



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Bacteriemias por Gram negativos en el  
paciente crítico

Bloodstream infections by Gram-negatives  
in critically ill patient

**Autor:**

Ana Baquedano Muñoz

**Directores:**

Antonio Rezusta López, Jefe de Servicio de Microbiología.  
Andrés Carrillo López, Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos.  
Yolanda Gilaberte, Jefa de Servicio de Dermatología.

**Universidad de Medicina de Zaragoza**  
**2019**

## INDICE

1. ABREVIATURAS .....	4
2. RESUMEN.....	5
ABSTRACT:.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1 Bacteriemia .....	6
3.1.1. Definición .....	6
3.1.2. Etiología y epidemiología de la bacteriemia .....	7
3.1.3. Diagnóstico.....	8
3.2. Sepsis.....	9
3.2.1. Definición .....	9
3.2.2. Epidemiología.....	9
3.2.3. Diagnóstico.....	10
3.2.4. Tratamiento .....	12
3.3. Justificación del estudio.....	13
4. OBJETIVOS .....	14
4.1. Principal .....	14
4.2. Secundarios .....	14
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
5.1. Diseño .....	14
5.2. Ámbito .....	14
5.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	15
5.4. Variables .....	15
5.5. Recogida y análisis de los datos.....	18
6. RESULTADOS .....	19
6.1. Características de los pacientes .....	19
6.2. Características de la infección .....	21
6.2.1. Pacientes .....	21
6.2.2. Bacteriemias.....	22
6.3. Características microbiológicas de las bacteriemias .....	23
6.4. Características del tratamiento .....	24
6.5. Evolución de los pacientes con bacteriemia.....	25
7. DISCUSIÓN.....	26
7.1. Características de los pacientes .....	26
7.2. Características de la bacteriemia.....	28
7.3. Características microbiológicas .....	29

7.3.1. Bacteriemias.....	29
7.3.2. Pacientes.....	30
7.3. Características del tratamiento .....	31
7.4. Evolución de los pacientes con bacteriemia.....	32
8. CONCLUSIONES .....	32
9. BIBLIOGRAFÍA.....	33

## 1. ABREVIATURAS

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.  
ATB: Antibiótico.  
BAS: Broncoaspirado selectivo.  
BGN: Bacilos Gram negativos.  
BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.  
BM: Biomarcadores.  
BSI: Bloodstream infection.  
CA: Asociada a la comunidad.  
CVC: Catéter venoso central.  
CVP: Catéter venoso periférico.  
DO: Disfunción orgánica.  
DVA: Drogas vasoactivas.  
ENVIN: Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial.  
EPIC: Estudio de prevalencia de la infección en cuidados intensivos.  
HCA: Asociada a la asistencia sanitaria.  
Hcs: Hemocultivos.  
HO: Nosocomial.  
HTA: Hipertensión arterial.  
HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.  
ITU: Infección tracto urinario.  
MAP: Presión arterial media.  
MDR: multidrug resistant  
ME: Mala evolución clínica  
NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance.  
PAS: Presión arterial sistólica.  
PCR: Proteína C reactiva.  
PCT: Procalcitonina.  
pK/pD: Farmacocinética/farmacodinámica.  
PM: Pruebas microbiológicas.  
qSOFA: quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assesment.  
ScvO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de O<sub>2</sub> .  
SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.  
SNG: Sonda nasogástrica.  
SOAP: Sepsis occurrence in acutely patients .  
SOFA: Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assesment.  
SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.  
SV: Sonda vesical.  
TAD: Tratamiento antibiótico dirigido.  
TAE: Tratamiento antibiótico empírico.  
Trat. HD: Tratamiento hemodinámico.  
UCI: Unidad de cuidados intensivos.  
USA: United States of America.  
XDR: Extensively drug-resistant.

## 2. RESUMEN

*Antecedentes y objetivo:* La morbi-mortalidad de las bacteriemias y las sepsis continúa siendo elevada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y su incidencia aumenta. Se ha observado que una identificación precoz y un tratamiento adecuado en las primeras horas de aparición mejoran su pronóstico. El objetivo del estudio es describir las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de las bacteriemias en nuestra unidad.

*Pacientes y método:* Estudio observacional transversal, en el que se analizó las bacteriemias por bacilos Gram negativos (BGN) diagnosticadas en la UCI durante 4 meses. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes en los que se obtuvo al menos un hemocultivo positivo ingresados en UCI. Se tomaron variables desde el punto de vista microbiológico, del tratamiento, características de los pacientes, factores de riesgo intrínseco y extrínseco de bacteriemia y su evolución.

*Resultados:* Se incluyeron 21 bacteriemias en los pacientes ingresados en UCI, con una media de edad de 68,33 años. Respecto a las comorbilidades más prevalentes fueron la enfermedad cardiovascular en el 53,33% de los pacientes, el 40% tenía una enfermedad respiratoria crónica y el 46,66% de ellos presentaban neoplasias. De las bacteriemias diagnosticadas en UCI el 81% fueron de origen nosocomial y el 19% restante se adquirió en la comunidad. Los métodos de tratamiento invasivo fueron la causa del 47,6% del total de las bacteriemias, predominando la cirugía 23,8% y la asociada al catéter en el 19%. Los BGN con más prevalencia fueron *Pseudomonas aeruginosa* (7), *Escherichia coli* (4) y *Klebsiella pneumoniae* (3). Los antibióticos empíricos más usados fueron meropenem, amikacina y piperacilina/tazobactam y la duración media del mismo de 8 días. La mortalidad durante el ingreso fue del 46,66% de los pacientes.

*Conclusiones:* La bacteriemia afectó en mayor medida pacientes con edad avanzada con comorbilidades y situación grave al diagnóstico. La mayoría de las infecciones fueron de origen nosocomial. El uso de antibiótico previo y la cirugía previa fueron elevados, junto con la adquisición en UCI, fueron factores de riesgo elevado de infecciones por microorganismos multirresistentes.

**Palabras clave/** bacteriemia; Gram negativos; epidemiología; microbiología; UCI.

### ABSTRACT:

*Background and objective:* The morbi-mortality of bloodstream infections (BSI) and sepsis continues to be high in the Intensive Care Units (ICU) and his incident increases. It has been observed that an early identification and an adequate treatment in the first hours of appearance improve their forecast. The objective of the study is to describe the clinical, microbiological and epidemiological characteristics of bacteremia in our unit.

*Patients and method:* cross-sectional observational study, in which BSI was analyzed by Gram-negative bacilli diagnosed in the ICU for 4 months. Those patients in whom at least one positive blood culture admitted to the ICU were obtained were included in the study. Variables have been taken from the microbiological point of view, the treatment, patient characteristics, intrinsic and extrinsic risk factors of BSI infections and their evolution.

