislado con mayor frecuencia entre los pacientes fallecidos (36%).

En el caso del tratamiento, no se observó mayor mortalidad entre los pacientes que recibieron un tratamiento empírico inadecuado, *(p=0,575).*

Tabla 57. *Mortalidad a las 48 horas en función del lugar de adquisición y origen.*

	Exitus (n=14)	**No exitus (n=417)**	**P[a]**
Lugar de adquisición [n (%)]			0,105
Comunitaria	8 (4,8)	156 (95,2)	
Asociada a cuidados sanitarios	4 (5,9)	64 (94,1)	
Nosocomial	2 (1,0)	197 (99,0)	
Origen bacteriemia [n (%)]			0,090
Primaria	3 (4,5)	64 (95,5)	
Secundaria a infección urinaria	4(3,3)	117 (96,7)	
Secundaria a infección de catéter	0 (0,0)	18 (100,0)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	0 (0,0)	18 (100,0)	
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	3 (5,3)	54 (94,7)	
Secundaria a infección respiratoria	3 (11,8)	30 (88,2)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	0 (0,0)	36 (100,0)	
Secundaria "otras"	0 (0,0)	3 (100,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 58*. Mortalidad a las 48 horas en función de la etiología.*

	Exitus (n=14)	**No exitus (n=417)**	**P [a]**
Clasificación microorganismo [n (%)]			0,205
Gram positivo	7 (3,0)	223 (97,0)	
Gram negativo	4 (2,5)	156 (97,5)	
Polimicrobiana	3 (8,6)	32 (91,4)	
Hongos	0 (0,0)	6 (100,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

Mortalidad a los 30 días

En los primeros 30 días tras la extracción de los hemocultivos fallecieron 49 (14%) pacientes. El 47% de los pacientes fallecidos eran pacientes >84 años y en un 51% mujeres. El 80% tenían una puntuación >3 en el índice de Charlson. Hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes fallecidos con enfermedad hematológica y ERC. El 55% de los pacientes fallecidos eran independientes o presentaban un grado leve de dependencia y el 24,5% se encontraban encamados con un grado de dependencia severo. Con respecto a los

factores extrínsecos, el 84% de los pacientes fallecidos fueron sondados tras su ingreso y previo a la extracción de los hemocultivos, en el 43% de los pacientes fallecidos se canalizó un CVC, el 33% tuvo una estancia en UCI previa a la extracción de los hemocultivos, el 18% de se encontraba intubado en el momento de la extracción de los hemocultivos y un 10% de los pacientes fallecidos recibían tratamiento inmunosupresor, ver tabla 59.

***Tabla 59**. Mortalidad a los 30 días en función de los factores intrínsecos y extrínsecos.*

	Exitus (n=49)	**No exitus (n=382)**	**P**
Índice de Charlson [n (%)]			0,090 [a]
0-3	10 (11,5)	77 (88,5)	
>3	39 (11,3)	305 (88,7)	
Comorbilidades [n (%)]			
DM	15 (12,2)	108 (87,8)	0,867 [a]
ERC	13 (19,1)	55 (80,9)	0,046 [a]
Insuficiencia cardiaca	16 (15,0)	91 (85,0)	0,383 [b]
Enfermedad oncológica	14 (10,8)	116 (89,2)	1[b]
Enfermedad hematológica	8 (22,2)	28(77,8)	0,042 [b]
I. Katz [n (%)]			0,017 [a]
0-1	27 (9,4)	261 (90,6)	
2-3	5 (8,2)	56 (91,8)	
4-6	17 (20,7)	65(79,3)	
Factores predisponentes [n (%)]			
Encamamiento	12 (21,2)	45 (78,9)	0,009 [a]
Antibioterapia [c]	15 (8,8)	155 (91,2)	0,273 [a]
Quimioterapia [d]	4 (10,0)	36 (90,0)	1[b]
Tratamiento inmunosupresor	5 (27,8)	13 (72,2)	0,018 [b]
Hospitalización previa [e]	13 (9,8)	120 (90,2)	0,731 [b]
Canalización CVC [f]	21 (14,5)	124 (85,5)	0,076 [b]
Colocación SV [g]	41 (13,4)	265 (86,6)	0,083 [b]
Estancia UCI [h]	16 (16,0)	84 (84,0)	0,093 [b]
NTP [i]	9 (11,2)	71 (88,7)	0,675 [b]
Intubado [j]	6 (18,2)	27 (81,8)	0,019 [b]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.**HTA: Hipertensión arterial. ERC: Enfermedad renal crónica. CVC: Catéter venoso central.SV: Sondaje vesical. UCI: Unidad de cuidados intensivos. NTP: Nutrición parenteral.[a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Antibioterapia en los 30 días previos. [d] Quimioterapia en los 30 días previos. [e] Hospitalización en los 90 días previos. [f] Canalización de CVC tras ingreso y previo a la extracción de los hemocultivos. [g] Colocación SV tras ingreso y previo a los hemocultivos. [h] Estancia UCI previa a la extracción de los hemocultivos. [i] Recibir NTP previa a la extracción de los hemocultivos. [j] Intubado en el momento de la extracción de los hemocultivos.

El 96% de los pacientes fallecidos entre las 48 horas y 30 días, se encontraban ingresados en servicios médicos. El 33% de los pacientes fallecidos ingresaron en UCI.

Con relación a la presentación clínica, entre los pacientes fallecidos, hubo un porcentaje significativamente superior de bacteriemia complicada (59%) y respuesta inflamatoria tipo shock séptico (82%). El 92% de los fallecidos tuvo una puntuación ≥2 en la escala qSOFA. El 63% de los fallecidos tuvo una puntuación <5 en el índice de Pitt. En la escala APACHE II, se observó una diferencia significativa entre las medias presentadas por los pacientes fallecidos y no fallecidos de 10 puntos, (IC 95%, 7,47-12,68, *p<0,001*), ver tabla 60.

***Tabla 60**. Mortalidad a los 30 días en función de la respuesta inflamatoria, escalas pronósticas y biomarcadores.*

	Exitus (n=49)	**No exitus (n=382)**	**P**
Bacteriemia complicada [n (%)]	29 (21,2)	108 (78,8)	<0,001 [b]
Respuesta inflamatoria [n (%)]			<0,001[a]
Sepsis	9 (4,1)	211 (95,9)	
Shock séptico	40 (19)	171 (81,0)	
Índice de Pitt [n (%)]			<0,001[b]
≤5	31 (8,1)	356 (91,9)	
>5	18 (40,9)	26 (59,1)	
qSOFA [n (%)]			<0,001[b]
<2	4 (2,5)	154 (97,5)	
≥2	45 (16,5)	228 (83,5)	
APACHE II [media ±DE]	25,2 ± 8,7	15,2 ± 6,9	<0,001[a]
Biomarcadores [mediana (RIQ)]			
PCR	18,1 (10,0-29,7)	12,0 (5,7-22,1)	0,001[c]
Lactato	28,0 (17,0-42,0)	13,0 (10,0-20,0)	<0,001[c]
PCT	8,4 (1,2-15,7)	1,5 (0,6-5,9)	0,004[c]
Leucocitos	16.830 (11.560-27.810)	12.310 (8.312-17.075)	<0,001[c]

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. **RIQ: Rango intercuartílico. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. [a] Chi-cuadrado de Pearson. [b] Test de Fisher. [c] Prueba de Mann-Whitney.

Con respecto a los biomarcadores, también se observaron diferencias significativas en los valores de PCR, lactato, PCT y leucocitosis entre los pacientes fallecidos y los no fallecidos. La PCT fue solicitada en el 32% de los pacientes, ver tabla 60.

Las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios fueron las bacteriemias que presentaron mayor mortalidad. Con respecto al origen, hubo un mayor porcentaje de pacientes fallecidos por bacteriemias secundarias a infección urinaria (26,5%) y por bacteriemias primarias (24,5%), ver tabla 61. En el 51% de las bacteriemias de los pacientes fallecidos se aisló una bacteria *Gram positiva*, ver tabla 62. No se observó un porcentaje significativamente superior de fallecidos entre las bacteriemias que se aisló un microorganismos multirresitente.

Tabla 61. *Mortalidad a los 30 días en función del lugar de adquisición y origen de la bacteriemia.*

	Exitus (n=49)	**No exitus (n=382)**	**P[a]**
Lugar de adquisición [n (%)]			0,047
Comunitaria	16 (9,7)	148 (90,3)	
Asociada a cuidados sanitarios	14 (20,6)	54 (79,4)	
Nosocomial	19 (9,5)	188 (90,4)	
Origen bacteriemia [n (%)]			0,284
Primaria	12 (17,9)	55 (82,1)	
Secundaria a infección urinaria	13 (10,7)	108 (89,3)	
Secundaria a infección de catéter	7 (7,4)	88 (92,6)	
Secundaria a foco abdominal quirúrgico	1 (5,6)	17 (94,4)	
Secundaria a foco abdominal no quirúrgico	6 (10,5)	51 (89,5)	
Secundaria a infección respiratoria	7 (20,6)	27 (79,4)	
Secundaria a infección de piel y partes blandas	3 (8,3)	33 (91,7)	
Secundaria “otras”	0 (0,0)	3 (100,0)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas.[a] Chi-cuadrado de Pearson.

En cuanto al tratamiento, de las 115 bacteriemias que recibieron un tratamiento empírico inadecuado el 16% fallecieron. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad entre los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado o inadecuado, *(p=0,327)*. En el caso del tratamiento dirigido, de los 129 pacientes con un

tratamiento inadecuado el 15,5% fallecieron. Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre aquellos que recibieron un tratamiento dirigido adecuado o inadecuado *(p=0,273).*

Tabla 62. *Mortalidad a los 30 días en función de la etiología.*

	Exitus (n=49)	**No exitus (n=382)**	**P [a]**
Clasificación microorganismo [n (%)]			0,052
Gram positivo	25 (10,9)	205 (89,1)	
Gram negativo	15 (9,4)	145 (90,6)	
Polimicrobiana	7 (20,0)	28 (80,0)	
Hongos	2 (33,3)	4 (66,7)	

*Las frecuencias relativas son presentadas por filas. [a] Chi-cuadrado de Pearson.

Se realizó un análisis multivariante para determinar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad a 30 días. Para ello, se realizó una regresión logística utilizando todas aquellas variables que en el análisis bivariado obtuvieron una significación estadística *(p<0,05).* Estas fueron: grupos de edad, ingreso hospitalario en un servicio médico o quirúrgico, la situación basal en función del índice de Katz, la hipoalbuminemia, el lugar de adquisición de la bacteriemia, la respuesta inflamatoria presentada, la bacteriemia complicada, el índice de bacteriemia de Pitt y la escala qSOFA. Se produjo un modelo explicativo matemático de 6 pasos, obteniendo las siguientes variables finalmente como significativas: ingreso hospitalario en un servicio médico, respuesta inflamatoria tipo sepsis con hipotensión o shock séptico, tener una bacteriemia complicada y una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt, ver tabla 63.

De tal forma que, el ingreso en un servicio médico supuso un riesgo 9,8 veces mayor de fallecer en los primeros 30 días frente a ingresar en un servicio quirúrgico, (IC 95% 2,1-45,8, *p=0,004*). Por otro lado, tener una sepsis con hipotensión o shock séptico supuso un riesgo 2,8 veces mayor de fallecer frente a presentar una respuesta inflamatoria tipo sepsis (IC 95%, 1,2-6,7, *p=0,017*). Así mismo, tener una bacteriemia complicada supuso un riesgo 4 veces mayor de fallecer por bacteriemia en los 30 días frente a no tenerla, (IC 95%, 1,9-

8,5, *p<0,001*). Con respecto al índice de bacteriemia de Pitt, tener una puntuación >5 supuso un riesgo 5 veces mayor de mortalidad en los primeros 30 días que tener una puntuación <5, (IC 95%, 2,0-11,6), siendo el OR estadísticamente significativo *(p<0,001*).

Tabla 63. *Sexto paso de la regresión logística de factores de riesgo relacionados con la mortalidad a los 30 días.*

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95% C.I para Exp (N) Inferior	Superior
Servicio médico	2,28	0,79	8,42	1	0,004	9,79	2,1	45,77
Sepsis con hipotensión o Shock séptico	1,05	0,44	5,67	1	0,017	2,85	1,2	6,73
Bacteriemia complicada	1,41	0,37	14,46	1	<0,001	4,12	1,9	8,51
Índice Pitt >5	1,58	0,44	12,86	1	<0,001	4,88	2,05	11,62

Discusión

La presente investigación está motivada por la necesidad de aproximarnos a la epidemiología, características clínicas, microbiológicas y pronósticas de bacteriemia en nuestro centro, incorporando como elemento novedoso, la valoración de los parámetros por subgrupos de edad y servicios hospitalarios, con el fin de individualizar la valoración y la aproximación clínica de las bacteriemias en nuestro medio.

Epidemiología de las bacteriemias

Durante el periodo del estudio fueron incluidos 1.073 hemocultivos microbiológicamente significativos, de estos fueron excluidos el 60%. El 47,6% fueron excluidos por contaminación. La contaminación de los hemocultivos representa una fuente continua de frustración tanto para clínicos como para microbiólogos. Se han descrito índices de contaminación en la literatura de 0,5-15%[372], considerándose como objetivo un índice de contaminación de 2-3%[371]. Nuestro índice de contaminación es mucho mayor al publicado en otros artículos, lo cual podría relacionarse con la solicitud de hemocultivos por parte de los clínicos sin una clara sospecha clínica, además de un entrenamiento no adecuado del personal de enfermería en la técnica de extracción de los hemocultivos ocasionando un gran coste sanitario.

La incidencia global de bacteriemia de nuestro centro fue de 34,4/1.000 ingresos lo que corresponde a 360/100.000 habitantes. A nivel nacional, entre los años 1.985 y 2.006 se realizó un estudio epidemiológico en el Hospital Gregorio Marañón describiéndose una incidencia en 2.006 de 31,2/1.000 ingresos lo que corresponde 269/100.000 habitantes[356]. El Hospital Gregorio Marañón es considerado un hospital de referencia o altamente especializado con un área asistencial 5 veces mayor a la nuestra. Además, a diferencia de nuestro estudio se incluyó a la población pediátrica. En el Hospital Infanta Leonor de características y áreas asistencial similar a nuestro centro, ha sido realizado recientemente un estudio epidemiológico de bacteriemia, describiéndose una incidencia 24,6/1.000 ingresos lo que corresponde a 104,3/100.000 habitantes[363]. Nuestra incidencia de bacteriemia es mayor a la de ambos estudios, lo cual podría relacionarse con las características de nuestra población y el año en el que se realizó el estudio, siendo nuestro estudio 11 años y 5 años posterior al estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón y Hospital Infanta Leonor respectivamente. En los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de bacteriemias. Así, por ejemplo,

en el estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón[356], se describió un aumento de la incidencia durante los años del estudio de 16 a 31,2 bacteriemias/1.000 ingresos. En el estudio *EPINE- EPPS* 2017[357], las bacteriemias ocupan el cuarto lugar entre las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), ver figura 24, aunque como se muestra en la gráfica, estas muestran una tendencia al alza.

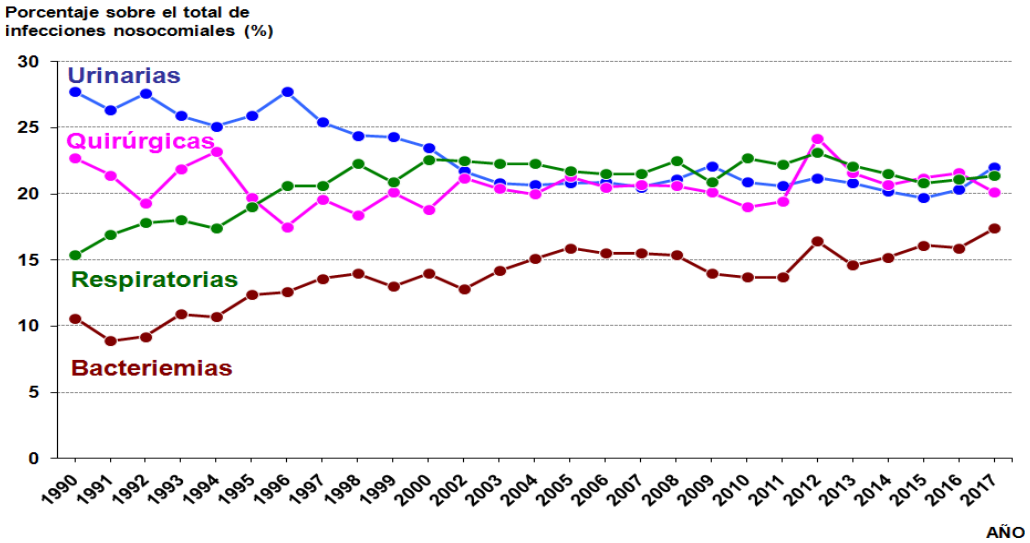


Figura 24. Localización de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios. España EPINE, 1990-2017.

Fuente: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), 1999-2017[357].

En relación con las características poblacionales, la edad media de nuestra población fue mayor a la publicada en otros estudios epidemiológicos[363, 360,359,357], siendo el 51,5% de la población pacientes de 65-84 años y el 29% pacientes >84 años. Se ha descrito un mayor riesgo de enfermedad infecciosa entre los pacientes ancianos, que en algunos artículos se ha descrito como hasta 13 veces superior a la población adulta joven[361]. Algunos de los factores que se han relacionado con ello, son el deterioro funcional y cognitivo, así como el elevado número de pacientes institucionalizados de esta población. En nuestro estudio, casi la totalidad de los pacientes >84 años tenían un índice de Charlson >3 y el 40% de los pacientes habían sido diagnosticados de una demencia. Respecto a la situación basal, casi la mitad de los pacientes > 84 años tenían un grado de discapacidad severo, diagnosticándose un mayor número de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios entre este grupo etario. Por tanto, el

mayor número de pacientes ancianos incluidos en nuestro estudio podría ser otro de los factores que explicaran la mayor incidencia de bacteriemia en nuestro medio.