*Results:* 21 BSI were included in the patients admitted to the ICU, with a mean age of 68.33 years. Regarding the most prevalent comorbidities were cardiovascular disease in 53.33% of patients, the 40% had a chronic respiratory disease and 46,66% of them had neoplasms. Of the BSI diagnosed in the ICU, 81% were of nosocomial origin and the remaining 19% were acquired in the community. The invasive treatment methods were the cause of 47.6% of the total BSI, with surgery predominating 23.8% and the catheter associated with 19%. The most prevalent Gram-negative pathogens were *P. aeruginosa* (7), *E. coli* (4) y *K. pneumoniae* (3), and The most commonly used empirical antibiotics were meropenem, amikacin, and piperacillin / tazobactam, and the average duration was 8 days. Mortality during admission was 46,66% of patients.

*Conclusions:* BSI affects more in patients with advanced age and with comorbidities and critic situation at diagnosis. The majority of BSI were nosocomial origin. The use of previous antibiotic and previous surgery were high, and with the acquisition in ICU, were high risk factors for the multiresistant microorganism infection.

**Keywords:** bloodstream infection; Gram-negatives; epidemiology; microbiology; ICU.

### 3. INTRODUCCIÓN

Las infecciones adquiridas en la Unidad de Cuidados Intensivos continúan siendo frecuentes, a pesar de que se han aumentado sus estudios y se han creado guías específicas para su manejo. Estas infecciones alargan la estancia hospitalaria de los pacientes, lo que supone un mayor uso de recursos, obteniendo peores resultados que en los pacientes no infectados.<sup>1</sup> El incremento de bacteriemias y sepsis en UCI se relaciona con los métodos invasivos que se realizan en este servicio y con la dificultad de diagnosticarlas precozmente.<sup>23</sup>

#### 3.1 Bacteriemia

##### 3.1.1. Definición

La “**bacteriemia**” se define como la presencia de microorganismos en sangre del paciente y en su diagnóstico debemos tener en cuenta tanto criterios clínicos como analíticos, el cuadro clínico debe ser compatible y tener al menos un hemocultivo positivo por un microorganismo que no sea contaminante habitual de los cultivos, como *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, y *Streptococcus pneumoniae*. En el caso de hemocultivos positivos para microorganismos contaminantes habituales de los hemocultivos como *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Cutibacterium*

(*Propionibacterium*) *acnes* y *Clostridium* spp., será necesario aislarlos en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de diferentes punciones de vena periférica o de vena y catéter.<sup>4</sup>

El objeto de este estudio son las bacteriemias diagnosticadas en UCI, ya sean adquiridas en UCI, otras áreas del hospital o comunitarias.

### 3.1.2. Etiología y epidemiología de la bacteriemia

Respecto a la etiología de las bacteriemias se pueden clasificar en función del lugar de procedencia:<sup>3</sup>

- **Comunitaria:** origen en la comunidad, sin actividad asistencial que pueda haberla producido o diagnosticada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización.
- **Asociadas a cuidados sanitarios:** secundarias a procesos diagnósticos o terapéuticos ambulatorios.
- **Nosocomial:** detectadas pasadas las 48 horas de su hospitalización.

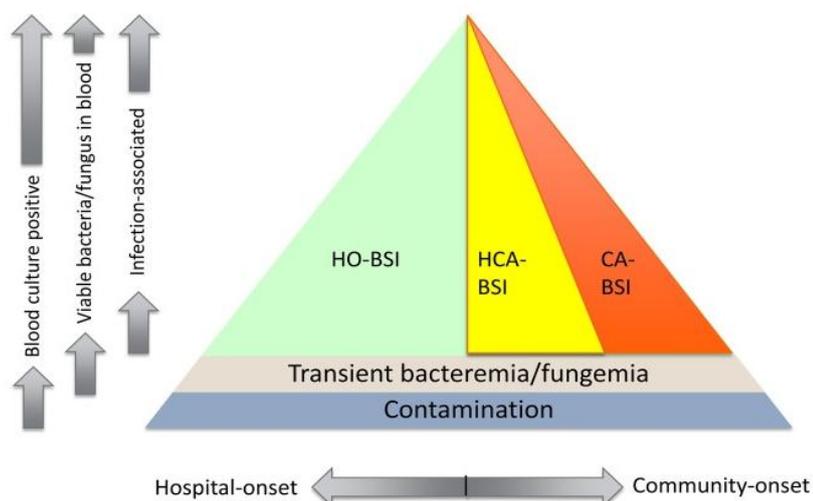


Figura 1. Jerarquía diagnóstica de bacteriemia.<sup>5</sup>

En la figura 1 se muestra la jerarquía diagnóstica de la bacteriemia, desde hemocultivos positivos hasta infección en sangre. El área triangular general indica todos los hemocultivos positivos, que pueden presentar contaminación (primer nivel), después bacteriemia / fungemia transitoria (segundo nivel) o bacteriemia verdadera (tercer nivel). Las infecciones del torrente sanguíneo se clasifican además en las tres categorías excluyentes de bacteriemia nosocomial, asociadas a cuidados sanitarios en las instituciones y asociadas a la comunidad.<sup>5</sup>

Las bacteriemias también se han clasificado en función de su foco de origen,<sup>6</sup>

- **Primarias:** que comprenden origen desconocido sin un foco identificable y las relacionadas con catéter intravascular.
- **Secundarias:** causadas por microorganismos relacionados con una infección en otro lugar.

Las bacteriemias suponen un aumento de las complicaciones en los pacientes en estado crítico, y por lo tanto, elevan su mortalidad. Se ha demostrado que las sepsis en pacientes de UCI prolongan el tiempo de ingreso y se ven incrementadas debido a los métodos invasivos que se realizan en este servicio.<sup>7</sup> La población de UCI tiene las tasas más altas de incidencia de infecciones nosocomiales debido a su población extremadamente vulnerable, por reducción de las defensas del huésped que limita las respuestas inmunitarias y al aumentado riesgo de infectarse a través de múltiples procedimientos invasivos que distorsionan barreras defensivas del paciente. También el uso de medicamentos que reducen el reflejo tusígeno y de la deglución o que distorsionan la flora bacteriana no patógena predisponen a esta patología.<sup>8</sup>

La detección e instauración de un tratamiento adecuado en los casos de bacteriemia puede reducir su progresión a cuadros como sepsis y shock séptico, con el objetivo de evitar que se agrave su situación y se empeore el pronóstico.<sup>9</sup> De ahí la importancia que tiene su diagnóstico precoz.