Las bacteriemias nosocomiales fueron las más prevalentes (46%), seguido de las bacteriemias comunitarias (38%) y las asociadas a cuidados sanitarios (16%). En el estudio multicéntrico realizado por la *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas*[36], en el cual participaron 15 hospitales andaluces, 10 hospitales terciarios y 5 comunitarios, se describió una prevalencia mayor de bacteriemia nosocomial (58%), ocupando las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios el segundo lugar, seguidas de las comunitarias con una prevalencia del 24% y 18% respectivamente. La mayor prevalencia de bacteriemia nosocomial en este último estudio, probablemente se deba al grado de complejidad de los hospitales incluidos en este estudio, siendo en su mayoría hospitales de referencia o altamente especializados y dotados; en cambio, nuestro centro es considerado como un hospital de área. Sin embargo, si comparamos nuestros resultados con la de otros estudios, las bacteriemias comunitarias son las bacteriemias más numerosas, con cifras que oscilan del 55,7%[358] al 63,2%[359] en función del centro; describiéndose prevalencias de bacteriemia nosocomial inferiores a la obtenida en nuestro estudio, de 19,1% en Norteamérica[19], de 38% en Canadá[30] y del 20-30%[20] en estudios europeos. Esta desigualdad en los resultados quizás se deba a las diferencias existentes en la estructura de los sistemas de salud de los países y centros hospitalarios. En el caso de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, nuestra prevalencia es inferior a la descrita en la literatura con cifras que oscilan en función del estudio, entre el 24[37]-37%[302]. Estas diferencias se deben a la desigualdad de la densidad de centros de crónicos, residencias de ancianos, hospitales de día para terapias ambulatorias o unidades de hospitalización a domicilio entre los estudios. Además, cabe destacar la inexistencia de una definición consensuada de infección asociada a cuidados sanitarios, de tal manera que, no siempre se emplean los mismos criterios en las investigaciones[363].

Por otro lado, en relación a las comorbilidades, las prevalencias obtenidas en nuestro estudio son similares a las publicadas en otras investigaciones[358], en patologías como la DM (33,6%), la enfermedad oncológica (29,5%) y la EPOC (11,8%). Sin embargo, el número de pacientes hipertensos, con IC y ERC fue significativamente mayor en nuestro medio, lo cual probablemente se relaciona con las características demográficas de nuestra población. Sin

embargo, tuvimos un porcentaje menor de pacientes con UPP o con cirrosis hepática en comparación al estudio andaluz[37]. No se aisló ninguna bacteriemia en pacientes VIH. Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral, la incidencia de bacteriemias y fungemias en pacientes VIH era particularmente elevada, pero tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, se ha producido una disminución de la prevalencia de bacteriemia en estos pacientes de forma acentuada. Así, en el estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón[361] fueron diagnosticadas 2.484 bacteriemias en 1.822 pacientes con VIH, lo que supuso el 9,1% de las bacteriemias. Desde 1.995 hasta 2.006, se produjo un descenso continuo de la prevalencia bacteriemias en pacientes VIH.

Atendiendo a los factores extrínsecos, el 37% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico los 30 días previos al diagnóstico de bacteriemia, una cifra mayor a la publicada en otros estudios, como por ejemplo, el publicado por *Rodriguez*[358] donde el 20,6% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico. En el caso del estudio de *Rodriguez Baño et al.*[36], el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo fue mayor (41,5%) ya que, a diferencia del nuestro, se recogieron todos los pacientes con tratamiento antibiótico los 3 meses previos. En nuestra población hubo un menor porcentaje de pacientes con tratamiento inmunosupresor (4%) frente a otros estudios (10,3%)[358]. Por otro lado, s comparamos el número de pacientes sondados tras su ingreso (73%) y el número de pacientes a los que se canalizó un CVC (34%) con otras investigaciones[*37,378*], hubo un mayor número de pacientes con ambas técnicas instrumentales en nuestro medio. Sin embargo, el número de pacientes que recibieron ventilación mecánica (8%) fue menor frente a la cifra publicada en el estudio Rodriguez *Baño et al.*[36], donde el 30,3% de los pacientes se encontraban intubados en el momento de la extracción de los hemocultivos. La técnica y el cuidado de los dispositivos es fundamental con el fin de evitar complicaciones futuras como son las infecciones secundarias. El sondaje vesical y la canalización de CVC, son dos fuentes de infección evitables[378]. Se ha descrito que el 10,5% de los pacientes que son sondados presentan una complicación infecciosa en los 30 días tras su sondaje, aumentando el riesgo de infecciones cuanto más tiempo permanezca el paciente sondado[362]. Lo mismo sucede con los pacientes con un catéter venoso central. Así, en relación con estos

datos hubo una prevalencia elevada de bacteriemias secundarias a infección urinaria y a infección de catéter, siendo ambos, los orígenes de bacteriemia más prevalentes en nuestro trabajo seguido de las bacteriemias primarias.

Las infecciones del tracto urinario son una de las infecciones más frecuentes, con una incidencia de 17,5/1.000 habitantes-año[363]. Se calcula que entre el 15-25% de los pacientes con infección urinaria presentan al mismo tiempo una bacteriemia[364]. En nuestro estudio, el 28% de las bacteriemias fueron secundarias a una infección urinaria siendo el origen de bacteriemia más frecuente. En concreto, fue el origen de bacteriemia más frecuente en el caso de las bacteriemias comunitarias y asociadas a cuidados sanitarios. En el caso de las bacteriemias nosocomiales, fue el segundo origen en prevalencia, ocupando la bacteriemia secundaria a infección de catéter el primer lugar. Se han descrito resultados similares en estudios europeos[365] así como a nivel nacional [369, 377].

La bacteriemia secundaria a infección de catéter fue el segundo origen en frecuencia con una prevalencia del 22%, un prevalencia muy similar a la descrita en otros estudios nacionales como el realizado en el Hospital Universitario Infanta Leonor[358], con una prevalencia del 28%. La inserción y el mantenimiento de los catéteres vasculares es fundamental para evitar infecciones relacionadas con estos[128]. En nuestro estudio, casi la mitad de las bacteriemias nosocomiales tuvieron su origen en una infección de catéter. En el *Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles EPINE-EPPS* 2017[357], los resultados son muy similares, siendo el 45,8% de las bacteriemias nosocomiales relacionadas con catéter.

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente presentan mayor riesgo de bacteriemia nosocomial[366]. En nuestro estudio, el 36,7% de los pacientes ingresados en los servicios quirúrgicos tuvieron una bacteriemia nosocomial. El 4,2% de las bacteriemias fueron secundarias a un foco abdominal quirúrgico. Urología, fue el servicio quirúrgico con mayor número de bacteriemias seguido del servicio de cirugía general. Pese a que el servicio de cirugía cardiaca existe en la cartera de servicios de nuestro centro, se encuentra actualmente limitado al implante de marcapasos. Recientemente, se ha publicado un artículo acerca de las bacteriemias relacionadas con cirugía en Finlandia[366], describiéndose un total de 711 bacteriemias en el postoperatorio entre los años del estudio, 2.009 y 2.014, lo que supone una incidencia

de 1,7/1.000 procedimientos quirúrgicos. La mayor incidencia se obtuvo en la cirugía cardiovascular con 8,7/1.000 procedimientos quirúrgicos seguida de la cirugía urogenital 3,6/1.000 y gastrointestinal 2,9/1.000.

La mayoría de los pacientes con bacteriemia tuvieron un ingreso en un servicio médico de forma similar a lo descrito en la literatura[360, 359, 364]. En UCI ingresaron el 20% de las bacteriemias. El porcentaje de pacientes ingresados en UCI es muy variable, con cifras que varían desde 6,9%[359] a 40%[367] en función de los estudios, lo cual depende de los criterios de admisión de cada una de las UCI. Los pacientes que ingresan en UCI presentan una alta incidencia de bacteriemia nosocomial, debido a la gravedad de las enfermedades que motivan el ingreso en UCI, el elevado número de procedimientos instrumentales realizados en estas unidades, la contaminación de dispositivos artificiales, el difícil cumplimiento de técnicas básicas de asepsia en muchos casos y la alta prevalencia de microorganismos multirresistentes. En nuestro caso, el 2,4% de las bacteriemias nosocomiales se diagnosticaron en la UCI y el 21,7% de las bacteriemias nosocomiales ingresaron en UCI antes de su aislamiento. En la literatura, se describe un mayor número de bacteriemias nosocomiales entre aquellos pacientes que ingresaron en la UCI con cifras que oscilan entre 30,2%[358] y el 50,5%[59]. Esta diferencia podría atribuirse a los diferentes criterios de ingreso en UCI entre los centros, o a la existencia o no de programas de prevención de bacteriemias en la UCI.

La mediana del tiempo hasta la adquisición de bacteriemia nosocomial fue de 9 días. En el caso del estudio *EPINE- EPPS* 2017[357] la mediana de tiempo para la adquisición de infección nosocomial fue de 14 días.

En cuanto a la temporalidad, la mayoría de las bacteriemias fueron aisladas en los meses de verano, de julio a agosto, no observándose una clara relación entre el número de ingresos y el número de bacteriemias. Este hallazgo principalmente se observó para bacteriemias nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios, lo cual podría verse explicado por la falta de personal y sobrecarga de trabajo durante estos meses, siendo difícil el cumplimiento de las técnicas de asepsia, así como, por la incorporación de nuevo personal a centros sanitarios durante el periodo vacacional, generalmente con menor experiencia laboral y menor entrenamiento en la técnica de extracción de los hemocultivos[8,41].

En el caso de la fungemia, la incidencia fue de 5/100.000 habitantes, una incidencia menor a la publicada en otros estudios epidemiológicos realizados a nivel del territorio estadounidense y nacional[57,58], lo cual puede relacionarse, con la casi inexistencia de pacientes con trasplantes hematológicos y con trasplante de órganos sólidos en nuestro medio.

Aspectos microbiológicos

Las bacterias *Gram positivas,* fueron los agentes etiológicos de bacteriemia más prevalentes en nuestro centro aislándose en un 53,4%. En las pasadas dos décadas como consecuencia del empleo de dispositivos intravasculares y la realización de procedimientos invasivos, así como del desarrollo de nuevos antimicrobianos activos frente a los *Gram negativos*, las bacterias *Gram positivas* se convirtieron en la etiología más prevalente de las bacteriemias, describiéndose un aumento de la incidencia de bacteriemias por *Gram positivos* en multitud de estudios[50,80,155,362,365]. Por ejemplo, en el estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón[356], se describió un aumento de la incidencia de 66,8/100.000 habitantes en 1.985 a 138,3 /100.000 habitantes en 2.006. Nuestro estudio fue realizado durante el periodo de tiempo de un año, siendo imposible observar cuál es la tendencia temporal de la etiología de las bacteriemias en nuestro centro, por ello, no podemos comparar nuestros resultados con la de otras investigaciones u observar cambios producidos en la etiología por medidas adoptadas en el centro.

Las bacterias *Gram positivas* fueron los microorganismos que con mayor frecuencia fueron aislados en las bacteriemias nosocomiales y en las asociadas a cuidados sanitarios, con una prevalencia del 57,8% y del 54,4% respectivamente. Concretamente, los *SCN* y el *S. aureus* fueron los microorganismos más numerosos en las bacteriemias nosocomiales. En el caso de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, los *SCN* y la *E. coli* fueron los agentes etiológicos más prevalentes.

Respecto al origen de las bacteriemias, las bacterias *Gram positivas,* fueron los microorganismos más numerosos en el caso de las bacteriemias primarias, en las bacteriemias secundarias a infección de piel y partes blandas, a infección de catéter e infección respiratoria.

Los *SCN* fueron los microorganismos más prevalentes. El *S. epidermidis,* fue la especie de *SCN* más numerosa. En su mayoría fueron aislados como agentes etiológicos de

bacteriemia nosocomial y de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios. En función del origen, fueron los agentes etiológicos más prevalentes de las bacteriemias primarias, bacteriemias secundarias a infección de catéter y a infección de piel y partes blandas.

El *S. aureus* fue el tercer microorganismo más numeroso con una prevalencia del 13,9%. Principalmente fue aislado en bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y con un origen primario. En los últimos años en la literatura, se ha descrito un aumento de su incidencia situándose en muchos estudios como el segundo agente etiológico de bacteriemia en prevalencia[16]. En un estudio multicéntrico español[365], el *S. aureus* fue aislado en el 39,9% de las bacteriemias de pacientes ≥75 años y en el 43,3% de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios. En nuestro estudio, las bacterias *Gram positivas* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados en todos los grupos etarios principalmente en pacientes <65 años y pacientes >84 años, aumentando la prevalencia de las bacterias *Gram negativas* en los pacientes ≥ 65 años y aislándose casi en igual número en el grupo de pacientes de 65-84 años. No se analizó cuáles fueron las especies bacterianas más numerosas por grupos de edad o sexo, no pudiendo aportar este dato. En la literatura se ha descrito un aumento significativo de la incidencia de las infecciones por *Gram negativos* en pacientes >80 años y varones[19,390], convirtiéndose las bacterias *Gram negativas* en los microorganismos más prevalentes en esta población[371].

Las bacterias *Gram negativas* fueron aisladas en un 37,1% de las bacteriemias, situándolas por prevalencia tras las bacterias *Gram positivas*. En el caso del estudio del Hospital Infanta Leonor[358], las bacteriemias por bacterias *Gram negativas* fueron las más numerosas con un 55,5%. Esta diferencia podría explicarse por el importante número de bacteriemias nosocomiales aisladas en nuestro centro, predominando como agentes etiológicos las bacterias *Gram positivas*. Las bacterias *Gram negativas,* fueron aisladas principalmente en las bacteriemias comunitarias. En los últimos años, fruto del cuidado de los dispositivos, el desarrollo de guías clínicas, el empleo adecuado de glucopéptidos, el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos activos frente *Gram positivas*, así como de la emergencia de nuevas resistencias microbianas especialmente entre bacterias *Gram negativas*[156], se ha producido el aumento de la incidencia de bacterias *Gram negativas* que los posiciona nuevamente como los principales agentes etiológicos de bacteriemia[363,369]. Algunos de los estudios que describen el aumento de la incidencia son el realizado en el Hospital Gregorio Marañón[356]. En él

se describió un aumento anual de la incidencia de *Gram negativos* de 0,49/1.000 ingresos, pasando de una incidencia de 63,5 bacteriemia/100.000 habitantes en 1.985 a 141,9/100.000 habitantes en 2.006. Estudios más recientes, han descrito a las bacterias *Gram negativas*, como los microorganismos aislados con mayor frecuencia en las bacteriemias nosocomiales[380]. Respecto al origen, las bacterias *Gram negativas* fueron los microorganismos más prevalentes en las bacteriemias secundarias a infección urinaria aislándose en un 80%, en las bacteriemias secundarias a foco abdominal no quirúrgico aislándose en un 60% y en las bacteriemias secundarias a infección de foco abdominal quirúrgico aislándose en un 44%.

La *E. coli* fue el segundo microorganismo aislado en frecuencia como agente etiológico de bacteriemia en nuestro centro, con una prevalencia del 20,9%. En el caso de las bacteriemias comunitarias, *la E. coli* junto a *Klebsiella spp*. fueron los microorganismos más numerosos, con una prevalencia del 32%. En la literatura estos resultados son muy similares, describiéndose incluso en ocasiones como el agente etiológico más prevalente de las bacteriemias[17,368] , especialmente en las bacteriemias comunitarias[369,383] con prevalencias que oscilan entre 39,4%[370] a 76,4%[369]. En un estudio epidemiológico realizado en el área Canberra[371] entre los años 2.000 y 2.004, se describió una incidencia de bacteriemia por *E. coli* de 28/100.000 habitantes-año. El 68% fueron adquiridos en la comunidad, el 13% asociados a cuidados sanitarios y el 19% de origen nosocomial. *Laupland et al*.[372] describió una incidencia de 30,3/100.000 habitantes-año de bacteriemias por *E. coli* en el área de Calgary (Canadá) durante los años 2.000-2.006. Nuevamente la *E. coli* fue aislada en mayor número entre las bacteriemias comunitarias en un 53%, seguida de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios en un 32% y las bacteriemias nosocomiales en un 15%. En el estudio realizado en el territorio nacional en el Hospital Gregorio Marañón[356], se aislaron 5.888 bacteriemias producidas por *E. coli*, lo que corresponde a una incidencia anual de 5,2/1.000 ingresos. Durante el periodo del estudio, se describió un aumento de la incidencia de 23,5/100.000 habitantes en 1.985 a 79,1/100.000 habitantes en 2.006. Respecto al origen, fue el agente etiológico más numeroso en las bacteriemias secundarias a infección urinaria, bacteriemias secundarias a foco abdominal no quirúrgico y a foco abdominal quirúrgico.

En nuestro estudio, la *P. aeruginosa* fue aislada en 8 bacteriemias y *S. maltophila* sólo en una bacteriemia. No se aisló a *Acinetobacter spp*., como agente etiológico de bacte-

riemia. En cambio, en la literatura en los últimos años, se ha descrito un aumento de la incidencia de *S. maltophila* y *Acinetobacter spp*. como agentes etiológicos, fruto del empleo de tratamientos antibióticos de amplio espectro, debido a su resistencia intrínseca o adquirida a multitud de antimicrobianos[165,118].