Ligado al problema de la infección nosocomial está la resistencia antimicrobiana que se ve incrementada por la mayor tasa de tratamiento antibiótico empírico inapropiado asociado a las infecciones por patógenos multirresistentes. En la tabla 1 se puede observar la prevalencia de las diferentes causas de BGN en UCI y el elevado número de bacterias MDR (multi-drug resistant) y XDR (extensively drug-resistant) aisladas en los hemocultivos de los pacientes críticos.

En UCI más del 60% de los pacientes reciben antibióticos durante su estancia y este aumento de resistencias a fármacos como cefalosporinas, vancomicina o imipenem, hace que sea más difícil aplicar el tratamiento empírico correcto en patógenos multiresistentes.<sup>8</sup>

Tabla 1. Bacteriemias nosocomiales en UCI en el estudio EUROBACT.<sup>10</sup>

	Sensibles N, (%)	MDR N, (%)	XDR N, (%)	PDR N, (%)	Total	Mortalidad 28 días
<b>Total BGN</b>					<b>759, (57,6)</b>	264, (34,8)
<b><i>Acinetobacter</i> spp.</b>	13, (8,1)	147, (91,9)	114, (71,6)	1 (0,6)	160, (12,2)	55, (34,4)
<b><i>Klebsiella</i> spp.</b>	46, (29,5)	110, (70,5)	76, (48,7)	3, (1,9)	156, (11,9)	52, (33,3)
<b><i>Pseudomonas</i> spp.</b>	95 (63,3)	55, (36,7)	41, (27,3)	1, (0,7)	150, (11,4)	60, (40)
<b><i>E. coli</i></b>	57 (58,2)	41, (41,8)	5, (5,1)	0	98, (7,4)	34, (34,7)
<b><i>Enterobacter</i> spp.</b>	48 (54,6)	40, (45,5)	17, (19,3)	0	88, (6,7)	29, (33)
<b>Otros</b>	69 (64,5)	38, (35,5)	15, (14)	0	107, (8,1)	34, (31,8)

### 3.1.3. Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de bacteriemia nos basamos en la presencia de microorganismos en sangre, para lo que se debe tener al menos un hemocultivo positivo. Un **hemocultivo** se define como un cultivo de sangre obtenido de una sola venopunción y esa sangre se inocula en uno o múltiples frascos con las condiciones necesarias para observar el crecimiento o la ausencia de éste del agente patógeno que sospechamos.<sup>11</sup>

Los hemocultivos deben extraerse en situaciones como la sospecha clínica de sepsis, meningitis, osteomielitis, artritis, infecciones graves de la piel y tejidos blandos,

neumonía, endocarditis y fiebre de origen desconocido, y antes de la administración de antibióticos.<sup>12</sup>

Debido a su importancia clínica, se han realizado grandes esfuerzos para limitar los falsos positivos de los hemocultivos enfocados en reducir su contaminación, como pueden ser el uso de desinfectantes de la piel, protocolos de desinfección de botellas de cultivo, nuevos equipos de flebotomía, sistemas de intercambio de agujas, kits de hemocultivos, uso de guantes estériles y otros.<sup>13</sup>

Para instaurar las medidas terapéuticas oportunas y el soporte hemodinámico adecuado es necesaria la identificación temprana de este cuadro, mediante la aplicación de precoz y dirigida de medidas diagnósticas, por ello está justificado un estudio en profundidad de los factores que la definen. El retraso en la administración de antimicrobianos se relacionan con la mortalidad, por ello es importante que se realice en las primeras horas tras el diagnóstico. El inicio de una terapia antibiótica inadecuada disminuye cinco veces la supervivencia de un paciente con shock séptico.<sup>1</sup>

## 3.2. Sepsis

### 3.2.1. Definición

Se define **sepsis** como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desregulada del huésped a la infección, de acuerdo con el Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock.<sup>14</sup>

Su diagnóstico está basado en la puntuación obtenida en la escala Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA), con una variación de 2 ó más, considerando la situación basal de 0, a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previa. Este diagnóstico sirve para identificar a los pacientes que tienen una mortalidad hospitalaria mayor al 10%. Esta definición nos sirve para conocer qué pacientes se van a beneficiar más de una intervención rápida y un tratamiento antibiótico de amplio espectro.<sup>15</sup>

Además, se estableció la definición de **shock séptico** como “un subconjunto de sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas asociada con un mayor riesgo de mortalidad que una sepsis aislada.” En este caso la mortalidad hospitalaria es mayor al 40% y para su diagnóstico se toman como criterios “el requerimiento de un vasopresor para mantener la presión arterial media (MAP)  $\geq 65$  mm Hg y lactato en suero  $> 2$  mmol/L sin hipovolemia.”<sup>15</sup>

### 3.2.2. Epidemiología

La sepsis es una condición clínica grave que representa la respuesta de un paciente a la infección y tiene elevada tasa de mortalidad. Las infecciones se asocian a un aumento del gasto sanitario y de fracaso terapéutico, lo que hace que sea un problema estudiado a nivel nacional y europeo.<sup>7 16</sup>

En España la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), informa anualmente de la situación de las UCIs relacionando los métodos invasivos para el tratamiento de soporte vital con las infecciones nosocomiales, los microorganismos y su perfil de resistencias (neumonía por

ventilación mecánica, ITU por sondaje vesical, bacteriemia asociada a catéter). Según el Informe de 2017<sup>6</sup> las infecciones adquiridas en UCI muestran un dominio de los BGN (59%) siendo *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* los patógenos más prevalentes. Las infecciones de tracto urinario (ITU) han sido las infecciones asociadas a dispositivo más frecuentes, siendo el 31,56% del total de las registradas.

### 3.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis se establece cuando un paciente con una infección obtiene una puntuación de 2 ó más obtenida en la escala de **SOFA**.<sup>15</sup> Debido a la complejidad de la clasificación SOFA y a la disponibilidad de la información requerida para el puntaje se ha creado la quick SOFA. Su objetivo es permitir la identificación rápida de los pacientes con más probabilidad de malos resultados, considerándolo positivo cuando tiene al menos dos de los siguientes puntos:

- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm
- Glasgow  $< 15$
- Presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 100$  mmHg

En caso de que el qSOFA sea positivo se deberá monitorizar al paciente con frecuencia, controlar el fallo orgánico e iniciar la terapia antibiótica correspondiente de forma precoz. El objetivo del uso de esta clasificación es reducir el número de shock séptico por la progresión de la sepsis, administrando las medidas adecuadas antes de que se produzca, con lo que evitamos que el porcentaje de mortalidad de estos pacientes sea del 40% al 10%.<sup>15</sup>

Además de estos criterios de sepsis, debe confirmarse por **hemocultivo** con dos extracciones de sangre. Que es el método goldstandard para el diagnóstico definitivo de la infección, ya que tiene una especificidad y sensibilidad mayor que los criterios clínicos y analíticos. El problema que se presenta es el aumento de tiempo hasta la confirmación microbiológica de la infección, ya que se puede tardar días en observar crecimiento bacteriano. Sin embargo, permite obtener el agente patógeno específico y su susceptibilidad a los antibióticos, lo que permite establecer el tratamiento correcto.<sup>12</sup>

También podemos ayudarnos de criterios de laboratorio para el diagnóstico de la sepsis, para ello utilizamos los **biomarcadores**. Son variables medidas de forma objetiva y con las que se evalúa un proceso fisiológico o patológico.<sup>17</sup> Los más utilizados como marcadores de sepsis son la proteína C reactiva, el lactato y la procalcitonina.<sup>18</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se libera tras daño tisular, lo que permitiría establecer una relación entre la inflamación del organismo y su concentración plasmática. El problema es que sus concentraciones no reflejan la gravedad de la infección y sus valores permanecen elevados durante varios días, incluso cuando la infección ha desaparecido. Es poco específica porque se eleva durante cualquier proceso inflamatorio, de tipo infeccioso o no.<sup>19</sup>

El lactato es una molécula resultado del metabolismo anaerobio celular, se utiliza en pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de infección.<sup>20</sup>

La procalcitonina (PCT) es una molécula producida debido a mediadores de respuesta contra infecciones bacterianas y cuyo valor se incrementa proporcionalmente a la carga bacteriana, por ello es un potente marcador pronóstico. A diferencia de la PCR sus valores se elevan y descienden en las primeras horas, pero tampoco es específica de enfermedades infecciosas.<sup>19</sup>

En la figura 21 se muestran las medidas que ha establecido el “Código sepsis” en España, para optimizar la asistencia sanitaria en el manejo de la sepsis y disminuir su mortalidad, ya que se ha visto que las diferentes medidas realizadas a nivel mundial han disminuido la mortalidad relacionada con la sepsis grave y el shock séptico, situándola por debajo del 25% en estudios multicéntricos.<sup>21</sup>

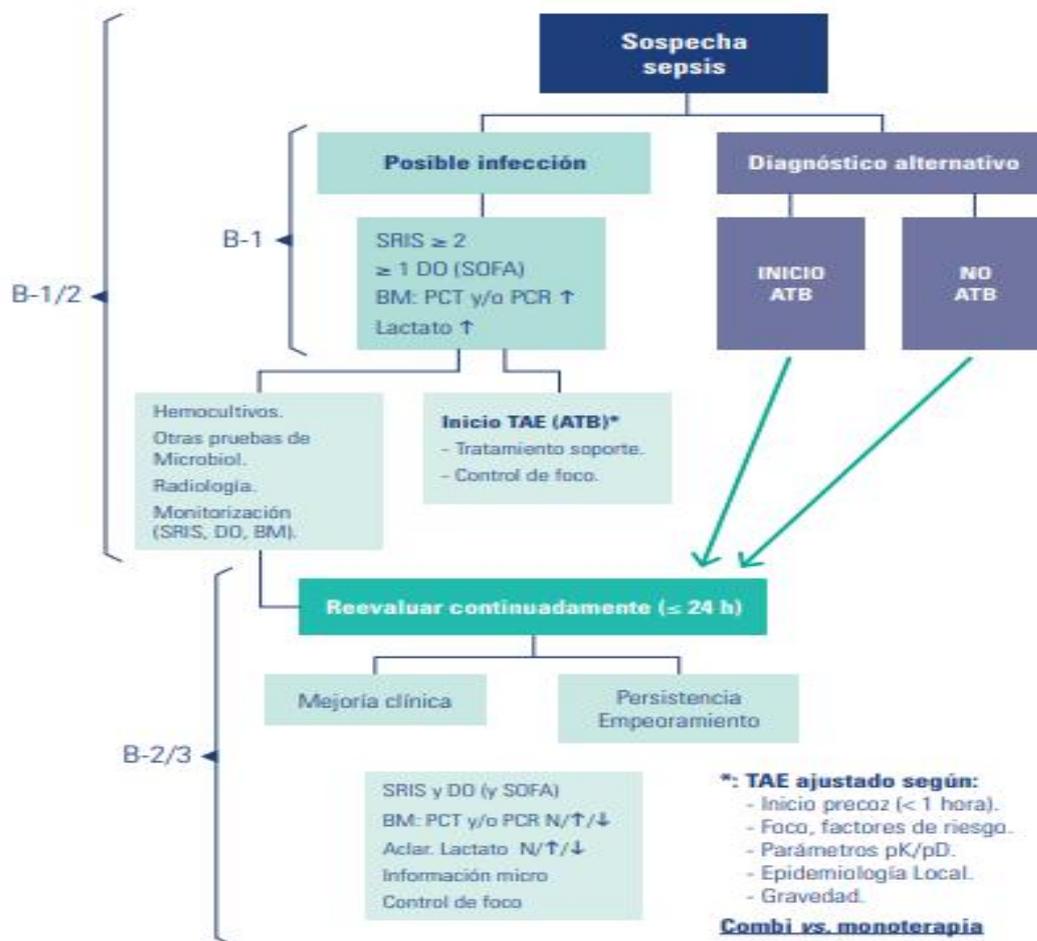


Figura 2. Actuación ante sospecha de sepsis.<sup>21</sup>

Su objetivo es tener pautas de actuación ante la sospecha de sepsis o shock séptico, que permita la confirmación diagnóstica precoz y por lo tanto, medidas de actuación desde el inicio del cuadro. Para ello se define sepsis y los criterios de disfunción orgánica, como criterios clínicos, y se establece un protocolo de maniobras a seguir para su confirmación diagnóstica, incluyendo biomarcadores y pruebas microbiológicas y de imagen.<sup>21</sup>

### 3.2.4. Tratamiento

La terapia antimicrobiana precoz y empírica es la base del tratamiento de la sepsis. Se han publicado sucesivas recomendaciones y guías para el tratamiento y el manejo clínico de la sepsis creados por sociedades científicas cuyo trabajo final ha sido el proyecto “**Surviving Sepsis Campaign**”<sup>22</sup> que pretende disminuir la mortalidad de la sepsis gracias a la actuación inmediata tras su diagnóstico. Ha desarrollado unas pautas basadas en la evidencia para el tratamiento de la sepsis cuyas **recomendaciones** principales son:

- Inicio del antibiótico intravenoso en la primera hora después del diagnóstico de sepsis y deben usarse en combinación para el paciente con shock séptico, no siendo así en pacientes sin shock donde la terapia de combinación no debe instaurarse de forma rutinaria.
- Si existe hipoperfusión debe administrarse al menos 30ml/kg de cristaloides intravenosos en las primeras 3 horas y controlar frecuentemente la MAP cuyo objetivo debe ser de 65mm Hg. Si es necesario el uso de vasopresores la norepinefrina será el de elección, añadiendo vasopresina o epinefrina y si la inestabilidad persiste, se recomienda la dobutamina. En caso de que el paciente continúe hemodinámicamente inestable se debe administrar hidrocortisona intravenosa 200mg/día.
- Si la hemoglobina es < 7g /dl se recomienda la transfusión de sangre, así como si presenta hemorragia o isquemia miocárdica. La administración de plaquetas se recomienda cuando estas son <10000/mm<sup>3</sup> o con sangrado y cifras <20000/mm<sup>3</sup>.
- En presencia de acidosis con pH  $\geq 7.15$  se recomienda el uso de bicarbonato de sodio.