Destaca la escasa prevalencia de candidemias en nuestro centro durante el periodo del estudio (1,4%), reportándose prevalencias superiores en otros centros como en el Hospital Infanta Leonor[358]con un 5,3% o en el estudio *EPINE-EPPS* 2017[357] con un 4,94%.

En los servicios médicos los *Gram positivos* fueron los agentes etiológicos en más de la mitad de las bacteriemias aisladas. En cambio, en algunos servicios médicos como el servicio de oncología, los bacilos *Gram negativos* fueron los microorganismos más prevalentes. Las bacterias *Gram positivas* son los principales agentes etiológicos de la neutropenia febril[167]. Sin embargo, en los últimos diez años la etiología de la neutropenia febril ha cambiado drásticamente, resurgiendo como agentes etiológicos los bacilos *Gram negativos*. Este cambio de etiología se ha relacionado con los nuevos tratamientos de quimioterapia y con la discontinuidad del uso de quinolonas como tratamiento profiláctico[373]. Históricamente, la *Pseudomonas aeruginosa* es una de las principales causas de sepsis grave y de muerte en los pacientes neutropénicos. En nuestro estudio, el agente etiológico aislado con mayor frecuencia entre los pacientes oncológicos fue la *E. coli*, seguida de *S. aureus*. No se aisló ninguna bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en el servicio de oncología. En el caso del servicio de hematología, los *Gram positivos,* fueron la etiología más frecuente siendo los *SCN* los agentes etiológicos aislados en mayor número.

En los servicios quirúrgicos, las bacterias *Gram positivas* y *Gram negativas* fueron aisladas casi en la misma proporción como agentes etiológicos de las bacteriemias. Los orígenes de bacteriemia más frecuentes en estos servicios fueron la infección de catéter y la infección urinaria. La *E. coli,* fue el agente etiológico más numeroso seguido de *SCN*, *Enterococcus spp.* y los microorganismos anaerobios. En el caso concreto de las bacteriemias secundarias a infección abdominal quirúrgico, las bacteriemias por *Gram negativos* fueron las más frecuentes, siendo la *E. coli* el agente etiológico más numeroso.

En un artículo reciente acerca de bacteriemias en el paciente quirúrgico[366], los orígenes más frecuentes de bacteriemia fueron la herida quirúrgica y la infección de catéter. Los *SCN* fueron los agentes etiológicos con mayor prevalencia, seguido de *E. coli.* Se describió

una etiología diferente en función del tipo de intervención quirúrgica realizada, de tal forma que, en la cirugía vascular y ortopédica, los *Staphylococcus spp.* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, en cambio en el caso de cirugía gastrointestinal y urogenital, la *E. coli* y el *Enterococcus spp.* fueron aislados en mayor número. En nuestro estudio, las bacterias *Gram positivas* fueron los agentes etiológicos más prevalentes en las especialidades quirúrgicas de cirugía general, cirugía torácica, traumatología, ginecología y neurocirugía, mientras que, en el caso de urología, las bacterias *Gram negativas,* fueron las más frecuentes. La *E. coli,* fue el microorganismo más prevalente en el servicio de urología seguido de *Klebsiella spp.* En el caso de cirugía general, los *SCN* y la *E. coli,* fueron los microorganismos más prevalentes. En el servicio de traumatología, al igual que en el estudio publicado por *Kennedy et al.*[371], el *S. aureus* fue el agente etiológico de bacteriemia con mayor prevalencia.

El 30% de los microorganismos aislados eran multirresistentes, (el 26,5% multirresistente, el 2,5% extensamente resistente y el 1% panresistente). El 33% de los *S. aureus* eran resistentes a la meticilina. En la literatura se ha descrito cifras similares de *S. aureus resistente a la meticilina,* variando su prevalencia del 20-55% de los *S. aureus* en función del área geográfica donde se haya realizado el estudio[374,365, 375], siendo las regiones más cálidas del planeta las que mayor prevalencia de *SARM* tienen frente a las regiones más frías. Generalmente, el *SARM* es un agente etiológico de infecciones nosocomiales o asociadas a cuidados sanitarios, sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento de su incidencia como agente etiológico de infecciones comunitarias[17,370]. En nuestro estudio, el 67% de los *SARM* fueron aislados en bacteriemias nosocomiales, el 17,6% en bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y el 5,7% en bacteriemias comunitarias.

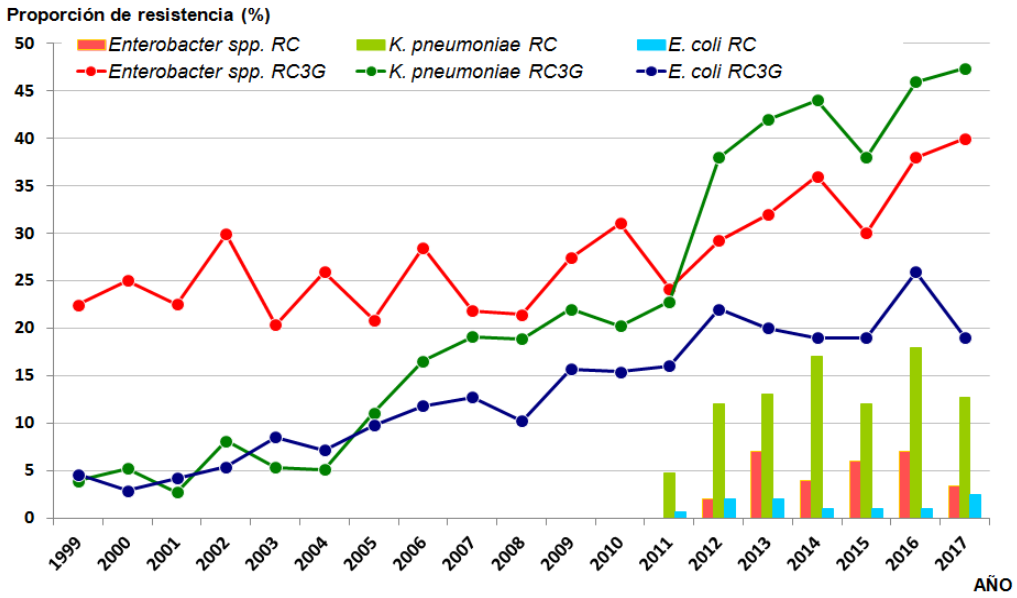


Figura 25. Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y carbapenemes en infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

**RC: Resistencia a carbapenemes. RC3G: Resistencia a cefalosporinas de tercera generación.
Fuente: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), 1999-2017[357].

El 54% de los *Streptococcus spp.* aislados eran resistentes a la ampicilina y el 18% de los *Enterococcus spp.* presentaban resistencia a la vancomicina, un número mucho menor a los resultados descritos en otros estudios[376], donde el 45,1% de los *Enterococcus spp*. eran resistentes a la vancomicina.

En las últimas dos décadas, se ha producido la emergencia y diseminación de enterobacterias productoras de BLEE[377], ver figura 25. Es importante tener en cuenta que existe una gran variabilidad geográfica con respecto a su prevalencia, describiéndose en áreas del sur de Europa prevalencias superiores a la del norte de Europa[377]. En nuestro estudio, se aisló un 10% de enterobacterias productoras de BLEE, la mayoría entre las bacteriemias nosocomiales. Otros estudios realizados en el territorio nacional, han descrito una prevalencia muy similar del 9%[364]. El 23% de la *E. coli*, eran bacterias productoras de BLEE y el 31% de las *K. pneumoniae* eran bacterias productoras BLEE. En un estudio italiano[377], la prevalencia descrita es mucho mayor a la de nuestro estudio, siendo el 80% de las *E. coli* bacterias productoras de BLEE.

Las bacterias productoras de carbapenemasas se aislaron en el 2% de las bacteriemias, en su mayoría entre las bacteriemias nosocomiales, no aislándose ninguna bacteria productora de carbapenemasas entre las bacteriemias comunitarias. Todas ellas fueron OXA-48. El 5% de *E. coli*, el 14% de *K. pneumoniae* y el 25% de *P. aeruginosa* eran productoras de carbapenemas. En el estudio EPINE[357], el 2% de la *E. coli*, el 15% de la *Klebsiella pneumoniae* y el 34% de las *P. aeruginosa* eran productoras de carbapenemasas, ver figura 25 y 26.

Se realizó un modelo matemático explicativo de regresión logística, con el objetivo de identificar cuáles eran los factores de riesgo de bacteriemia por microorganismos multirresistentes. Se obtuvieron como variables significativas: haber recibido antibioterapia los 30 días previos, la hipoalbuminemia, ser portador de SV, canalizar un CVC durante su ingreso y ser mayor de 65 años.

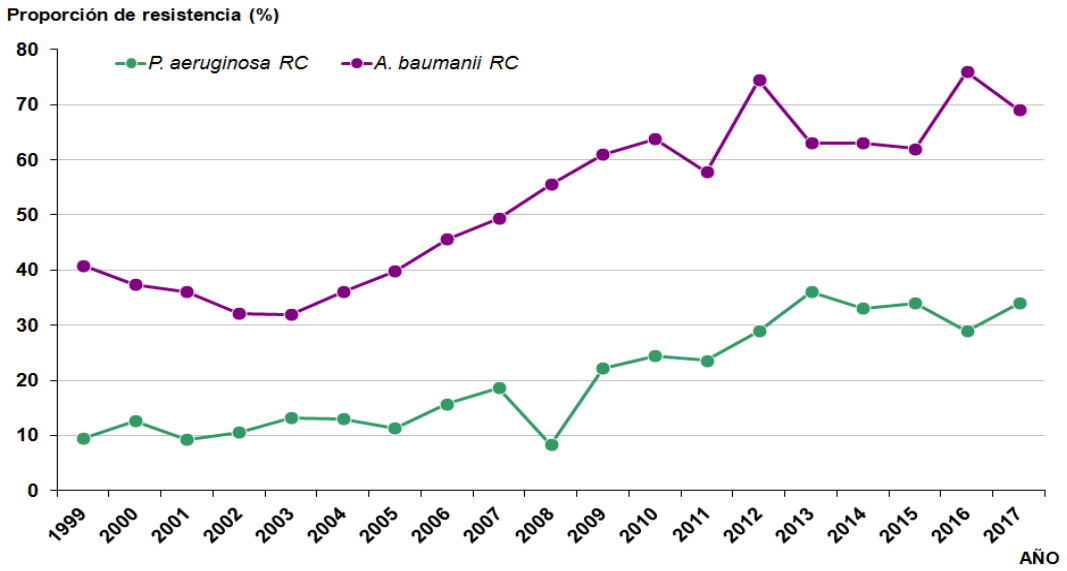


Figura 26. Bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenemes en infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

**RC: Resistencia a carbapenemes.
Fuente: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), 1999-2017[357].

La exposición a antibióticos se trata de un factor de riesgo modificable. En la actualidad se estima que entre el 40-80% de los antimicrobianos son empleados de forma inadecuada en centros de cuidados intermedios o residencias[378], ver figura 27.

Otros estudios han descrito como factores de riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, una estancia hospitalaria prolongada, la adquisición de la infección en un centro sanitario[364], la incontinencia urinaria o fecal, así como la presencia de ciertas comorbilidades[377] como es el caso de las enfermedades onco-hematológicas[373] o trasplante de órganos sólidos[393].

Los pacientes ancianos poseen un mayor riesgo de enfermedades infecciosas[91,92,93], lo cual se ha relacionado con la inmunosenescencia, las alteraciones anatómicas y fisiológicas relacionadas con el envejecimiento, la malnutrición, el deterioro cognitivo, el grado de dependencia, las comorbilidades, la presencia de dispositivos y el elevado número de pacientes institucionalizados en esta población[97,98,99,87,100]. Muchos de estos factores también son factores de riesgo para infecciones por bacterias multirresistentes. Por ello, se han realizado algunos estudios que han intentado demostrar que la edad avanzada es un factor de riesgo de infección por microorganismos multirresistentes[372]. En nuestro estudio se obtuvo un porcentaje significativamente mayor de microorganismos multirresistentes en pacientes ≥ 65 años, describiéndose un riesgo 2 veces mayor de bacteriemia por microorganismo multirresistente en pacientes ≥ 65 años que en los pacientes < 65 años.

Respuesta inflamatoria y escalas pronósticas

El 86% de los pacientes con bacteriemia, presentaron una respuesta inflamatoria tipo sepsis y el 14% tipo shock séptico. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, existiendo una proporción similar de pacientes con sepsis y shock séptico en todos los grupos etarios. Los signos o síntomas de infección en la población anciana son muy heterogéneos y van desde una caída, descompensación de una enfermedad o bien presentar fiebre y escalofríos o hipotermia. La fiebre se encuentra ausente en más del 30% de las personas ancianas[379]. Esta heterogeneidad clínica hace que se retrase el diagnóstico y con esto, el inicio del tratamiento empírico obteniéndose peores resultados[361]. *Hyernard et al*[361]., publicaron un estudio sobre la presentación clínica de las bacteriemias en el paciente anciano. Para ello, dividió en función de los signos y síntomas en una clínica típica y atípica. Se consideró como típica, aquella bacteriemia que se manifestó con hipotensión, fiebre, escalofríos o hipotermia. El resto de los signos como delirium o caída, fue considerado como atípica. El

78,8% de los pacientes presentaron signos típicos de bacteriemia. Por otro lado, el 35,1% de los pacientes presentaron un fracaso orgánico o un shock séptico.

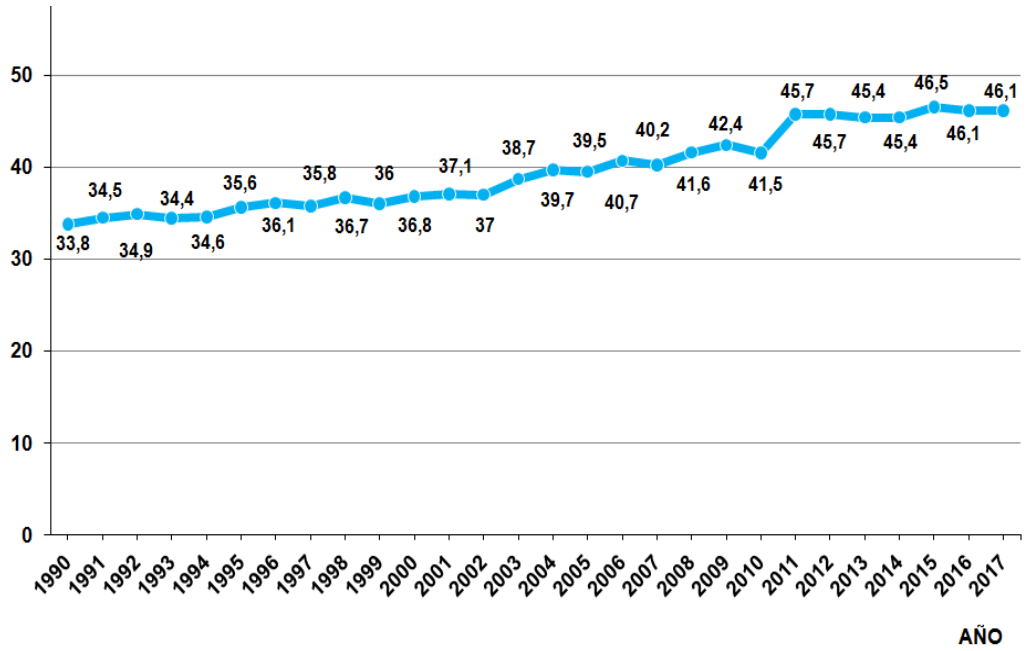


Figura 27. Prevalencia de uso de antimicrobianos.
Fuente: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), 1999-2017[357].

La información pronóstica es muy importante tanto para los pacientes y familiares como para los profesionales de salud con el fin de tomar una decisión clínica y terapéutica adecuada. En el caso de la población anciana, la esperanza de vida puede influir directamente en el manejo del paciente, siendo aún más importante esta información. Existe un gran número de escalas pronósticas, las cuales son empleadas en su mayoría dentro de las unidades de cuidados intensivos, existiendo muy pocas herramientas pronósticas válidas para su empleo fuera de estas unidades[290]. En nuestro estudio, se empleó la escala pronóstica APACHE II, el índice de bacteriemia de Pitt y la escala qSOFA, tanto para pacientes con ingreso en UCI como para aquellos pacientes que no ingresaron en esta unidad.

En 2.016, en el último consenso internacional de "*Sepsis-3*" se publicó la escala qSOFA[262]. Desde entonces, se han realizado multitud de estudios con el fin de valorar su sensibilidad y especificidad para la identificación de la sepsis. Se han descrito importantes variaciones tanto en la sensibilidad como en la especificidad en función de las fuentes de

infección o del momento en el que se realizó la valoración. En 2.018 se realizó un metaanálisis de 23 estudios[380], obteniéndose una sensibilidad del 51% y una especificidad del 83% en el diagnóstico de sepsis. Se considera disfunción orgánica si los valores obtenidos son 1 ó 2 y fracaso multiorgánico si la puntuación es de 3 ó 4. Además, esta aporta un valor pronóstico de tal forma, que una puntuación de qSOFA≥ 2 supone un aumento de la mortalidad del 10% frente al resto de pacientes sépticos y del 25% en el caso de una puntuación qSOFA=3[276,381]. *Papadimitriou-Olivgeris et al.* [365], publicaron un trabajo que validaba la utilidad de la escala qSOFA en bacteriemia. En nuestro estudio, el 63% de las bacteriemias tuvieron una puntuación ≥2 en la escala qSOFA, entre las que hubo un porcentaje significativamente mayor de pacientes >84 años. El 92% de los pacientes fallecidos tenían una puntuación ≥2 en la escala qSOFA.