Los **objetivos principales** del manejo inicial son:

- Presión arterial media (MAP)  $\geq 65$  mmHg
- Presión venosa central (CVP) 8-12 mmHg
- Diuresis  $\geq 0.5$  ml/kg/h
- Saturación venosa central de O<sub>2</sub> (ScvO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$

Actualmente se recomienda el inicio del tratamiento antibiótico durante las primeras horas desde el diagnóstico del shock séptico, ya que hay evidencia de que su retraso aumenta la mortalidad.

En el “**Código sepsis**” se han establecido recomendaciones en el manejo de la sepsis entre las que se encuentran control de la perfusión tisular, fluidoterapia, uso de vasopresores, esteroides, soporte respiratorio, renal, metabólico-nutricional, hematológico, tratamiento antibiótico empírico y posteriormente dirigido con desescalada terapéutica, control del foco y monitorización de la respuesta al tratamiento.<sup>21 22</sup>

Uno de los principales problemas de instaurar tratamiento empírico surge debido al aumento de resistencias de los agentes patógenos, que se ve incrementada por la mayor tasa de tratamiento antibiótico empírico inapropiado asociado a las infecciones por patógenos multirresistentes. En UCI más del 60% de los pacientes reciben antibióticos durante su estancia y este aumento de resistencias a fármacos como cefalosporinas, vancomicina, meropenem o imipenem, hace que sea más difícil aplicar el tratamiento empírico correcto en patógenos multiresistentes.<sup>8</sup> Este hecho aumenta el fallo terapéutico, ya que aunque se instaure terapia antibiótica de amplio espectro, al no ser sensibles a ésta no se obtienen las ventajas pronosticas que proporcionaba el tratamiento precoz respecto al tardío, instaurado una vez conocido el antibiograma.<sup>9</sup> A este problema se le añade la falta de nuevos fármacos capaces de competir con los mecanismos de resistencia que están surgiendo, lo que supone un aumento del fracaso terapéutico empírico y precoz.<sup>23</sup>

Las guías<sup>22 24</sup> recomiendan que se actúe de forma multidisciplinar en el manejo de la sepsis para incrementar el diagnóstico precoz, la administración antibiótica adecuada e inmediata y en conseguir estabilidad hemodinámica, lo que reduce la estancia hospitalaria y la morbi-mortalidad. Es necesaria la coordinación intrahospitalaria entre el equipo de cuidados intensivos y los sanitarios del resto de unidades, ya que el manejo invasivo del paciente se realiza de forma más rápida y efectiva en los departamentos de emergencia donde cuentan con salas de asistencia de vías y protocolos específicos.

### **3.3. Justificación del estudio.**

El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia de las bacteriemias nosocomiales por BGN diagnosticadas en UCI, así como los principales patógenos en función de las técnicas invasivas utilizadas en el manejo de dichos pacientes y estudiar sus resistencias.

La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre distintas zonas geográficas, entre centros de una misma zona e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible a la hora de la elección del tratamiento antimicrobiano empírico. La instauración precoz del tratamiento correcto reduce la incidencia de sepsis o de shock séptico en una bacteriemia, y por lo tanto mejora de manera significativa la supervivencia de los pacientes.

Además, es necesario un control de la relación entre los métodos invasivos que se realizan en UCI y las bacteriemias, con los agentes patógenos que predominan en cada uno.

A pesar de la existencia guías y protocolos de actuación en sospecha de bacteriemias, su diagnóstico y tratamiento continúa siendo difícil. Para solucionar este problema se llevan a cabo numerosos estudios que sirvan de base para conocer la prevalencia de los diferentes patógenos en cada hospital, sus resistencias y su sensibilidad. A partir de estos estudios se realizan guías que se dirigen de una forma más especializada, teniendo en cuenta las características de los agentes patógenos de dicho hospital.

Por ello el estudio de las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia por BGN ingresados en UCI en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) puede aportar información relevante que ayude al mejor abordaje diagnóstico y terapéutico de este tipo de pacientes.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Principal**

- Conocer la prevalencia de las bacteriemias por BGN de los pacientes ingresados en la UCI del HUMS, describiendo sus características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas.

### **4.2. Secundarios**

- Conocer la prevalencia de las bacteriemias por BGN detectadas en UCI y las adquiridas en la unidad.
- Conocer los principales patógenos en relación a las técnicas invasivas utilizadas.
- Estudiar las resistencias y sensibilidad de los agentes patógenos.
- Conocer los factores de riesgo de las bacteriemias por BGN en UCI.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Diseño**

Se trata de un estudio observacional transversal, en el que se analizaron los pacientes ingresados en UCI en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) que presentaron bacteriemia por BGN detectadas en UCI entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2019.

Se recogieron los datos de forma retrospectiva de los pacientes críticos que ingresaron en UCI durante estos 4 meses y se estudiaron los agentes patógenos de aquellos que presentaron bacteriemias por BGN desde el servicio de Microbiología. Estos datos se analizaron posteriormente, estudiando las distintas variables relacionadas con la aparición de bacteriemia, los diferentes patógenos y sus resistencias.

### **5.2. Ámbito**

El HUMS está integrado en el Sector 2 de los 8 Sectores de Salud en los que se divide la Comunidad Autónoma de Aragón. Es el hospital de referencia de dicho sector que presta asistencia sanitaria a 21 zonas de salud distribuidas en 18 centros de salud, 4 de ellos incluidos en el ámbito rural.

Es un hospital terciario que dispone de 46 boxes individuales, la Unidad de Paciente Crítico se divide en 4 subunidades: Traumatología, Polivalente, Postoperatorio, Cardíaco y Coronaria.

### **5.3. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Población a estudio**

Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el HUMS que presentaron bacteriemia detectada en la unidad por BGN entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2019.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se **incluyeron** en el estudio todas las bacteriemias por BGN con al menos un cultivo positivo de los pacientes ingresados en UCI. Las bacteriemias en las que se identificaron dos patógenos distintos se consideraron como dos episodios aislados.

Se **excluyeron** del estudio los pacientes con bacteriemia diagnosticada previa al ingreso en UCI.

#### **Limitaciones**

No se disponen de datos para establecer correctamente las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.

Algunos pacientes presentaron más de una bacteriemia durante su ingreso en UCI o bacteriemia por distintos patógenos, lo que complica la relación entre mortalidad y microorganismo o foco.

No se disponen de datos para estudiar la mortalidad de los pacientes a los 28 días.

### **5.4. Variables**

Las variables a estudio de los pacientes con bacteriemia en UCI por BGN son las siguientes:

#### **5.4.1. Principales**

##### Variables microbiológicas:

- Género y especie del BGN causal.
- Sensibilidad o resistencia a antibióticos: atendiendo a los siguientes grupos de fármacos: ampicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/ tazobactam, cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación, carbapenems, aztreonam, quinolonas, fosfomicina, trimetoprim/ sulfametoxazol, gentamicina, tobramicina y amikacina.
- Pruebas microbiológicas solicitadas para el diagnóstico de la bacteriemia: urocultivo, frotis nasal, faríngeo, rectal, frotis quemadura/ úlcera, broncoaspirado selectivo (BAS), cultivo punta catéter, otros.

## 5.4.2. Secundarias

### Variables relacionadas con los pacientes:

- Demográficas:

- Edad.
- Sexo (hombre o mujer).

- Factores de riesgo:

Los factores de riesgo de cada infección se han calculado de forma global para todos los enfermos ingresados durante el periodo siguiendo los criterios del National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS).

- Factores de riesgo intrínsecos:

- Enfermedad crónica cardiovascular.
- Enfermedad respiratoria crónica.
- Inmunosupresión.
- Diabetes.
- Cirrosis.
- Trasplante órgano sólido.
- Portador de material protésico.
- Neoplasia.
- Otros: Dislipemia, HTA.

- Factores de riesgo extrínseco:

- Tratamiento antibiótico anterior al ingreso en UCI: 7 días previos.
- Tratamiento antibiótico en UCI.
- Cirugía.
- Sonda vesical.
- Tubo orotraqueal.
- Traqueotomía.
- Catéter venoso central.
- Catéter arterial.
- Catéter venoso periférico.
- Sonda nasogástrica.
- Drenaje.
- Nutrición parenteral.
- Hemofiltración.
- Otros.

- APACHE II: Escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, que evalúa la gravedad de los pacientes.

- Motivo de ingreso:

- Traumatismo.
- Cirugía general.
- Cirugía cardíaca.
- Patología médica.

- Procedencia:

- Planta hospitalaria.
- Urgencias.
- Comunidad.

#### Variables relacionadas con la infección

- qSOFA: escala quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assesment, que permite la identificación rápida de los pacientes con más probabilidad de malos resultados, considerando:
  - Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm.
  - Glasgow  $< 15$ .
  - Presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 100$  mmHg.
  
- Origen de la Infección:
  - Nosocomial.
  - Comunidad.
  - Relacionada con la asistencia sanitaria.
  
- Foco de la infección:
  - Abdominal.
  - Respiratorio.
  - Urológico.
  - Asociado al manejo invasivo:
    - Sonda vesical.
    - Sonda nasogástrica.
    - Catéter.
    - Cirugía.
    - Ventilación invasiva.
    - Otros.
  - Otro.
  
- Gravedad de la infección, Índice de Pitt:
  - Fiebre o febrícula.
  - Hipotensión.
  - Fallo cardiaco.
  - Estado mental alterado.
  - Ventilación mecánica.
  - Leucocitosis.
  - Sepsis / shock séptico.

#### Variables relacionadas con el ingreso:

- Fecha de ingreso en el hospital.
- Fecha de ingreso en UCI.
- Duración de la estancia en UCI.
- Complicaciones durante la estancia: categorizada como Sí / No.
- Evolución en UCI (mortalidad).

- Antibioterapia durante el ingreso y duración: número de días que recibe el tratamiento antimicrobiano con actividad frente al microorganismo.
- Tiempo hasta tratamiento apropiado (días): definiéndose tratamiento apropiado como régimen antibiótico prescrito inicialmente activo contra el patógeno identificado, basado en pruebas de susceptibilidad in vitro y administrado dentro de las 24 horas posteriores a la recolección del hemocultivo.<sup>25</sup>
- Pacientes totales ingresados durante 4 meses
- Mortalidad de los pacientes totales
- Coste por día en UCI.
- Duración media de estancia de los pacientes totales

### **5.5. Recogida y análisis de los datos**

La recogida de variables se realizó a partir de los datos obtenidos del Sistema Informático del Servicio de Medicina Intensiva y de los informes referentes a los pacientes atendidos durante los 4 meses de duración del estudio.

La información de los pacientes se reunió en la base de datos de forma anonimizada. Se registraron por tanto todas las variables de los pacientes con bacteriemia por BGN diagnosticada en UCI. Se realizó un estudio descriptivo de todas estas variables y se relacionó las variables microbiológicas con el tratamiento de soporte vital de cada paciente.

El tiempo total del estudio fue de 5 meses. Los 4 primeros meses se realizó el análisis bibliográfico de la repercusión del tema a estudio y se recogieron dichos datos de forma retrospectiva. Durante el último mes se realizó un análisis estadístico de los datos y se redactaron los resultados y las conclusiones.

Los datos microbiológicos se tomaron de los resultados obtenidos por el Servicio de Microbiología de cultivos y antibiograma. La información de los pacientes se reunió de forma anonimizada, registrando los datos de todas las bacteriemias diagnosticadas en UCI que cumplieron criterios de inclusión, en el programa Microsoft Office Excel 2017. Programa a partir del cual se hicieron los análisis estadísticos y se realizaron las tablas y gráficos. El análisis estadístico de los datos fue descriptivo, las variables categóricas se describieron como porcentaje de cada categoría y las continuas como medias y desviación estándar o medianas.

Los costes se calcularon en función de la media de estancia de los pacientes ingresados en UCI en 2018, siendo el coste por día en UCI de 1.262,13 euros, y se compararon con la estancia media de nuestros pacientes teniendo en cuenta dicho coste por día. Estos datos se obtuvieron por el Jefe de Servicio de la unidad y los cargos del HUMS.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Características de los pacientes

Durante los 4 meses de estudio estuvieron ingresados en UCI 112 pacientes, 15 de ellos presentaron bacteriemia por BGN, lo que supuso una **prevalencia** del 13,39%.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron un total de 15, de los cuales 5 (33,33%) eran mujeres y 10 (66,66%) fueron hombres.