La media obtenida en la escala APACHE II fue de 16,9. Hubo una diferencia de 9 puntos entre la media obtenida en los pacientes fallecidos y los pacientes no fallecidos. Respecto a la edad, se observó una diferencia de media de 7,5 puntos entre los pacientes >84 años y los pacientes <65 años. La escala APACHE II, ha sido empleada en pocas ocasiones fuera de las unidades de cuidados intensivos. Algunos de los trabajos en los que se empleó la escala APACHE II fuera de estas unidades, es el estudio realizado por *Rubin et al*[382].en el cual se demostró una relación entre la escala pronóstica APACHE II y la supervivencia a los 30 días en pacientes con shunt portosistémico transyugular intrahepático. *El-Sahawy et al.*[383]encontró una relación entre la escala APACHE II y la mortalidad presentada por 222 pacientes con necrosis tubular aguda. *Goel et al.*[384] más recientemente, demostraron la relación entre APACHE II y la mortalidad presentada en los pacientes con EPOC. La diferencia de medias obtenida entre los pacientes >84 años y los pacientes <65 años, podría explicarse por la inclusión de las variables edad y enfermedades crónicas en dicha escala. Sin embargo, se ha demostrado que ciertas variables de la escala APACHE II, como son la edad, algunas de las enfermedades crónicas, la leucocitosis o la concentración de potasio en sangre, no son factores de riesgo de mortalidad para las bacteriemias[290]. Por este motivo se han buscado nuevas escalas pronósticas alternativas en las bacteriemias a la escala APACHE II.

El índice de bacteriemia de Pitt es una escala pronóstica fácil y sencilla de aplicar. Posee una mayor especificidad y sensibilidad que la escala APACHE II para bacteriemia[290], ya que todas las variables incluidas en esta, son factores de riesgo significativos para mortalidad. *Rhee et al.*[290], compararon la capacidad predictiva de mortalidad de la escala APACHE II, el índice de Pitt y el índice de comorbilidad de Charlson. Se observó una sensibilidad y una especificidad similar en las tres escalas pronósticas para valores de 21 puntos en la escala APACHE II, ≥4 en el índice de Pitt y ≥5 en el índice de Charlson. En nuestro estudio se dividió a los pacientes en dos grupos, aquellos con una puntuación ≤5 o bien con una puntuación >5 puntos en el índice de bacteriemia de Pitt. El 89,5% de las bacteriemias tuvieron una puntuación ≤5 en el índice de bacteriemia de Pitt. Fallecieron el 54,5% de las bacteriemias con puntuación >5. La puntuación >5 en el índice de Pitt, alcanzó la significación estadística en el modelo predictivo matemático de regresión logística para mortalidad. De la misma manera que en el resto de las escalas pronósticas utilizadas, hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes >84 años con una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt. En la investigación realizada por *Pop-Vicas et al.*[378], los pacientes >65 años presentaron un mayor número de sepsis grave así como una mayor puntuación en el índice de bacteriemia de Pitt.

Biomarcadores

Los hemocultivos son el método diagnóstico de referencia para bacteriemia. El tiempo mínimo para obtener resultados es de 24 horas, lo cual retrasa su diagnóstico y tratamiento. Con el fin de agilizar el diagnóstico se han desarrollado nuevas técnicas moleculares. Estas técnicas son caras, consumen tiempo y requiere de equipamientos especiales, lo cual limita su aplicación en el laboratorio de manera rutinaria[359]. Por este motivo se ha propuesto una serie de biomarcadores para el diagnóstico precoz de sepsis[385]. Entre todos los biomarcadores destaca la procalcitonina (PCT), con una elevada sensibilidad y especificidad para predecir infección bacteriana, orientar hacia el patógeno causante de la infección[359,386], valorar la evolución clínica[385], monitorizar la respuesta al tratamiento[312] y diagnosticar una posible bacteriemia subyacente[387]. En un estudio realizado en pacientes atendidos en urgencias con sospecha de bacteriemia[388], se obtuvieron el 1% de hemocultivos positivos si la PCT

<0,5 ng/ml, el 8% de hemocultivos positivos si la PCT era de 0,5-2 ng/ml, el 20% de hemocultivos positivos si >2 ng/ml y el 46% de hemocultivos positivos si la PCT era >10 ng/ml. Un aspecto muy interesante es que su valor pronóstico se mantiene en los ancianos[389], así como en los enfermos onco-hematológicos y neutropénicos, pacientes con insuficiencia renal, cirrosis, o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas[385].

En nuestro estudio, fue solicitada la PCT en el 27% de las bacteriemias. Esto se debe a que en el 2.017 cuando se realizó el estudio, sólo algunos facultativos tenían acceso a su petición, como era el caso de los intensivistas o especialistas en enfermedades infecciosas. Debido a su escaso número, no se analizó su valor para predecir la mortalidad. Sin embargo, se analizó sus valores en función de la etiología, observándose para las bacteriemias producidas por microorganismos *Gram negativos* y hongos valores significativamente mayores que en el caso de las bacteriemias por microorganismos *Gram positivos* o con una etiología polimicrobiana. En un estudio reciente realizado en un hospital terciario de China[359], la mediana obtenida de la PCT para bacterias *Gram negativas* fue también significativamente mayor a la obtenida para bacterias *Gram positivas* (1,16 ng/ml vs 0,51 ng/ml). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de bacterias *Gram negativas* o *Gram positivas* y la infección fúngica, a diferencia de nuestro estudio. Otros estudios no demuestran esta afirmación[390], lo que indica que, para distinguir a los diferentes patógenos no es únicamente suficiente con la PCT. Se analizó además sus valores en función de las resistencias presentadas por los microorganismos, no obteniéndose diferencias significativas. Los resultados en la literatura al respecto son contradictorios, describiéndose en algunos artículos[391]valores mayores de PCT en las bacteriemias producidas por microorganismos multirresistentes; en cambio en otros, no se halla diferencia significativa entre los valores de PCT para microorganismos multirresistentes y no multirresistentes[359]. Por ello, es preciso un mayor número de estudios para resolver esta hipótesis. Respecto al origen de la infección, las bacteriemias secundarias a infección respiratoria, foco abdominal quirúrgico e infección urinaria tuvieron niveles de PCT mayores. Un estudio reciente[359] obtuvo los mismos resultados.

La PCR, ha sido el biomarcador de referencia hasta que se demostró la mayor capacidad diagnóstica y pronóstica de la PCT. La PCR, se recomienda cuando esta última no está disponible. En algunos estudios incluso como el de *Loonen et al*.[392], se le confiere ninguna

capacidad para predecir bacteriemia a la PCR. En nuestro estudio se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas presentadas en los pacientes fallecidos y los pacientes no fallecidos, en cambio, no se demostró su utilidad para la identificación de los agentes etiológicos de bacteriemia, o de la resistencia presentada.

El lactato es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. En nuestro análisis se demostró su capacidad pronóstica, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de los pacientes fallecidos y los no fallecidos. Existen pocos estudios que hayan evaluado su valor como marcador pronóstico en bacteriemia. Sin embargo, los pocos trabajos existentes coinciden en una capacidad significativamente inferior a la PCT, pero también superior a la de la PCR[393]. Posiblemente se deba a un mayor número de pacientes que tienen hipoperfusión e hipotensión, cuando existe bacteriemia frente a los que no la presentan. *Julián-Jiménez et al.*[393] en su estudio realizado en el servicio de urgencias confirmó esta relación entre bacteriemia, lactacidemia e hipotensión.

La desnutrición es considerada en la actualidad como la principal causa de disfunción del sistema inmune a nivel mundial[102]. Se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas[106,107,108,378], así como de progresar a estadios severos como sepsis o SIRS. En el estudio publicado por *Khanna et al.*[394], se describió un riesgo de infección en los 30 días del postoperatorio 9 veces mayor en pacientes con hipoalbuminemia frente aquellos sin hipoalbuminemia. Aunque, debido a su vida media larga y la probabilidad de verse modificado su valor por estadios inflamatorios, como la sepsis, no existe un consenso sobre su validez como parámetro nutricional en pacientes con enfermedades infecciosas. En nuestro estudio, se observó un porcentaje significativamente mayor de hipoalbuminemia entre las bacteriemias con shock séptico, por lo que probablemente el valor de la albúmina se encuentre influido por el proceso inflamatorio de sepsis. También se ha descrito una relación entre hipoalbuminemia y complicaciones, ingresos prolongados y mayor mortalidad intrahospitalaria. En nuestro estudio, el 77% de las bacteriemias con registro de albúmina tenía una puntuación ≥2 en la escala qSOFA e hipoalbuminemia, y el 16% de las bacteriemias con registro de albúmina tenía una puntuación >5 en el índice de Pitt e hipoalbuminemia. En la escala pronóstica APACHE II, hubo una diferencia de 2,6 puntos entre los pacientes con hipoalbuminemia y valores normales de albúmina. Sin embargo, establecer la relación entre desnutrición y mortalidad puede ser difícil debido al elevado número de factores que pueden influir

en la mortalidad. La misma entidad infecciosa, puede influir en la desnutrición y ser la causa de muerte en el paciente.

Tratamiento

Casi un tercio de las bacteriemias recibieron un tratamiento empírico y dirigido inadecuado. Una cifra alarmante por sus graves consecuencias, como es un coste sanitario elevado, una estancia hospitalaria prolongada y una elevada mortalidad[395]. Esta cifra es similar a la publicada en otros estudios[370,396].

La enfermedad de Alzheimer, la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, las bacterias *Gram positivas* y la bacteriemia primaria o secundaria a infección de catéter se asociaron a un mayor riesgo de tratamiento empírico inadecuado. Pese a que se observó un mayor porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados entre los pacientes >84 años y un grado de dependencia severo en el índice de Katz, ambos factores no alcanzaron la significación estadística en el modelo matemático explicativo realizado. *Lee et al.*[370], analizaron la adecuación del tratamiento antibiótico en pacientes ≥65 años y <65 años. Entre los pacientes ≥65 años, hubo un mayor porcentaje de tratamientos inadecuados. El mayor número de tratamientos inadecuados entre la población anciana podría explicarse por la heterogeneidad en su presentación clínica que llevaría a un retraso en el diagnóstico de la bacteriemia, demorando el inicio del tratamiento empírico. Por otro lado, los pacientes ancianos se ven sometidos a una elevada presión antibiótica debido a su susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, lo cual podría ocasionar la selección de microorganismos multirresistentes[87], que junto a la diversidad en la etiología de los síndromes infecciosos en el paciente geriátrico, dificultaría la elección de un tratamiento empírico adecuado por parte de los clínicos. El resto de los factores relacionados con el tratamiento empírico inadecuado como son la enfermedad de Alzheimer y un grado de dependencia severo en el índice de Katz, se encuentran íntimamente relacionados con la edad avanzada. Respecto al lugar de adquisición, existen dos artículos realizados a nivel del territorio nacional que describen un mayor número de tratamientos empíricos inadecuados en las bacteriemias nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios[36,364], lo cual podría explicarse por la similitud de la etiología de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios. Las bacteriemias primarias y secundarias a infección de ca-

téter fueron al igual que en otros trabajos[397] las bacteriemias con mayor porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados, lo cual se relaciona con las diferencias obtenidas en función de la etiología, con un mayor número de tratamientos inadecuados entre las bacteriemias producidas por microorganismos *Gram positivos*. En concreto, los *Enterococcus spp*. y la *Pseudomonas spp*., fueron los microorganismos con mayor número de tratamientos inadecuados, seguido de *SCN* y *S. aureus*, todos ellos agentes etiológicos de bacteriemia nosocomial y de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios. En un estudio multicéntrico americano[368], el *S. aureus* fue el microorganismo con mayor número de tratamientos inadecuados. Se ha descrito como un factor determinante de tratamiento inadecuado a los microorganismos multirresistentes[390,398], describiéndose porcentajes de tratamiento empírico inadecuado de 63%[378] o 69,1%[367] en bacteriemias nosocomiales por microorganismos multirresistentes. En nuestro estudio, no hubo un mayor porcentaje de tratamientos empíricos inadecuados entre las bacteriemias producidas por microorganismos multirresistentes.

En cuanto al tratamiento dirigido, hubo un porcentaje significativamente superior de tratamientos inadecuados entre los pacientes diagnosticados de Alzheimer, bacteriemias con un índice de Pitt >5, una puntuación ≥2 en la escala qSOFA, una mayor puntuación en la escala APACHE, o una respuesta inflamatoria tipo shock séptico. En la literatura no se describe a la enfermedad de Alzheimer, como factor relacionado con el tratamiento dirigido inadecuado. Sin embargo, esto puede explicarse a que la mayoría de los pacientes diagnosticados de Alzheimer, suelen ser pacientes frágiles, con un grado de dependencia severo, encamados, portadores de dispositivos, con un importante historial de hospitalizaciones y sometidos a una elevada presión antibiótica. Todos estos factores obligan al clínico a iniciar tratamiento empírico de amplio espectro, que se mantendrá en muchos de los casos, por una evolución atípica del cuadro infeccioso. Lo mismo sucede en el caso el shock séptico, no desescalándose el tratamiento antibiótico en muchos casos por temor del facultativo a una mala evolución clínica. Las bacteriemias secundarias a foco abdominal no quirúrgico, foco abdominal quirúrgico e infección respiratoria son los orígenes de bacteriemia con mayor número de tratamientos inadecuados, lo cual se encuentra estrechamente relacionado con la gravedad de la presentación clínica, así como, por la inexistencia de guías de tratamiento antimicrobiana para las infecciones abdominales. Existió un mayor número de tratamientos dirigidos inadecuados en las bacteriemias producidas por *Gram negativos*.

Mortalidad

Se recogió la mortalidad a las 48 horas, a los 30 días y a los 90 días de la extracción del hemocultivo. El 19% de los pacientes fallecieron en las primeras 48 horas, el 47% entre las 48 horas y los 30 días y el 35% entre los 30 y 90 días. La tasa de mortalidad a las 48 horas fue del 4%, a los 30 días del 14% y a los 90 días del 21%. Si comparamos nuestra tasa de mortalidad a los 30 días con la de otros estudios como el publicado por *Rodríguez*[358] *o Papadimitriou-Olivgeris et al.*[365] las tasas son muy similares. Sin embargo, otros estudios realizados a nivel del territorio nacional publicaron tasas de mortalidad a los 30 días mayores, como es el caso del trabajo realizado por *Rodríguez-Baño et al.*[36] con una tasa de mortalidad del 22,8%, o el estudio de *Hernández et al*.[399] con una tasa del 24,5%. Como diferencias destacables entre ambos estudios y el nuestro, se encuntran el mayor número de bacteriemias nosocomiales incluidas en la serie andaluza[36] y el mayor número de pacientes oncológicos incluidos en el estudio realizado por *Hernández et al*.[399]. *Hyernard et al.* [361], en su trabajo sobre la presentación clínica de la bacteriemia en los pacientes ancianos (≥75 años), recogieron la mortalidad en tres periodos de tiempo: desde el diagnóstico a los 7 días, desde los 7 a los 30 días y de los 30 a los 90 días. Se obtuvo una tasa de mortalidad a los 7 días de 7,9%, a los 30 días del 22,0% y a los 90 días del 40%, mayores a las obtenidas en nuestra serie, debido probablemente a la edad de la cohorte de los pacientes incluidos en este estudio. La mortalidad a los 7 días se atribuyó en la mayoría de los casos a la bacteriemia, a los 30 días la mitad de los pacientes fallecieron por una nueva infección, y a los 90 días la mitad de los pacientes fallecidos sufrieron un empeoramiento de su enfermedad de base que los llevó a la muerte. En nuestro caso, no se recogió el motivo de fallecimiento siendo probablemente menor la tasa de mortalidad por bacteriemia en nuestro centro a la obtenida en nuestro trabajo.

Uno de los objetivos de nuestro estudio, fue analizar los factores que influyen en el pronóstico de las bacteriemias de forma global. Para ello se realizó un análisis univariado de los factores intrínsecos y extrínsecos del paciente, del lugar de adquisición, origen de las bacteriemias, características microbiológicas y clínicas, encontrándose una relación significativa en el caso de la edad, ciertas comorbilidades, algunos factores extrínsecos, origen de la infección, la etiología, la respuesta inflamatoria, así como en las escalas pronósticas.

La mayoría de los pacientes fallecidos eran pacientes >84 años. Fallecieron el 19% de los pacientes < 65 años, el 17% de los pacientes de 65-84 años y el 32,5% de los pacientes >84 años. *Lee et al.*[370], en su trabajo sobre bacteriemias comunitarias, describieron una mortalidad en los pacientes ≥65 años del 75,3%, mayor a la reportada en nuestro estudio. En cambio, *Hyernard C., et al.*[361] describieron una mortalidad en pacientes ≥75 años del 45%, muy similar a la obtenida en nuestro estudio. La mortalidad de los pacientes de edad avanzada es el resultado de la combinación de múltiples factores siendo por ello necesario el empleo de escalas multidimensionales, que valoren la situación basal, la esfera cognitiva, las comorbilidades, el estado nutricional y otros parámetros sociales para valorar su pronóstico. Se ha desarrollado algunos índices multidimensionales como el publicado por *Al-Hassan et al.*[409], pudiendo ser una herramienta útil para futuros estudios epidemiológicos.