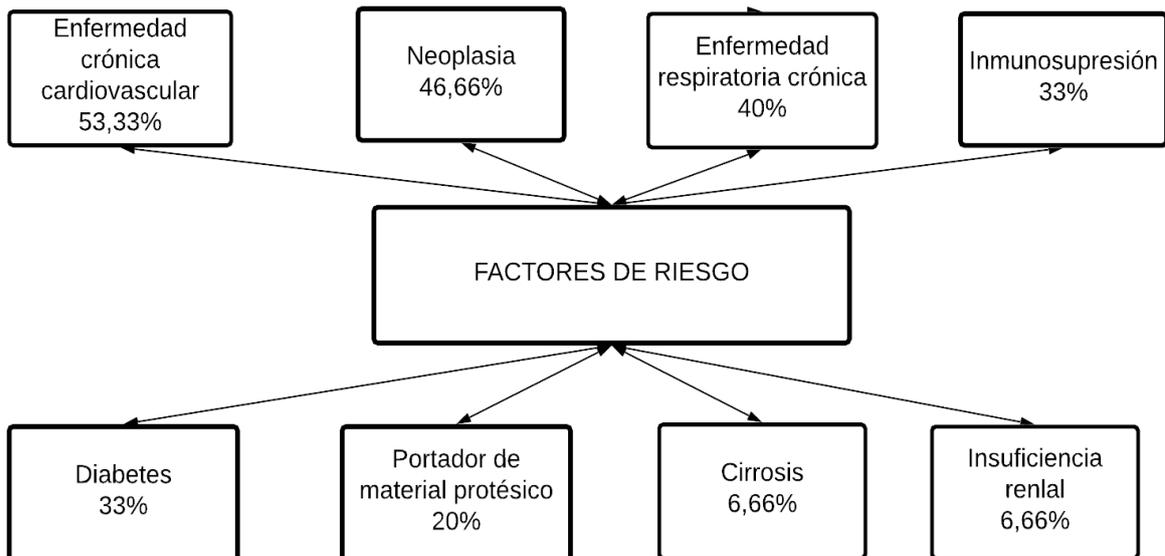
La media de **edad** fue 68,33 años y la mediana fue de 69 años (P50).

Para evaluar la gravedad de los pacientes se tomó la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (**APACHE II**), que tuvo una media de 17,86 y una mediana de 19 (P50), como puede observarse en la tabla 2.

Tabla 2. APACHE II y su relación con la mortalidad.

APACHE II	Nº Pacientes	% Pacientes	% Mortalidad
0-5	1	6,66%	100%
6 a 10	0	0	0%
11 a 15	3	20%	0%
16 a 20	6	40%	66,6%
21 a 25	4	26,66%	50%
26 a 30	1	6,66%	0%
>30	0	0	0%

Respecto a los **factores de riesgo intrínseco**, como se muestra en la figura 3, la enfermedad cardiovascular era la más prevalente, siendo 8 (53,33%) pacientes los que la padecían. 6 (40%) tenían una enfermedad respiratoria crónica, 7 (46,66%) presentaban neoplasias, 5 (33,33%) diabetes, 3 (20%) de ellos portaban material protésico, 5 (33,33%) estaban en tratamiento de inmunosupresión, 1(6,66%) tenía cirrosis, 1(6,66%) insuficiencia renal crónica y 1 (6,66%) de ellos trasplante de órgano sólido. La mayor parte de los pacientes presentaba factores de riesgo cardiovascular, HTA en el 73,33% de ellos, seguida de dislipemia.



*Figura 3. Factores de riesgo intrínsecos de los pacientes incluidos en el estudio.*

En cuanto a los **factores de riesgo extrínsecos**, como se muestra en la tabla 4, 10 (66,66%) de los pacientes habían sido tratados con antibioterapia en los 7 días previos a la bacteriemia y 10 (66,66%) habían sido sometidos a cirugía. Entre los dispositivos sanitarios con los que se realizó el tratamiento de los pacientes en UCI destacar que un 100% de ellos llevó un catéter venoso central (CVC), un catéter venoso periférico (CVP) y un catéter arterial. El 86,66% de los pacientes precisaron sonda vesical (SV). Se les practicó traqueostomía a 6 (40%) pacientes y llevaron tubo orotraqueal 10 (66,66%). También 10 (66,66%) llevó sonda nasogástrica (SNG). Además, otros métodos de tratamiento invasivo fueron los drenajes en 9 (60%), la transfusión de hemáties, la hemofiltración en 6 (40%) y la nutrición parenteral 3 (20%).

En la tabla 3 se puede observar que 6 (40%) de los pacientes que ingresaron en UCI provenían de una planta hospitalaria, 7 (46,66%) lo hicieron desde Urgencias y el resto provenían de la comunidad. Observamos que el principal motivo de ingreso fue por patología médica en 9 (60%) de los pacientes, siendo el segundo la cirugía general.

Tabla 3. Características generales de los pacientes.

<b>Factores de riesgo intrínseco:</b>	<b>N Pacientes</b>	<b>%</b>
- Enfermedad cardiovascular	8	53,33%
- Enfermedad respiratoria crónica	6	40%
- Neoplasia	7	46,66%
- Inmunosupresión	5	33,33%
- Diabetes	5	33,33%
- Portador material protésico	3	20%
- Cirrosis	1	6,66%
- Insuficiencia renal	1	6,66%
- Trasplante órgano sólido	1	6,66%
<b>Factores de riesgo extrínseco:</b>		
- Antibioterapia previa	10	66,66%
- Cirugía	10	66,66%
- Catéter arterial	15	100%
- CVC	15	100%
- CVP	15	100%
- SV	13	86,66%
- SNG	10	66,66%
- Tubo Orotraqueal	10	66,66%
- Traqueostomía	6	40%
- Drenaje	9	60%
- Hemofiltración	6	40%
- Nutrición parenteral	3	20%
<b>Procedencia :</b>		
- Hospital	6	40%
- Urgencias	7	46,66%
- Comunidad	2	13,33%
<b>Motivo de Ingreso:</b>		
- Cirugía General	6	40%
- Patología Médica	9	60%

## 6.2. Características de la infección

### 6.2.1. Pacientes

La clínica de los pacientes se observan en la tabla 4, que muestra que todos presentaron un estado mental alterado durante la bacteriemia, así como una de las características más observadas fue la leucocitosis, seguida de hipotensión y fiebre. De los 15 pacientes con bacteriemia, 10 presentaron shock séptico y los 5 restantes sepsis.

Para identificar a los pacientes con más probabilidad de malos resultados se calculó el **qSOFA**, obteniendo una puntuación de 3 en el 73,33% de los pacientes y una puntuación de 1 y 2 la presentaron un 13,33% de los pacientes cada una (ver tabla 4).