La presencia de ciertas comorbilidades se ha relacionado con una mayor mortalidad en las enfermedades infecciosas. En nuestro estudio, los pacientes con enfermedades onco-hematológicas y DM presentaron una elevada mortalidad[381]. La relación entre cáncer y mortalidad en pacientes con bacteriemia, se ha demostrado en multitud de estudios[381,400]. En el caso de la DM, los resultados son contradictorios. Así en un estudio reciente que evalúa el impacto de la diabetes en los pacientes con bacteriemia[401], los autores concluyeron que la DM, incrementó el riesgo de sufrir una bacteriemia en 4,4 veces, y además se asoció con una mayor frecuencia de infecciones de origen desconocido, así como, de complicaciones sépticas que los pacientes no diabéticos, pero no se observó mayor mortalidad en los pacientes con DM. En otro estudio sobre bacteriemias causadas por enterobacterias, tampoco se describió un peor pronóstico para los pacientes diabéticos[402]. Clásicamente los pacientes con enfermedad renal terminal que tenían una bacteriemia, presentaban un elevado índice de mortalidad, sin embargo, debido a la mejoría de las técnicas y cuidados en hemodiálisis, el índice de mortalidad de estos pacientes ha disminuido, considerándose la enfermedad renal en la actualidad, entre las comorbilidades con mejor pronóstico[403]. Se ha descrito una mayor mortalidad en las bacteriemias por *Gram negativos* en pacientes con cirrosis hepática[400]. En nuestro estudio, debido a la escasa muestra de pacientes con cirrosis hepática, no se halló la significación estadística. Otros factores intrínsecos que se han relacionado con la mortalidad en las bacteriemias son: los grandes quemados, ACVA extensos, traumatismos craneoencefálicos, anemia aplásica y otros defectos de la inmunidad humoral tales como mieloma múltiple

o leucemia linfática. Entre los factores extrínsecos se observó un mayor número de fallecidos entre aquellos que recibieron radioterapia en el último mes, o se encontraban en tratamiento con algún inmunosupresor incluido el tratamiento esteroideo.

Respecto a la presentación clínica, el 75% de los pacientes fallecidos presentaban sepsis con hipotensión o shock séptico. Se ha descrito en la literatura, una mortalidad del 16% en el caso de la disfunción de un órgano y del 37% en el caso de la disfunción de dos o más órganos[397]. En otro artículo, se describió una mortalidad mayor del 10%, en el caso de presentar 2 signos de sepsis, mayor de 30% en el caso de sepsis e hipotensión y mayor 40% en el caso de shock séptico[404].

Las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y nosocomiales presentaron una mortalidad significativamente superior que las bacteriemias comunitarias. En la literatura, se ha descrito una mayor mortalidad de las bacteriemias nosocomiales frente a las comunitarias[403, 364,405]. *Stevens et al.*[406] describieron un riesgo de 2,6 mayor de fallecer por bacteriemia nosocomial frente al resto. Del mismo modo, *Kollef et al.* [368] describieron un riesgo 3 veces mayor de fallecer por una bacteriemia nosocomial, que por una bacteriemia comunitaria. Entre los factores que lo justifican destaca, el mayor número de la microorganismos multirresistentes como agentes etiológicos de bacteriemia nosocomial, la mayor gravedad de la enfermedad de base o la respuesta inflamatoria desencadenada.

Con relación al origen, las bacteriemias secundarias a infección respiratoria fueron las que presentaron mayor mortalidad. En la literatura, se han descrito resultados similares, describiéndose una mayor mortalidad en el caso de las bacteriemias secundarias a infección respiratoria que en las bacteriemias primarias u otras bacteriemias secundarias[96,377,400]. Algunos de los factores que lo justifican, son la dificultad para controlar la fuente la infección, así como la mala penetración de ciertos antibióticos en el tejido pulmonar. Se ha descrito como un factor protector de mortalidad, el haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico[403]. En nuestro estudio, sólo el 8% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente fallecieron, lo cual se puede relacionar con el origen de las bacteriemias en el paciente quirúrgico, ya que las bacteriemias secundarias a foco quirúrgico abdominal y las bacteriemias secundarias a infección urinaria, fueron aisladas con mayor frecuencia en el paciente quirúrgico y presentaron una menor mortalidad.

Las bacteriemias con etiología polimicrobiana y candidemias fueron las que presentaron mayor mortalidad, con una tasa de mortalidad del 26% y 33% respectivamente, mientras que, las bacteriemias por microorganismos *Gram negativos* fueron las que presentaron menor mortalidad, con una tasa del 17%. Si comparamos nuestros resultados con la de otros estudios, se observan resultados similares, siendo la etiología polimicrobiana de las bacteriemias[403], la que presentó mayor mortalidad [358]. En el caso de las bacteriemias por *Gram negativos,* se han descrito tasas de mortalidad a los 28 días de 9[407]-12%[400], incluso menores a la descrita en nuestro trabajo. En el análisis por microorganismos, se asociaron con una mayor mortalidad, las bacteriemias causadas por *P. aeruginosa, S. aureus y K. pneumoniae. Kollef et al.*[368] describieron una mortalidad para *P. aeruginosa* 3 veces mayor que el resto de las etiologías de bacteriemia. Otros estudios han descrito al *E. faecium,* como el microorganismo con mayor mortalidad[358]. Los *SCN* junto con la *E. coli* fueron los microorganismos que menor mortalidad presentaron.

Las bacteriemias producidas por microorganismos multirresistentes presentan una importante mortalidad[408]. En nuestro estudio, debido a la escasa muestra de microorganismos multirresistentes no se pudo demostrar esta asociación. Sin embargo, existen múltiples trabajos que describen esta relación, como son el realizado por *Aloush et al.*[409], sobre bacteriemias producidas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, *Sunenshine et al.*[410] en infecciones por *Acinetobacter spp.*, o *Maragakis et al.*[411], sobre bacteriemias producidas de *Enterobacter spp*[411]. *Stryjewski et al.*[397] observaron un riesgo de mortalidad 1,85 veces mayor en aquellos pacientes con bacteriemia por microorganismos productores BLEE frente a las bacteriemias por microorganismo no productores de BLEE. *Brady et al.*[376], en su estudio de bacteriemias por *E. coli,* describieron una mortalidad 0,8 veces mayor para las cepas resistentes a fluoroquinolonas frente al resto de cepas susceptibles. *Viale et al.*[377], describieron una mayor mortalidad para las bacteriemias producidas por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas. En el caso de *S. aureus resistente a la meticilina* se ha descrito una mortalidad superior a la presentada por cepas sensibles a la meticilina[376,412]. Para *S. pneumoniae* no sensible a la penicilina se ha descrito resultados similares[376]. El aumento de la mortalidad en el caso de los microorganismos multirresistentes se ha relacionado, con el retraso en el diagnóstico, un mayor número de tratamientos inadecuados[411], la escasa actividad de las actuales opciones terapéuticas y efectos adversos. Así, por ejemplo, el uso de

colistina en el caso de infecciones por *Pseudomonas spp. o Acinetobacter spp.*, aumenta el riesgo de fracaso renal. El tratamiento con linezolid para *Staphylococcus spp*. o *Enterococcus spp. resistentes a la vancomicina*, aumenta el riesgo de anemia, trombocitopenia y síndrome serotoninérgico, entre otros efectos adversos. Además, algunas de las opciones terapéuticas empleadas para el tratamiento de microorganismos resistentes son menos efectivas como, por ejemplo, la vancomicina, la cual presenta una menor actividad bactericida contra *S. aureus* que las penicilinas anti-estafilócocicas. Por otra parte, se ha intentado relacionar los genes de resistencia antimicrobiana con una mayor virulencia, sin embargo, esta hipótesis no ha sido demostrada hasta el momento en los estudios realizados en *SARM*, en *Enterococcus resistentes a la vancomicina* o en el caso de bacilos *Gram negativos* resistentes[411].

Se ha descrito una mortalidad hasta 5 veces mayor en pacientes que recibieron un tratamiento empírico inadecuado[397, 403413, 400,414, 415]. En nuestro estudio no se observó esta relación probablemente debido a la baja mortalidad obtenida o el escaso número de tratamientos empíricos inadecuados, siendo la muestra insuficiente para demostrar esta relación. Otra razón puede ser, la fuerte relación entre mortalidad y otros factores de riesgo, ocultando la relación entre tratamiento inadecuado y mortalidad. En un metaanálisis donde se analizaron 57 estudios publicados en 60 artículos, se analizó el impacto clínico y económico del tratamiento empírico inadecuado y en pacientes hospitalizados con infecciones por *Gram negativos*[398], observándose una mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria y en UCI, en caso de recibir un tratamiento inadecuado. La integración de técnicas rápidas de laboratorio con los programas de PROA, reducen el tiempo de tratamiento inadecuado y con ello la mortalidad, la estancia hospitalaria, estancia en UCI, mejorando por tanto, los resultados[367].

En cuanto a los factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad, al igual que otros autores[365,358] , hemos encontrado que el ingreso en un servicio médico, la respuesta inflamatoria tipo sepsis con hipotensión y shock séptico, la bacteriemia complicada y una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt, son los principales factores pronósticos. En nuestro estudio, la edad ≥ 65 años, la mayor gravedad de la enfermedad de base o del número de comorbilidad reflejado en el índice de comorbilidad de Charlson, el lugar de adquisición y el origen de la infección, la etiología y el tratamiento empírico inadecuado observadas en otras series[364,365,376,403,420] como factores asociados mortalidad, no resultaron estadísticamente significativas.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio ha sido su realización en un único centro teniendo, por tanto, menor validez externa que los estudios multicéntricos. Además, existen diferencias en las características de la población atendida de unos centros sanitarios a otros, lo que puede influir en los resultados. Por ese motivo, es probable que los factores de riesgo identificados en una institución tengan un peso distinto en otras instituciones. Por otro lado, en nuestro trabajo sólo se incluyó a pacientes adultos, por lo que los resultados no pueden ser extrapolables a la población pediátrica.

Se trata de un estudio retrospectivo, pudiendo haberse cometido algún sesgo de información, bien por parte del clínico con un diagnóstico incorrecto de bacteriemia o bien en la recogida de las variables, ya que para ello se empleó la historia clínica. Además, algunas variables incluidas en otras series como la PCT, la prealbúmina, el IMC, o el IRN, no fueron incluidas en el análisis de factores de riesgo por su escaso número, pese a que se encontraban incluidas inicialmente en el protocolo del estudio, no cumpliéndose de esta manera, algunos de los objetivos de nuestro trabajo. Por otro lado, en las bacteriemias secundarias a infección de catéter no se recogió si se era de un catéter venoso central o periférico y tampoco los días desde su canalización, lo cual nos podía haber aportado una información interesante acerca del cuidado y mantenimiento de los accesos venosos en nuestro centro.

Otro aspecto que reseñar fue el corto periodo de tiempo del estudio, lo que limita la obtención de información útil sobre la tendencia de bacteriemias en nuestro centro. Además, el aumentar el tamaño muestral nos hubiera permitido quizás encontrar diferencias significativas en determinadas comorbilidades, situaciones clínicas o focos de infección, que no se ha podido obtener por ser demasiado pequeña la muestra.

Por otro lado, no se recogieron los signos y síntomas de sepsis o shock séptico, por lo que la valoración de la respuesta sistémica inflamatoria en comparación con otros estudios ha sido incompleta.

Con respecto al tratamiento, registramos el inicio de un tratamiento inapropiado en función de si el tratamiento antibiótico empírico se adecuaba o no, al aislamiento microbiológico y su correspondiente antibiograma. Pero no hay que olvidar que en el tratamiento óptimo de un paciente con sepsis influyen otros factores como: el tiempo de demora de un

tratamiento antibiótico óptimo, la dosificación y formas de administración, el control precoz del foco y la adecuación del tratamiento de soporte. Estas variables no fueron recogidas en nuestro estudio.

Por último, en el caso de la mortalidad, no se distinguió entre la mortalidad global y la mortalidad ocasionada por la bacteriemia, lo mismo que entre la mortalidad intrahospitalaria y al alta.

Aplicaciones prácticas

A pesar de sus limitaciones, es el primer estudio sobre bacteriemias realizado en el Hospital Gómez Ulla, el cual nos ha permitido obtener un conocimiento global de la situación epidemiológica de las bacteriemias en nuestro centro y de su área asistencial, el perfil clínico del paciente con bacteriemia, su etiología y mortalidad.

El conocimiento de la epidemiología de las bacteriemias, del nicho ecológico, así como de los factores de riesgo y factores pronósticos de mortalidad para bacteriemia podría contribuir a realizar estrategias de mejora para la prevención y el manejo de estas infecciones, con nuevos protocolos de tratamiento mejorando con ello, el pronóstico de estos enfermos.

Conclusiones

1. Los agentes etiológicos principales de bacteriemia en nuestro medio fueron: los SCN, *E. coli* y *S. aureus*. El 30% de las bacteriemias, fueron producidas por microorganismos multirresistentes.
2. La incidencia global de bacteriemia fue de 34,4 por 1.000 ingresos, lo que corresponde a 360 casos por 100.000 habitantes. La incidencia de fungemia fue de 0,4 por 1.000 ingresos, lo que corresponde a 5 por 100.000 habitantes.
3. La bacteriemia de origen nosocomial fue la más frecuente en nuestro trabajo, con una incidencia de 16/1.000 ingresos, seguida en frecuencia por la bacteriemia comunitaria, con una incidencia de 13/1.000 ingresos y la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, con una incidencia de 5,4/1.000 ingresos.
4. En los pacientes <65 años, las bacteriemias nosocomiales fueron las más numerosas, siendo las bacteriemias asociadas a catéter el origen más frecuente. En los pacientes de 65-84 años, las bacteriemias nosocomiales fueron las más numerosas, siendo las bacteriemias secundarias a infección urinaria el origen más frecuente. En los pacientes >84 años, las bacteriemias comunitarias fueron las más numerosas, siendo las bacteriemias secundarias a infección urinaria el origen más frecuente.
5. La mayoría de los pacientes con bacteriemia, presentaron una respuesta inflamatoria tipo sepsis. No se observó una menor gravedad en la presentación clínica en los pacientes ancianos, obteniéndose un porcentaje similar de pacientes con shock séptico en los distintos grupos de edad.
6. Las bacterias *Gram positivas* fueron la etiología más prevalente de las bacteriemias en los pacientes <65 años y > 84 años. En el caso de los pacientes de 65-84 años, las bacterias *Gram positivas* y *Gram negativas* fueron aisladas en igual número. El 88% de los microorganismos multirresistentes fueron aislados en pacientes ≥65 años.
7. Con respecto a la etiología de las bacteriemias y patrón de resistencia de los microorganismos, no hubo diferencias significativas entre los servicios hospitalarios. Las bacterias *Gram positivas*, fueron los agentes etiológicos de bacteriemia más prevalentes en los servicios de medicina interna, hematología, cardiología, neumología, UCI, cirugía general, cirugía torácica, traumatología, ginecología y neurocirugía; y

las bacterias *Gram negativas*, en el servicio de oncología, digestivo, neurología, nefrología, psiquiatría y urología.

8. Los factores de riesgo independientes de bacteriemia por microorganismos multirresistentes fueron: recibir antibioterapia previa, la hipoalbuminemia, tener un SV de forma permanente, canalizar un CVC tras su ingreso y tener una edad ≥65años. Se observó un riesgo de 2,0 veces mayor de padecer una bacteriemia por microorganismo multirresistente en pacientes ≥65 años frente a los pacientes < 65 años.
9. Se observaron valores significativamente mayores de PCT, en el caso de las bacteriemias producidas por microorganismos *Gram negativos* y hongos.
10. El 27% de los pacientes con bacteriemia recibieron un tratamiento empírico inadecuado, existiendo un mayor número de pacientes >84 años con tratamiento empírico inadecuado. El 30% de los pacientes con bacteriemia recibió un tratamiento dirigido inadecuado. No se halló diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad.
11. Los factores de riesgo independientes para recibir un tratamiento empírico inadecuado fueron: tener la enfermedad de Alzheimer, una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, un origen de bacteriemia primaria o secundaria a infección de catéter y una bacteria *Gram positiva* como agente etiológico de la bacteriemia.
12. Hubo un mayor porcentaje de tratamientos dirigidos inadecuados entre los pacientes que tenían una enfermedad de Alzheimer, una mayor gravedad en la presentación clínica, una bacteriemia nosocomial, una bacteriemia secundaria a infección abdominal y una bacteria *Gram negativa* no multirresistente como agente etiológico de la bacteriemia.
13. Se eliminaron las variables de IRN, IMC y prealbúmina, debido al escaso número de pacientes con registro de dichas determinaciones, no pudiendo determinar la prevalencia de pacientes desnutridos en nuestra cohorte. Casi la mitad de los pacientes presentaron un valor de albúmina <3 g/dl.
14. La tasa cruda de mortalidad fue del 21% y un índice de letalidad de 259/1.000 ingresos. La mayoría de los fallecidos eran pacientes >84 años. Los servicios médicos tuvieron una mayor mortalidad. Las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y con un origen secundario a infección respiratoria fueron las que presentaron una mayor mortalidad.

15. Los factores independientes de mortalidad en las bacteriemias fueron: el ingreso en un servicio médico, la respuesta inflamatoria tipo sepsis con hipotensión y shock séptico, la bacteriemia complicada y una puntuación >5 en el índice de bacteriemia de Pitt.

Referencias bibliográficas

1. Arriaza JC, Rodríguez Díaz M del R, Guna Serrano N, Larrosa Marín EM. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. In: *Diagnóstico Microbiológico de La Bacteriemia y La Fungemia: Hemocultivos y Métodos Moleculares*. ; 2017:6.
2. Pearse J. Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887). *J Neurol*. 2002;249(12):1749-1750.
3. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodrígez Creixems M. Hemocultivos. In: R. CE y C, ed. *Procedimientos En Microbiología Clínica*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003. http://www.seimc.org/protocolos/microbiología.
4. Arroyave Rivera S, Atehortúa Barragán D, Jaimes Barragán F. Actualización en Bacteriemia por Staphylococcus Aureus. *Med UPB*. 2014;33(1):48-55.
5. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A S 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):1431-1439.
6. Shorr AF, Tabak YP, Killiam AD, Gupta V, Liu LZ KM. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S database. *Crit Care Med*. 2006;34(10):791-797.
7. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivete SL BJ 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):791-797.
8. Sabatier C, Peredo R, Vall J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336-345. doi:10.1016/j.medin.2008.08.001
9. Chaubey Vikas P LKB. Bacteremia, primary of unknown origin. In: *Encyclopedia of Intensive Care Medicine.* Jean-Louis Vincent & Jesse B.Hall; 2012:281-284.
10. Reimer L, Wilson M, Weinstein M. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):791-797.
11. Washintong J, Ilstrup D. Blood cultures: Issues and controversies. *Rev Infect Dis*. 1986;8(5):792-802.
12. Parsonage M, Shah S, Moss P, Thaker H, Meihg R BA et al. Breakthrough

bacteraemia with a susceptible Enterococcus faecalis during tigecycline monotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):370-374.

13. Cho S, Kang C, Chung D, Peck K, Song S, Janq J. Breakthrough bacteremia due to extended-spectrum-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae during combination therapy with colistin and tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4997-5.
14. Opota O, Croxatto A, Prod G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia : state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):313-322. doi:10.1016/j.cmi.2015.01.003
15. López Dupla M, Martínez J, Vidal F, Almela M, López J, Marco F. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med*. 2005;258(2):172-180.
16. Minino A, Murphy S, Xu J, Kochanek K. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;60(3):1–126.
17. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection : a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):492-500. doi:10.1111/1469-0691.12144
18. Filice G, Van Etta L, Darby C, DW F. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am J Epidemiol*. 1986;123(1):128-136.
19. Uslan D, Crane S, Steckelberg J, Cockerill F, Sauver J, Wilson W et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007;167:834–839.
20. Goto M, Al-Hasan M. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):501-509. doi:10.1111/1469-0691.12195
21. Sjoberg L, Fredlund H. Survey of blood culture isolates in an area of Sweden from 1980 to 1986. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7:501-504.
22. Madsen K, Schonheyder H, Kristensen B, Sorensen H. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish county 1981–1994. *APMIS*. 1999;107:346–352.
23. Sogaard M, Lyytikäine O, Lauplan K, Schonheyder H. Monitoring the epidemiology of bloodstream infections: aims, methods and importance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):1281-1290.

24. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti J. Increase in bloodstream infections in Finland , 1995 – 2002. *Epidemiol Infect*. 2008;136(1):108-114. doi:10.1017/S0950268807008138
25. SKogberg K, Lyytikäine O, Ollgren J, Nuorti J, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(6):170-176.
26. Wilson J, Elgohari S, Livermore D, Cookson B, Johnson A, Lamagni T. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:451–458.
27. Douglas M, Lum G, Roy J, Fisher D, Anstey N, Currie B. Epidemiology of community-acquired and nosocomial bloodstream infections in tropical Australia: a 12-month prospective study. *Trop Med Int Heal*. 2004;9:795-804.
28. Laupland K, Kibsey P, Gregson D, Galbraith J. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol Infect*. 2012;15:1–7.
29. Laupland K, Gregson, DB, Flemons W, Hawkins D, Ross T, Church D. Burden of community-onset bloodstream infection: a populationbased assessment. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1037–1042.
30. Lenz R, Leal J, Church D, Gregson D, Ross T, Laupland K. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis*. 2012;12:85.
31. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR LK. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983;195(1):35-53.
32. Wenzel R, Edmond M. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):174–177.
33. Bussy Malgrange V, Jebali M, Thiolet J, Nosocomiales R d'alerte d'investigation et de surveillance des infections. *Surveillance Des Bactériemies Nosocomiales En France. Résultats 2004*. Frace; 2004. http://www.invs.sante.fr.
34. Public Health England. https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england. Accessed May 12, 2017.
35. Lyytikäinen O, Lumio J, Sarkkinen H, Kolho E, Kostiala A, Ruutu P. Nosocomial

bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999– 2000. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):e14–e19.

36. Rodriguez-Baño J, López-Prieto M, Portillo M, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1408–1413.
37. Valles J, Calbo E, Anoro E, Al. E. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect*. 2008;56(2):27–34.
38. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):S1-4.
39. Olaechea PM, Álvarez-lerma F, Palomar M, Gimeno R, Gracia MP, Mas N. Characteristics and outcomes of patients admitted to Spanish ICU : A prospective observational study from the ENVIN-HELICS registry (2006-. *Med Intensiva*. 2016;40(4):216-229.
40. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzuelo A, Martin C. EPIC II Group of inventigators International Study of prevalence and outcomes of infection in intensive care. *JAMA*. 2009;302:2323-2329.
41. Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia critically ill patients:A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):387–95.
42. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients.Excess length of stay,extracosts,and attributable mortality. *JAMA*. 1994;271:1598–601.
43. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICU sandwards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:617–24.
44. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J, Insausti J, Cerda E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos.Informe evolutivo de los años 2003–2005. *Med Intensiva*. 2007;31:6-17.
45. Olaechea P, Insansti J, Blanco A, Luque P. Epidemiology and Impact of nosocomial infections. *Med Intensiva*. 2010;34:256-267.

46. Leroy O, Gangneux J, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37:1612-1618.

47. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.

48. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–54.

49. Lepak A, Andes D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Med*. 2011;27:123–147.

50. Almirante B, Rodríguez D, Par B, 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.

51. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche H, Quan S, Horn D. The PATH (prospective antifungal therapy) ALLIANCE registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):293–300. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.012.

52. Montagna M, Caggiano G, Lovero G, Al E. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA project). *Infection*. 2013;43:645–53.

53. Arendrup M, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(5):487-494.

54. Arendrup MC. Candida and Candidaemia. Susceptibility and Epidemiology. *Dan Med J*. 2013;60(11):B4698.

55. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients : data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance ®) registry , 2004 – 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;74(4):323-331. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003

56. Mara G. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20((Suppl 6)):5-10. doi:10.1111/1469-0691.12539

57. Cleveland A, Farley M, Harrison L et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1352-1361. doi:10.1093/cid/cis697

58. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero S. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections : a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):O245–O254. doi:10.1111/1469-0691.12380

59. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, Edmond M. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.

60. Zilberberg M, Shorr A, Kollef M. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:978–80.

61. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland H, Mannsaker T, Gaustad P. Candidaemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):1977-1981.

62. Nordøy I, Gaustad P, Saudven P. Candidaemia in Norway. *Mycoses*. 2009;52.

63. Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila V, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:985-990.

64. Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila V, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004- 2007. *BMC Infect Dis*. 2004;10:312.

65. Arendrup, M. C., K. Fuursted, B. Gahrn-Hansen IMJ, J. D. Knudsen, B. Lundgren, H. C. Schonheyder and MT. Seminational surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *JClinMicrobiol*. 2005;43:4434-4440.

66. Arendrup MC, Bruun B, Christensen J, et al. National Surveillance of Fungemia in Denmark 2004-2009. *J Clin Microbiol*. 2011;49:325-334.

67. Arendrup M, Dzajic E, Johansen H, et al. National Surveillance of Fungemia in Denmark 2010- 2011. Presented at the: 2012.

68. Puig-Asensio M, Padilla B G-MJ et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance

in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013. doi:10.1111/1469-0691.12380

69. Colombo A, Nucci M, Park B, Al E. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2816–23.
70. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1526-1530.
71. Tortorano AM, Peman J, Bernahardt H, Klingsport L, Kibber C. et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Micology (ECCM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Micobiol Infect Dis*. 2004;23:317-322.
72. Pfaller MA, Messr S, Moet G, Jones R, Castanherira M. Candida bloodstream infections:comparison of species distribution and resistence to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(1):65-69.
73. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a terciary care hospital in Italy. *PLoS One*. 2011;6:e24198.
74. Hidron A, Edwards J, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996-1011.
75. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo P, Walsh T. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17:103–109.
76. Doern L, Messer S, Brueggemann A, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms study. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1298–1302.
77. Dóczi I, Dósa E, Hajdú E, Nagy E. Aetiology and antifungal susceptibility of yeast bloodstream infections in a Hungarian university hospital between 1996 and 2000. *J Med Microbiol*. 2002;51:677–681.

78. Fraser V, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan W. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992;15:414–21.

79. Pappas P, Rex J, Lee J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634–643.

80. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-1177.

81. Fridkin S. Candidemia is costly–plain and simple. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):1240–41.

82. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Med*. 2002;81:425–433.

83. Morrell M, Fraser V, Kollef M. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640–5.

84. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25–31.

85. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E. Epidemiology , clinical characteristics , and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*. 2016;44(2):205-213. doi:10.1007/s15010-015-0845-z

86. Engleberg CN, DiRita V, Dermody T. *Schaechter´s Mechamisms of Microbial Disease*. Fifth edit. Philadelphia: Woltter Klumer; 2012.

87. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659-666. doi:10.1016/S1473-3099(02)00437-1

88. Yoshikawa T. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):931-933.

89. Fein A. Pneumoniae in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis*. 1999;28:726-729.

90. Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo M. Community-acquired pneumonia

in the elderly. *Aging health*. 2009;5(6):763-774.

91. Nicolle L. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol*. 2002;12(1):51-55.
92. Emon TG, Banergee SN, Culver DH et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections, Surveillance System. *Am J Med*. 1991;91:2898-93.
93. Garibaldi R. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect*. 1999;43:S9-18.
94. Emori T, Banerjee S, Culve D, et al. National, nosocomial, infections, surveillace system nosocomial infections in elderly patients in the United Satates, 1986-1990. *Am J Med*. 1991;16:289S-293S.
95. Meltem A, Ozgenc O, Coskuner SA, Olut AI. Hospital acquired infections (HAI) in the elderly: Comparison with the younger patients. *Arch Geront Geriat*. 2012;54(1):247-250. doi:https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.03.014
96. Yahav D, Eliakim-raz N, Leibovici L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2016;7(3):341-352. doi:10.1080/21505594.2015.1132142
97. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijick D, Lizy C, Decruyenaere J et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med*. 2009;37:1634-1641.
98. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A FA. Bloodstream infection: differences between young-old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1667-1673.
99. Tacconelli E, Pop-Vicas A, Dägata E. Increased mortality among elderly patients with methillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2006;64(3):251-256.
100. Girad T, Ophal S, Ely E. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):719-727.
101. Bueno V, Sant`Anna O, Lord J. Ageing and myeloid-derived suppressor cells: possible involvement in immunosenescence and age-related disease. *AGE*. 2014;36(6):9729.
102. Chandra R. Nutrition inmunity and infection:from basic knowledge of dietary

manipulation of inmune responses to practicl application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Matl Acad Sci USA*. 1996;93(25):14304-14307. doi:10.1073/pnas.93.25.14304

103. Delmi M, Rapin C, Bengoa J, Delmas P, Vasey H, Bonjour J. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet*. 1990;335:1013-1016.
104. Patterson B, Cornell C, Carbone B, Levine B, Chapman D. Protein depletion and metabolic stress in elderly patients who have a fracture of the hip. *Bone Jt Surg*. 1992;74:251-260.
105. Potter J, Klipstein K, Reilly J, Roberts M. The nutritional status and clinical course of acute admissions to a geriatric unit. *Age Ageing*. 1995;24:131-136.
106. Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology*. 1990;99:1845–6.
107. Schneider S, Veyres P, Pivot X, Al E. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr*. 2004;92:105–11.
108. Paillaud E, Herbaud S, Caillet P, Lejonc J, Campillo B, Bories P. Relations between undernutrition and nosocomial infections in elderly patients. *Age Ageing*. 2005;34(6):619–25.
109. Hussain M, Oppenheim B, O'Neill P, Trembath C, Morris J, Horan M. Prospective survey of the incidence, risk factors and outcome of hospital-acquired infections in the elderly. *J Hosp Infect*. 1996;32:117-126.
110. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:227-232.
111. Manning E, Shenkin A. Nutritional assessment in the critically ill. *Crit Care Clin*. 1995;11:603-609.
112. Harkness G, Bentley D, Roghmann K. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1990;89:457-463.
113. Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, et al. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *Eur J Int Med*. 2011;22(5):e39-44.
114. Kaye K, Marchaim D, Chen T, et al. Predictors of Nosocomial Bloodstream Infections in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(4):622-627. doi:10.1111/j.1532-

5415.2010.03289.x.

115. Marschall J, Zhang L, Foxman B et al. Both host and pathogen factors predispose to Escherichia coli urinary-source bacteremia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1692.

116. Williamson D, Roberts S, Paterson D et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1406-1412.

117. Anderson D, Shimpi R, McDonald J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008;36(8):592.

118. Sligl W, Taylor G, Brindley P. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):320-325.

119. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1422–9.

120. Dong Y, Speer C. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J MedMicrobiol*. 2014;304:513–520.

121. Rothan-Tondeur M, Meaume S, Girard L, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in a geriatric hospital: a control-case one-center study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):997–1001.

122. Payeras A, García-Gasallaa M, Garaub M, et al. Bacteriemia en pacientes muy ancianos:factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Microbiol Clin*. 2007;25(10):612-618.

123. Anderson D, Shimpi R, McDonald J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automate surveillance system for detecting postprocedure bacteraemia. *Am J Infect Control*. 2008;36(8):592-594.

124. Hadaway L. Short peripheral intravenous catheters and infections. *J Hosp Infect*. 2003;54:258-266.

125. Reilly J, Stewart S, Allardice G, Noone A, Robertson C WA and, S C. *NHS Scotland National HAI Prevalence Survey. Final Report*. Edinburgh: Health Protection

Scotland; 2007.

126. Lolom I, Deblangy C, Capelle A, et al. Effect of a long-term quality improvement program on the risk of infection related to peripheral venosus catheters. *Press Medicale*. 2009;38:34-42.

127. Rickard C, Marsh N, Webster J, et al. Securing All intraVenous devices Effectively in hospitalised patients–the SAVE trial: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5:e008689.

128. Marsh N, Webster J, Mihala G, Rickard C. *Devices and Dressings to Secure Peripheral Venous Catheters to Prevent Complications*.; 2015.

129. Moriarty T, Poulsson A, Rochford E, Richards R. Bacterial adhesion and biomaterial surfaces. In: Ducheyne P, ed. *Comprehensive Biomaterials*. Elsevier; 2011:75–100. doi:10.1016/B978-0-08-055294-1.00007-6

130. Corona A, Wilson A, Grassi M, Singer M. Short-course monotherapy strategy for treating bacteremia in the critically ill. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:841–57.

131. Trilla A, Gatell J, Mensa J, Latorre X, Almela M, Soriano E. Risk factors for nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital:Acase-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:150–6.

132. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain. 2013;51(12):4167-4172. doi:10.1128/JCM.01998-13

133. Charles P, Dalle F, Aube H, et al. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2005;31(3):393–400.

134. Miranda L, van der Heijden I, Costa S, et al. Candida colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect*. 2009;72(1):9–16.

135. Neofytos D, Horn D AE et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) ALLIANCE registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:265–273.

136. Neofytos D, Fishman J, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220–9.

137. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care*.

2011;15(6):R287.

138. Dizbay M, Kalkanci A, Sezer B, et al. Molecular investigation of a fungemia outbreak due to Candida parapsilosis in an intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):395–9.

139. Asmundsdottir L, Erlendsdottir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e17–e24.

140. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, et al. Candidemia in intensive care unit : a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:661-674.

141. Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D. Prior caspofungin exposure in patients with hematological malignancies is a risk factor for subsequent fungemia due to decreased susceptibility in Candida spp.: a case-control study in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5358–61.

142. Forrest G, Weekes E, Johnson J. Increasing incidence of Candida parapsilosis candidemia with caspofungin usage. *J Infect*. 2008;56:126–9.

143. Kabbara N, Lacroix C, Peffault de Latour R, Socie G, Ghannoum M, Ribaud P. Breakthrough C. parapsilosis and C. guilliermondii blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term caspofungin therapy. *Haematologica*. 2008;93:639–40.

144. Kofteridis D, Lewis R, Kontoyiannis D. Caspofungin-non-susceptible Candida isolates in cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:293–5.

145. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:532-538.

146. Pfaller M, Boyken L, Hollis R, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and Candida spp. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):52–6.

147. Sipsas N, Lewis R, Tarrand J, Hachem R, Rolston K, Raad I. Candidaemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001– 2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009;115:4745–52.

148. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk J. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:606–25.

149. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: Candida glabrata and Candida krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112:2493–9.

150. Sears D, Schwartz BS. Candida auris: An emerging multidrug-resistant pathogen. *Int J Infect Dis*. 2017;63(2017):95-98. doi:10.1016/j.ijid.2017.08.017

151. Rudramurthy S, Chakrabarti A, Paul R, et al. Candida auris candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1794-1801.

152. Weinstein R, Gayness R, Edwards J. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-854.

153. Muñoz-Gamito G, Calbo-Sebastián E, Riera-García M, Xercavins-Valls M, Rodríguez-Carballeira M, Garau-Alemany J. Bacteriemias en la población de mayores de 80 años. *Rev Clin Esp*. 2012;212(6):273-280.

154. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections : results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(4):363-369. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.016

155. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2006;166:1289.

156. Vergidis P, Falagas M. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S60–65.

157. Perencevich E, McGregor J, Shardell M et al. Summer peaks in the incidence of Gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:1124-1131.

158. Biandenbach D, Moet G, Jones R. Ocurrence and antimicrobial resistence pattern comparison among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial

Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:59.

159. Marra A, Camargo L, Pignatari A. Nosocomial Bloodstream infections in Brazilian hospitals: analyses of 2.563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1866-1871.

160. Al-Hasan M, Lahr B, Eckel-Passow J, and Baddour L. Seasonal variation in Escherichia coli bloodstream infection: a population based study. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(10):947-950.

161. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Nelsen Elle M, Nicholas JW. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(6):480-487.

162. Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Baño J, Salevert-Iletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111-130.

163. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*. 2004;32:155-160.

164. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1431-1439.

165. Irene W, Dragan T, Wrenn S. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care : epidemiology , antimicrobial susceptibilities , and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2018;37(2015):129-134. doi:10.1016/j.ijid.2015.06.024

166. Petti C, Sanders L, Trivette S, Briggs J, Sexton D. Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34:305-308.

167. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R, Edmond M. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and salid neoplasm in hospitals in the united states. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1103-1110.

168. Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera J, De La Mata M, Gomez-Bravo M. High mortality related with Staphylococcus aureus bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:385-388.

169. Rodriguez C, Muñoz P, Rodriguez-Creixems M, Yanez J, Palomo J, Bouza E.

Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:384-391.

170. Collin B, Leather H, Wingard J, Rampal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:947-953.
171. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis*. 2005;40:926-931.
172. Rekha Murthy M. Implementation of Strategies to Control Animicrobial resistance. *Chest*. 2001;119:405S-411S.
173. Kritsotakis E, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(8):701-704.
174. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH, SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin Inf*. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
175. Pérez D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica clínica. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998;22:57-67.
176. Davies J DD. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74:417-433.
177. Haruki Y, Haruki M, Hagiya H, Sugiyama T. Clinical characteristics and outcome of critically ill patients with bacteremia caused by extended-spectrum β-lactamase-producing and non-producing Escherichia coli. *J Infect Chemother*. 2018;24(11). doi:10.1016/j.jiac.2018.04.016
178. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mecanisms moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. In: *Enfermedades Infecciosas: Principios y Practica*. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2012:280-296.
179. Peleg AY, Hooper D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362:1804-1813.
180. Jacoby G, LS M-P. The new β-lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352(4):380-391.
181. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN et al. Trends in carbapenemase-producing

Escherichia coli and Klebsiella spp. from Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007–09). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1409-1411.

182. Mataseje L, Bryce E, Roscoe D, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in Canada 2009-10: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP). *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):209-216.
183. Rice L. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):S7-10.
184. Canton R, Morosini M. Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riego amenazante. Ventana a otras especialidades. *GH Contin*. 2010;9(5):254-257.
185. Prevention C for DC and. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resitence threats in the United States.
186. Pfaller M, Jones R, Marshall S, et al. Inducible amp C beta-lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997;28(4):211-219.
187. Fluit A, Jones M, Schmitz F, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis*. 2000;30:454-460.
188. Pfaller M, Jones R, Doern G, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1762-1770.
189. Aracil-García B, Oteo-Iglesias J, Cuevas-Lobato Ó, et al. Rapid increase in resistance to third generation cephalosporins, imipenem and co-resistance in Klebsiella pneumoniae from isolated from 7,140 blood-cultures (2010-2014) using EARS-Net data in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(8):480-486.
190. Alawieh A, Sabra Z, Bizri A, Davies C, White R, Zaraket F. A computational model to monitor and predict trends in bacterial resistance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(3):174-183.

191. Watier L, Cavalié P, Coignard B, Brun-Buisson C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? *Euro Surveill*. 2017;22(46). doi:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00352

192. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP et al. Methilinin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:582-586.

193. Emori T, Gaynes R. An overview of nosocomial infections, including the Laboratory, role of the microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:428-442.

194. Rolain JM, Canton R CG. Emergence of antibiotic resistence: need for a new paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012;18:615-616.

195. Jones RN, City I. Impact of Changing Pathogens and Antimicrobial Susceptibility Patterns in the Treatment of Serious Infections in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 1996;100(6A):6A-5S.

196. Morgenstern M, Erichsen C, Hackl S, Mily J, Militz M, Friederichs J. Antibiotic resistance of commensal staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci in an international cohort of surgeons: a prospective point-prevalence study. *PLoS One*. 2016;11:e0148437.

197. Pitout JD, Hanson ND, Church DL LK. . Population-based laboratory surveillance for Escherichia coli-producing extended-spectrum β-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1736-1771.

198. Ma L, Ishii Y, Chang FY, Yamaguchi K, Ho M SL. CTX-M-14, a plasmid-mediated CTX-M type extended-spectrum β-lactamase isolated from Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1985.

199. Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwads J, Gilbert D, Rice L. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.

200. Bassetti M, Falagas ME K. Ten old antibiotics that will never disappear. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1950-1953.

201. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N et al. Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa nosocomial infection. *J Hosp Infect*. 2004;57:209-216.

202. Pfaller M, Diekema D, Rinaldi M, et al. Results from the ARTEMIS DISK global

antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2005;43(12):5848–59. doi:10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005

203. Pema J, Quindo G, Eraso E, et al. Prospective Multicenter Study of the Epidemiology , Molecular Identification , and Antifungal Susceptibility of and Candida metapsilosis Isolated from Patients with Candidemia . 2011;55(12):5590-5596. doi:10.1128/AAC.00466-11

204. Cantón E, Espinel-Ingroff A, Pemán J, del Castillo L. In vitro fungicidal activity of echinocandins against Candida metapsilosis, C. orthopsilosis and C. parapsilosis by time killing studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):967–5. doi:10.1128/AAC.01538-09

205. Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Rodriguez D, et al. Prevalence and susceptibility profile of Candida metapsilosis and Candida orthopsilosis: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1506–9. doi:10.1128/AAC.01595-07

206. Lockhart S, Messer S, Pfaller M, Diekema D. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis in comparison to the closely related species Candida parapsilosis. *J Clin Microbiol*. 2008;46(8):2659–64. doi:10.1128/JCM.00803-08

207. Orsi C, Colombari B, Blasi E. Candida metapsilosis as the least virulent member of the ‘C. parapsilosis’ complex. *Med Mycol*. 2010;48(8):1024– 33. doi:https://doi.org/10.3109/13693786.2010.489233

208. Silva A, Miranda I, Lisboa C, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of Candida parapsilosis, C. orthopsilosis, and C. metapsilosis in a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol*. 2009;47(8):2729–35. doi:10.1128/JCM.02379-08

209. Szabo Z, Szilágyi J, Tavanti A, et al. In vitro efficacy of 5 antifungal agents against Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis as determined by time-kill methodology. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):283–8. doi:https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.011

210. Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana J, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28(2):91-99. doi:10.1016/j.riam.2011.02.005

211. Costa-de-Oliveira C, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(5):365-374.

212. Horasan EŞ, Ersöz G, Göksu M, et al. Increase in Candida parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*. 2010;170(4):263-268.

213. Chow J, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1206-1213.

214. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, et al. The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2009;249(4):657-665.

215. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-163.

216. Fekkar A, Dannaoui E, Meyer I et al. Emergence of echinocandin-resistant Candida spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of incresing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Micobiol Infect Dis*. 2014;33:1489-1496.

217. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Florl C, et al. Echinocandin susceptibility testing of Candida species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;54(1):426-439. doi:10.1128/CMR.00029-06

218. Garcia-Effron G, Katiyar S, Park S, Edlind T, Perlin D. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(7):2305-2312.

219. Arendrup, M. C., J. L. Rodriguez-Tudela, S. Park GG-, Effron, G. Delmas, M. Cuenca-Estrella, L. A. Gomez and DS, Perlin. Echinocandin susceptibility testing of

Candida spp. using the EUCAST EDef 7.1 and CLSI M27-A3 standard procedures: Analysis of the influence of Bovine Serum Albumin Supplementation, Storage Time and Drug Lots. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1580-1587.

220. Lee W, Shin J, Sung H, Lee K, Kim E, Ryoo N. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9):3139-3142. doi:10.1128/JCM.00319-11
221. Bidaud A, Chowdhary A, Dannaoui E. Candida auris: An emerging drug resistant yeast-A mini review-. *J Mycol Med*. 2018;28:568-573.
222. Schelenz S, Hagen F, Rhodes J, et al. First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5(35). doi:10.1186/s13756-016-0132-5
223. Ecdc. Candida auris in healthcare setting-Europe. RAPID RISK ASSESSMENT. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-setting_19-Dec-2016.pdf. Published 2016. Accessed May 26, 2018.
224. Chowdhary A, Sharma C, Meis J. Candida auris: a rapidly emerging cause of hospitalacqured multidrug-resistant fungal infection globally. *PLoS Pathog*. 2017;13(5):e1006290. doi:https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006290
225. Colombo A, Júnior J, Guinea J. Emerging multidrug-resistant Candida spp. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(6):528-538. doi:10.1097/QCO.0000000000000411.
226. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdary A, Govender NP et al. Simutaneous emergence of multidrug-resistant Candida auris on 3 continents confrmed by Whole-Genome Sequencing and epidemiological and analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64:134-140.
227. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A et al. Multidrug-resist Candida haemulonii and C. auris,Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2017;23. doi:10.3201/eid2302.161486
228. Tortorano Am , Kibbler C, Peman J et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:359-366.
229. Chapman B, Slavin M, Mariott D et al. Australian and New Zealand Mycoses Interest Group. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1103-1108.
230. Pfaller MA, Castanheira M, Lockart SR et al. Frequency of decreased susceptibility

and resistence toechinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1199-1203.

231. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD et al. Increasiong echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates with presence of FSK mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1724-1732.
232. Arendrup M, Dzajic E, Jensen R, et al. Epidemiological changes with potential implication antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):E343-E353. doi:10.1111/1469-0691.12212
233. Prigitano A, Cavanna C, Passera M, et al. CAND-LO 2014-2015 study: changing epidemiology of candidemia in Lombardy (Italy). *Infection*. 2016;44(6):765-780.
234. Bizerra F, Jimenez-Ortigosa C, Souza A et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant Candiad glabrata during prophylaxis with low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2438-2440.
235. Naicker SD, Magobo RE, Zulu TG et al. Two echinocandin-rsistant Candida glabrata FKS mutants from South Africa. *Med Mycol case Rep*. 2016;11:24-26.
236. Cho EJ, Shin JH, Kim SH et al. Emergence of multiple resistance profiles involving azoles, achinocandins and amphtericin B in Candida glabrata isolates from neutropenia patient with prolongen fungaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1268-1270.
237. Miyazaki H, Miyazaki Y, Geber A et al. Fluconazole resistance associated with drug fflux and increased transcription of a drug transporter gene, PDH1, Candida glabrata. *AntimicrobAgents Chemother*. 1998;42:1695-1701.
238. Vermitsky JP, Earhart KD, Smith WL et al. Pdr1 regulates multidrug resistance in Candida glabrata: gene disruption and genome-wide expression studies. *Mol Microbiol*. 2006;61:704-722.
239. Ferrari S, Sanguinetti M, De Bernardis F, Al E. Loss mitochondrial functions associated with azole resistance in Candida glabrata results in enhanced virulence in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):1852-1860. doi:doi: 10.1128/AAC.01271-10
240. Peng Y, Dong D, Jiang C et al. Relationship between respiration defiency and azole

resistance in clinical Candida glabrata. *FEMS Yeast Res*. 2012;12:719-727.

241. Holschiu D, Presley H, Miranda M, Phaff H. Identification of Candida lusitaniae as an opportunistic yeast in humans. *J Clin Microbiol*. 1979;10(2):202-205.
242. Sanchez V, Vazquez J, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel J, Zervos M. Epidemiology of nosocomial acquisition of Candida lusitaniae. *J Clin Microbiol*. 1992;30(11):3005-3008.
243. Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, Gilly M, Regli P, Bolmström A. Improved detection of amphotericin B-resistant isolates of Candida lusitaniae by Etest. *J Clin Microbiol*. 2001;39(1):339-342.
244. Candejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A et al. Reclassification of the Candida haemulonii complex as Candida haemulonii (C. haemulonii group I), C, duobushaemulonii sp.nov: three multiresistant human pathogenic yeast. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3641-3651.
245. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matue T et al. Latin American Invsive Mycosis Network. Epidemiology of candidaemia in Lantin America: a laboratory based survey. *PLoS One*. 2013;8:e59373.
246. Khan ZU, Al-Sweih Na, Ahmad S et al. Outbreak of fungemia among neonates caused by Candida haemulonii resistant to amphotericin B, itraconazole, and fluconzaole. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2025-2027.
247. Ramos LS, Figueiredo-Carvalho MH, Barbedo LS et al. Candida haemulonii complex: species identification and antifungical susceptibility profiles of clinical isolates from Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:111-115.
248. Chen C-Y, Huang S-Y, Tang J-L, et al. Clinical features of patients with infections caused by Candida guillermondii and Candida fermentai and antifungical susceptibility of the isolates at a medical centre in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(11):2632-2635.
249. Pfaller M, Diekema D, Mendez M et al. Candida guillermondii, an oppotunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3551-3556.
250. Guimenia C, Pizzarelli G, Cristini F et al. Candida guillermondii fungemia in patients

with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2458-2464.

251. Zhao Y, Chan J, Tsan C, Al E. Clinical chracteristics, laboratory identification, and in vitro antifungical susceptibilitu of Yarrowia (candida) lipolytica isolates causing fungemia: a multicenter, prospective surveillnce study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3639-3645.
252. Barbosa Padovan A, de Azevedo Melo A, Lopes Colombo A. Systematic review and new insights into the molecular characterization of Candida rugosa species complex. *Fungal Genet Biol*. 2013;61:33-41. doi:https://doi.org/10.1016/j.fgb.2013.10.007
253. Minasyan H. Sepsis and septic shock: pathogenesis and treatment perspective. *J Crit Care*. 2017;40:229-242. doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.015
254. Angus D, Poll T Van der. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-852. doi:10.1056/NEJMra1208623
255. Marshall J. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol*. 2008;83:471-482.
256. Munford R, Suffredini A. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Practica*. 7ª ed. elsevier; 2011:990-1014.
257. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
258. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-123.
259. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W 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):1644-1655.
260. Levi M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256.
261. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H. Surviving sepsis campaign:

international guidelines for manegement of severe sepsis and septic shock:2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

262. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.The

263. Cobo Reinoso J, Pujol Rojo M, Rodriguez Baño J, Salavert Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;25(2):111-130.

264. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan I, Roca M, Perja A. Bacteriemia en pacientes muy ancianos:factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(10):273-280.

265. Toyas C, Aspiroz C, Martínez-Alvarez R, Ezpeleta A, Arazo P, Ferrando J. Carcterísitcas diferenciales en las bacteriemias según la edad en un hospital comunitario. *Rev Clin Esp*. 2017;217:15-20.

266. Bartoletti M, Antonelli M, Arturo F, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy : an expert consensus. 2018;56(8):1223-1229.

267. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero, J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. R. CE y C, ed. *Clin Infect Dis*. 2008;43(1):791-797. doi:10.1111/1469-0691.12380

268. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures : how to obtain , process , report , and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):513-520. doi:10.1111/1469-0691.12180

269. Cockerill F, Wilson J, Vetter E, et al. Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1724-1730.

270. Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley I. Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):1-26.

271. Weinstein M, Murphy J, Reller L, Lichtenstein K. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis*. 1983;5(1):54-70.

272. Gonsalves W, Cornish N, Moore M, Chen A, Varman M. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3482-3485. doi:10.1128/JCM.02107-08

273. Binkhamis K, Forward K. Effect of the initial specimen diversion technique on blood culture contamination rates. *J Clin Microbiol*. 2014;52:980-981.

274. Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection : towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):323-331. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.005

275. García Oviaño M, Rodríguez Sánchez B, Caballero Pérez J de D, Juan Luis MB. *Aplicaciones de La Espectrometría de Masas MALDI-TOF En Microbiología Clínica.2019.*; 2019.

276. Vincent J, Brealey D, Libert N, Abidi N, O'Dwyer M, Zacharowski K. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Crit Care Med*. 2015;43:2283-2291.

277. Karrasch M, Geraci J, Sachse S, et al. Letter to the Editor Early adjustment of antimicrobial therapy after PCR / electrospray ionization mass spectrometry-based pathogen detection in critically ill patients with suspected sepsis. 2018;56(8):207-209.

278. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1281-1283. doi:http://doi.org/10.1515/cclm-2018-1347

279. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):854-861.

280. Gurol G, Ciftci I, Terzi H, Atasoy A, Ozbek A and, Koroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521-525.

281. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim S. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis : Systematic review and meta- analysis. *PLoS One*. 2018;4:1-12. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191486

282. Brodska H, Valenta J, Pelinkova K, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs.established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):658-668.

283. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román J, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24(5):357-365.

284. Sierra S, Rello J, Bailén M, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systematic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30:2038-2045.

285. Chua W, Charles K, Baracos V, Clarke S. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br j Cancer*. 2011;104:1288-1295.

286. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-829.

287. Lemeshow S, Le J-R. Modeling the severity of illness of ICU patients: A systems update. *JAMA*. 1994;272(13):1049-1055. doi:10.1001/jama.1994.03520130087038

288. Niewiński G, Starczewska M, Kański A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units — The APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(1):46-49. doi:10.5603/AIT.2014.0010

289. Zimmerman J, Wagner D, Draper E. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med*. 1998;26:1317-1326.

290. Rhee J, Kwon K, Ki H 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 scor¡ng system. *Shock*. 2009;31(12):146-150.

291. Roth J, Tschudin-sutter S, Dangel M, Frei R, Battegay M, Widmer Andreas F. Value of the Pitt Bacteraemia Score to predict short-term mortality in Staphylococcus aureus bloodstream infection : a validation study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14482. doi:10.4414/smw.2017.14482

292. Jorgensen SCJ, Lagnf AM, Bhatia S, Rybak MJ. A new simplified predictive model for mortality in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):843-850. doi:http://doi.org/10.1007/s10096-018-03464-0

293. Vaquero-Herrero M, Ragozzino S, Castaño-Romero F, et al. The Pitt Bacteremia Score , Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with Candida bloodstream infection. *Mycoses*. 2017;60:676-685. doi:10.1111/myc.12644

294. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new mwthod of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.

295. Von Korff M, Wagner E, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:197-203.

296. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Al. E. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:815–29.

297. Dellinger R, Levy M, Carlet J, et al. Surviving Sepsis campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Clin*. 2008;36(1):296-327.

298. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Crit Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.

299. Thompson K, Venkatesh B and, Finfer S. Sepsis and septic shock : current approaches to management. *Intern Med J*. 2019;49:160-170. doi:10.1111/imj.14199

300. Hjortrup P, Haase N, Bundgaard H, Thomsen S, Winding R, Pettila V et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *2016*. 42:1695-1705.

301. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: What is really new? *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;0:1-6. doi:10.1136/tsaco-2017-000088

302. Sprung C, Caralis P, Marcial E, Pierce M, Gelbard M, Long W et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1137-1143.

303. Annane D, Bellissant E, Bollaert P, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-2375. doi:10.1001/jama.2009.815

304. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P, Francois B, Korach J et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-871.

305. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797-808.

306. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J, Siamim S et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2019;378(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1705716

307. Hotchkiss R, Moldawer L, Opal S, Reinhart K, Turnbull I, Vincent J. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;30(2):16045.

308. Shorr A, Micek S, Welch E, Doherty J, Reichley R, Kollef M. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med*. 2011;39(1):1859-1865. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7

309. Alawieh A, Sabra Z, Bizri AR, et al. A computational model to monitor and predict trends in bacterial resistance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;3(3):174-183. doi:10.1016/j.jgar.2015.04.006.A

310. Kang C, Kim S, Park W, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):760–766.

311. Burrell A, McLaws M, Fullick M, Sullivan R, Sindhusake D. Sepsis Kills: early intervention saves lives. *Med J Aust*. 2016;204(2):73-e1-7. doi:https://doi.org/10.5694/mja15.00657

312. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitoninan Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;45(5):781-789.

313. Diallo K, Thilly N, Luc A, et al. Management of bloodstream infections by infection specialists : an international. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(5):794-798. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.12.010

314. Sliggl W, Taylor G, Brindley P. Five years of nosocomial Gram-negaive bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and

outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):320-325. doi:10.1016/j.ijid.2005.07.003

315. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children : Executive Summary. *Clin Infect Dis*. 2018;52(3):285-292. doi:10.1093/cid/cir034
316. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect*. 2017;47(2):92-141. doi:10.1016/j.medmal.2017.01.007
317. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2018;62(4):409-417. doi:10.1093/cid/civ1194
318. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Manegement of Intravascular Catheter-Related Infection:2009 Uptodate by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
319. Foolad F, Nagel JL, Eschenauer G, Patel TS, Nguyen CT. Disease-based antimicrobial stewardship: a review of active and passive approaches to patient management. *J Antimicrob*. 2017;72:3232-3244. doi:10.1093/jac/dkx266
320. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy Pharmacotherapeutic options for treating Staphylococcus aureus bacteremia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1947-1963. doi:10.1080/14656566.2017.1403585
321. Bruning L. Emerging infectious diseases: threats to the OR? *Today's Surg Nurse*. 1996;18:21–23.
322. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1245-1255.
323. Hulscher M, Grol R, van der Meer J. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientifi c approach. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:167-175.
324. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Disease Society of America PIDS. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of Amrica (SHEA), the Infectious Disease Society of Amrica (IDSA) and the Pediatric Infectious Diseases Society. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:322-327.

325. Katsios CM, Burry L, Nelson S, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(6):R216. doi:10.1186/cc11854
326. Burke J. Antibiotic resistence-squeezing the balloon? *JAMA*. 1998;280(4):1270-1271.
327. Sanders W, Sanders C. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistence in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect*. 1996;1:223-225.
328. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):963-972. doi:10.1111/1469-0691.12751
329. López-cortés LE, Gálvez-acebal J, Bereciartua-bastarrica E, et al. Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteraemia. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1225-1233. doi:10.1093/cid/cit499
330. Schuts E, Hulscer M, Mouton J, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-856. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7
331. Farmakiotis D, Kyvernitakis A, Tarrand J, Kontoyiannis D. Early initation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with Candida glabrata fungamia: a potential benefit from infectious disease consultation. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):79-86.
332. Honda H, Krauss M, Jones J, Olsen M, Warren D. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia. *Am J Med*. 2010;123(7):631-637.
333. Sintchenko V, Iredell J, Gilbert G, Coiera E. What do physicians think about evidence-based antibiotic use in critical care? A survey of Australian intensivists and infectious disease practitioners. *Intern Med J*. 2001;31:462-469.
334. Pavese P, Sellier E, Laborde L, Gennai S, Stahl J, Francois P. Requesting physicians' experiences regarding infectious disease consultations. *BMC Infect Dis*. 2011;14(11):62. doi:10.1186/1471-2334-11-62
335. Farinas M, Saravia G, Calvo-Montes J, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2012;9(12):292.

336. Pestotnik S. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseass pharmacists. *Phamacotherapy*. 2005;25(8):1116-1125.

337. Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-856. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7

338. Hermanides H, Hulscher M, Schouten J, Prins J, Geerlings S. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a fi rst step to measure and improve care. *Clin Infect Dis*. 2008;46:703-711.

339. WHO. www.who.int. Accessed June 20, 2018.

340. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/observatorio-resultados-servicio-madrileno-salud. Accessed June 20, 2019.

341. AMM. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. In: *64ª Asamblea General*. Fortaleza, Brasil; 2013.

342. AEMPS. Normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95). Presented at the: 2002. https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf.

343. SEN, SEMI, SEEN, et al. *Documento de Consenso Sobre La Enfermedad Renal Crónica*.; 2012.

344. Miravitllesa M, Soler-Cataluñac J, Called M, Molinae J et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Aten Primaria*. 2012;44(7):425-437.

345. Dickstein K, McMurray JJV, Poole-Wilson A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-989.

346. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen M, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging*. 2009;26(12):1039-1048.

347. Cruz A. El índice de Katz. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1991;26(5):338-348.
348. Valderrama E. Una visión crítica de las escalas de valoración funcional traducidas al castellano. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*. 1997;32(5):297-306.
349. Farré R, Frasquet I, Ibor J. Complicaciones postoperatorias en pacientes malnutridos: impacto económico y valor predictivo de algunos indicadores nutricionales. *Nutr Hosp*. 1998;13(5):233-239.
350. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent J. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:777-783.
351. Lopez-Gomez J, Calleja-Fernandez A. Valoración del riesgo nutricional en pacientes ancianos hospitalizados mediante diferentes herramientas. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(3):104-111.
352. Rodríguez Baño J, Pascual A. Microorganismos resistentes,¿adquisición nosocomial o comunitaria? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(9):505-506.
353. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). https://www.sempsph.com/es/noticias/estudio-de-prevalencia-de-las-infecciones-nosocomiales-en-espana-2018.html. Accessed May 2, 2019.
354. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 27th ed. Barcelona: Antares; 2017.
355. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 15th ed. (Weinstein M, ed.). Clinicaland Laboratory Standars Institute; 2015.
356. Rodrıguez-Creixems M, Alcala 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):234-249. doi:10.1097/MD.0b013e318182119b
357. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomailes en los Hospitales Españoles 1990-2017. file:///C:/Users/Usuario/Desktop/EPINE-EPPS 2017 Informe Global de España Resumen.pdf. Published 2017. Accessed June 5, 2019.
358. Rodríguez Aguirregabiria M. Epidemiología de las bacteriemias en un hospital secundario. Impacto de la infección por microorganismos multirresistentes y del tratamiento empírico inapropiado. 2017.

359. Leng Y, Chen C, Zhang Y, Luo C, Liu B. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection. *Ann Transl Med*. 2019;7(7):135.

360. Ching-Chi Lee M, Chia-Ming Chang M, Ming-Yuan Hong M, Hsiang-Chin Hsu M, Wen-Chien Ko M. Different impact of the appropriateness of empirical antibiotics for bacteremia among younger adults and the elderly in the ED. *Am J Emerg Med*. 2013;31:282-290.

361. Hyernard C, Breining A, Duc S, et al. Atypical presentation of bacteremia in older patients is a risk factor for death. *Am J Med*. 2019;S0002-9343(19):30450-30454. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.049

362. Saint S, Trautner B, Fowler K, Colozzi J, Ratz D, Lescinskas E. A multicenter study of patient-reported infectious and noninfectious complications associated with indwelling urethral catheters. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1078-1085.

363. Laupland K, Ross T, Pitout J, Church D, Gregson D. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150-153.

364. Horcajada J, Shaw E, Padilla B, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinay tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;19:962-968. doi:10.1111/1469-0691.12089

365. Papadimitriou-Olivgeris M, Psychogiou R, Garessus J, et al. Predictors of mortality of bloodstream infections among internal medicine patients in a Swiss Hospital: Role of quick Sequential Organ Failure Assessment. *Eur J Intern Med*. 2019;65:86-92. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.003

366. Skogberg K, Kontula K, Järvinen A, Lyytikäinen O. Bloodstream infections following different types of surgery in Finnish tertiary care hospital, 2009-2014. *J Hosp Infect*. 2018;99:89-93.

367. Perez K, Olsen R, Musick WL, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2014;69(3):216-225. doi:10.1016/j.jinf.2014.05.005

368. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquiered bacteremia: A

multicenter cohort study. *J Infect*. 2011;62:130-135.

369. Lillie PJ, Johnson G, Ivan M, Barlow GD, Moss PJ. Escherichia coli bloodstream infection outcomes and preventability; a 6 month prospective observational study. *J Hosp Infect*. 2019;103(2):128-133. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.05.007
370. Lee C, Wu C, Chi C, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department : rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;73(2):168-173. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.009
371. Kennedy K, Roberts J, Collignon P. Escherichia coli bacteraemia in Canberra: incidence and clinical features. *Med J Aust*. 2008;188(4):209-213.
372. Laupland K, Gregson D, Church D, Ross T, Pitout J. Incidence, risk factors and outcomes of Escherichia coli bloodstream infections in a large Canadian region. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(11):1041-1047.
373. Albasanz-Puig A, Gudiol CR, Parody R, Tebe C. Impact of antibiotic resistance on outcomes of neutropenic cancer patients with Pseudomonas aeruginosa bacteraemia (IRONIC study): study protocol of a retrospective multicentre international study. *BMJ Open*. 2019;9:e025744. doi:10.1136/bmjopen-2018-025744
374. Appelbaum P. MRSA-the tip of the iceberg. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(3):10.
375. Biedendach D, Moet G, Jones R. Ocurrence and antimicrobial resistance pattern comparison among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(1):59-69.
376. Brady M, Oza A, Cunney R, Burns K. Attributable mortality of hospital-acquired bloodstream infections in Ireland. *J Hosp Infect*. 2017;96(1):35-41.
377. Viale P, Giannella M, Russell L, Trecarichi E., Petrosillo N and, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(10):1053-1063.
378. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, Dágata EMC. Influx of Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacteria in the Hospital Setting and the Role of Elderly Patients With Bacterial Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(4):325-331.
379. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Al E. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2013;17(4):337-342.

380. Song J, Sin C, Park H, Shim S, Lee J. Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infecfected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):28. doi:10.1186/s13054-018-1952-x.

381. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288

382. Rubin R, Haskal Z, O'Brien C, Cope C, Brass C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting: decreased survival for patients with high APACHE II scores. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(4):556-563.

383. El-Shahawy M, Abging L, Badillo E. Severity of illness scores and the outcome of acute tubular necrosis. *Int Urol Nephrol*. 2000;32(2):185-191. doi:10.1023/a:1007177130883

384. Goel A, Pinckney R, Littenberg B. APACHE II predicts long-term survival in COPD patients admitted to a general medical ward. *J Gen Intern Med*. 2003;18(10):824-830.

385. Julián-jiménez A, Candel FJ, Castillo JG. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quim*. 2017;30(4):245-256.

386. Yan S, Sun L, Jia H et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017;35(4):579-583. doi:10.1016/j.ajem.2016.12.017.

387. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast A, Kutz A. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Med*. 2015;94(48):e2264. doi:10.1097/MD.0000000000002264.

388. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta J, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin*. 2011;137(9):426-427.

389. Lai C, Chen S, Wang J. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):518-522.

390. Thomas-Rüddel D, Poidinger B, Kott M et al. Influence of pathogen and focus of

infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018;22(1):128. doi:10.1186/s13054-018-2050-9

391. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M et al. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med*. 2016;9:325-331. doi:10.2147/IJGM.S115277
392. Loonen A, de Jager C, Tosserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9(1):e87315.
393. Julián-Jiménez A, Martín Gutiérrez P, Lizcano Lizcano A, López Gurrero M, Barroso Manso A, Heredero Gálvez E. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias. *Actas Urol Esp*. 2015;39(8):502-510. doi:10.1016/j.acuro.2015.03.003
394. Khanna K, Yi PH, Sing DC, Geiger E, Metz LN. Hypoalbuminemia Is Associated With Septic Revisions After Primary Surgery and Postoperative Infection After Revision Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(6):454-460. doi:10.1097/BRS.0000000000002436
395. Pien B, Sundaram P, Raoof N, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med*. 2010;123(9):819–28. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.021
396. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder H. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):61–9. doi:10.1093/cid/ciq069
397. Stryjewski M, Boucher H. Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34S(4):S21-S25. doi:https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70561-8
398. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapyin hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:395. doi:10.1186/s12879-015-1123-5
399. Hernández JJ, Roca, García-Vázquez E, et al. Bacteriemias en un hospital de segundo nivel: Estudio epidemiológico, análisis de factores pronósticos asociados a mortalidad y estimación de su coste económico. *Rev Esp Quim*. 2013;26(2):119-127.

400. Al-Hasan M, Lahr B, Eckel-Passow J, Baddour L. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(19):948-954. doi:10.1111/1469-0691.12085

401. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swis Med Wkly*. 2008;138(35-36):512-519.

402. Peralta G, Sánchez M, Roiz M, Garrido J, Teira R, Mateos F. Diabetes does not affect outcome in patients with Enterobacteriaceae bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2009;9:94. doi:10.1186/1471-2334-9-94

403. Uzum O, Akalin E, Murat H and, Ünal S. Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-Negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):866-873.

404. Laupland K, Davies H, Church D, Louie T, Dool J, Zygun D. Bloodstream infection-associated sepsis and septic shock in critically ill adults: a popultion-based study. *Infection*. 2004;32(2):59-64. doi:10.1007/s15010-004-3064-6

405. Lee C, Chen S, Chang I, Chen S, Wu S. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Med*. 2007;86(3):138–144.

406. Stevens V, Geiger K, Concannon C. Inpatient costs, mortality and 30-day re-admission in patients with central-line-associated bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):O318-O324.

407. Al-Hasan M, Juhn Y, Bang D, Yang H-J, Baddour LM. External validation of Gram-negative bloodstream infection mortality risk score in a population based cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):886-891. doi:10.1111/1469-0691.12607

408. Thaden JT, Li Y, Ruffin F, et al. Increased Costs Associated with Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Are Due Primarily to Patients with Hospital-Acquired Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01709-16.

409. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-48.

410. Sunenshine R, Wright M, Maragakis L et al. Multidrug-resistant Acinetobacter

infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):97-103.

411. Maragakis L, Perencevich E, Cosgrove S. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(5):751-763.
412. Cosgrave S, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber M, Karchmer A, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-59.
413. Battle SE, Bookstaver PB, Justo JA, et al. Therapy, Association between inappropriate empirical antimicrobial Bloodstream, and hospital length of stay in Gram-negative Prognosis, infections: stratification by prognosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):299-304. doi:https://doi.org/10.1093/jac/dkw402
414. Ibrahim E, Sherman G, Ward S, Fraser V, Kollef M. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118(1):9-11. doi:https://doi.org/10.1378/chest.118.1.146
415. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá M. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropiate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003;123(5):1615-1624.

Anexos

ANEXO 1. Fórmula de estimación del filtrado glomerular MDRD-4

Ecuación MDRD-4 (FGe)= 186 x (creatinina)-1,154 x (edad)-0,203x 0,742 (si mujer) x 1,21 (si etnia negra)

FGe= filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m2)

Creatinina = concentración sérica de creatinina en mg/dL

Edad en años

ANEXO 2. Escala Katz

Se puntuará con un 1, en caso de que el paciente necesite alguna ayuda, por pequeña que sea, considerando a la persona dependiente. Si, por el contrario, la persona es totalmente autónoma, se puntuará con un 0.

1.Baño:

- Independiente: Se baña solo o precisa ayuda para lavar alguna zona, como la espalda, o una extremidad con minusvalía.
- Dependiente: Precisa ayuda para lavar más de una zona, para salir o entrar en la bañera, o no puede bañarse solo.

2. Vestido:

- Independiente: Saca ropa de cajones y armarios, se la pone, y abrocha. Se excluye el acto de atarse los zapatos.
- Dependiente: No se viste por sí mismo, o permanece parcialmente desvestido.

3. Uso del WC:

- Independiente: Va al WC solo, se arregla la ropa y se limpia.
- Dependiente: Precisa ayuda para ir al WC.

4. Movilidad:

- Independiente: Se levanta y acuesta en la cama por sí mismo, y puede levantarse de una silla por sí mismo.
- Dependiente: Precisa ayuda para levantarse y acostarse en la cama o silla. No realiza uno o más desplazamientos.

5. Continencia:

- Independiente: Control completo de micción y defecación.

-Dependiente: Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.

6. Alimentación:

-Independiente: Lleva el alimento a la boca desde el plato o equivalente (se excluye cortar la carne).

-Dependiente: Precisa ayuda para comer, no come en absoluto, o requiere alimentación parenteral.