Tabla 4. Clínica y gravedad de la infección en los pacientes.

Características de la infección	N Pacientes	% Porcentaje
Fiebre	14	93,33%
Hipotensión	12	80%
Fallo cardiaco	11	73,33%
Ventilación mecánica	11	73,33%
Estado mental alterado	15	100%
Leucocitosis	14	93,33%
qSOFA:		
1	2	13,33%
2	2	13,33%
3	11	73,33%

### 6.2.2. Bacteriemias

Teniendo en cuenta el tipo de **adquisición** de la bacteriemia (ver tabla 5), 17 (81%) fueron bacteriemias adquiridas en el ámbito hospitalario, de las cuales 7 (23,38%) fueron adquiridas fuera de UCI y 10 (47,6%) en UCI. 4 (19%) de las bacteriemias ingresaron desde urgencias con criterios de sepsis, por lo que se adquirieron en la comunidad, si bien no podemos valorar si alguna era sociosanitaria.

Tabla 5. Origen de la bacteriemia.

Origen bacteriemia	Total	N,(%) Mortalidad sobre el total
Comunidad	4	1, (4,7)
UCI	10	5, (23,8)
Planta hospitalaria	7	2, (9,52)
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>8, (38,09)</b>

Los métodos de tratamiento invasivo, como se observa en la tabla 6, fueron la **causa** de 10 (47,6%) del total de las bacteriemias estudiadas, y provocaron la muerte del paciente el 30% de ellas, que representó el 20% del total de pacientes con bacteriemia. Los métodos de soporte invasivo o cirugía causaron 4 (40%) bacteriemias de las adquiridas en UCI, y de estas la mortalidad fue del 25%, 1 (6,66%) de los 15 pacientes.

Tabla 6. Comparativa del foco de las bacteriemia totales y las adquiridas en UCI.

	<b>N, (%) Bacteriemias (n=21)</b>	<b>N, (%) Mortalidad</b>	<b>N, (%) Adquiridas en UCI (n=10)</b>	<b>N, (%) Mortalidad adquiridas en UCI</b>
<b>Foco bacteriemia</b>				
<b>Respiratorio</b>	4, (19)	3, (75)	3, (30)	2, (66,66)
<b>Abdominal</b>	4, (19)	0	1, (10)	0
<b>Urológico</b>	2, (9,5)	1, (50)	1, (10)	1, (100)
<b>Quemadura</b>	1, (4,7)	1, (100)	1, (10)	1,(100)
<b>Tratamiento invasivo</b>	<b>10, (47,6)</b>	<b>3, (30)</b>	<b>4, (40)</b>	<b>1, (25)</b>
- <b>Cirugía</b>	5, (23,8)	2, (40)	0	0
- <b>Catéter</b>	4(19)	1, (25)	3, (30)	1, (33)
- <b>Sonda SNG</b>	1(4,7)	0	1, (10)	0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>8 (38,09)</b>	<b>10</b>	<b>5, (50)</b>

Las bacteriemias causadas por distintos patógenos en el mismo paciente se individualizaron, lo que supuso que la mortalidad fuera considerada para cada una. Esto sólo ocurrió en un paciente, con una bacteriemia debida a 2 patógenos diferentes asociada a cirugía y no adquirida en UCI. Un paciente tuvo 4 bacteriemias por distinto patógeno en diferentes momentos del ingreso, por lo que al hablar de bacteriemia se trataron de forma individual y sólo la última fue causa de mortalidad. El último de los casos con bacteriemia mixta por 3 microorganismos fue dado de alta, sin afectar por ello a la mortalidad total.

Las bacteriemias más frecuentes, sin estar asociadas al manejo invasivo, tuvieron como **focos** principales el abdominal y el respiratorio, seguido de las de origen urológico. En la tabla 6 se ha comparado la mortalidad de las bacteriemias en función de su adquisición o no en UCI y calculando el porcentaje respecto a su foco de origen. El foco de la infección de las bacteriemias causadas por tratamiento invasivo se atribuyó en mayor medida al catéter en un 19,04% de los casos y a la cirugía en un 23,8%. Las bacteriemias asociadas a catéter fueron causadas en su totalidad por *P. aeruginosa*.

### 6.3. Características microbiológicas de las bacteriemias

Durante el periodo del estudio se detectaron 21 bacteriemias en UCI por BGN en 15 pacientes, debido a distintas bacteriemias en el mismo paciente en diferente momento del ingreso o causadas por distintos patógenos. En la tabla 7 se muestran los **microorganismos** más frecuentemente aislados en los hemocultivos, que fueron la *P. aeruginosa* en 7 bacteriemias (33%), la *E. coli* en 4 (19%) y la *K. pneumoniae* en 3 (14%). El resto fueron *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter amalonaticus*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Bacteroides uniformis*.

Tabla 7. BGN prevalentes, respecto a las de pacientes con antibioterapia previa.

Especie causal	N, (%) Bacteriemias (n=21)	N, (%) Antibioterapia previa (n=14)	N,(%) Adquirida en UCI (n=10)
<i>P. aeruginosa</i>	7, (33)	6, (42,87)	5, (50)
<i>E. coli</i>	4, (19)	1, (7,14)	1, (10)
<i>K. pneumoniae</i>	3, (14)	2, (14,28)	1, (10)
<i>K. oxytoca</i>	1, (5)	-	-
<i>C. freundii</i>	1, (5)	-	-
<i>E. cloacae</i>	1, (5)	1, (7,14)	1, (10)
<i>C. amalonaticus</i>	1, (5)	1, (7,14)	-
<i>S. marcescens</i>	1, (5)	1, (7,14)	1, (10)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1, (4)	1, (7,14)	-
<i>B. uniformis</i>	1, (4)	1, (7,14)	1, (10)
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>10</b>

Los microorganismos presentaron más **resistencias** en función de si habían sido adquiridos en UCI y si habían recibido tratamiento antibiótico previo, todas las *P. aeruginosa* que presentaron resistencia tenían estos antecedentes. De las 7 *P. aeruginosa*, 2 eran MDR y 1 era XDR, lo que supuso resistencias en el 42,8% de ellas. Una de las *E. coli* era parcialmente resistente a quinolonas y de las 3 *K. pneumoniae* una de ellas era BLEE (betalactamasas de espectro extendido).

En el estudio el 66,66% de las bacteriemias diagnosticadas habían sido precedidas por antibiótico antes del ingreso, de estas el 42,85% eran *P. aeruginosa*, y fueron multirresistentes el 33% de ellas. El 47,61% habían sido adquiridas en UCI, siendo el 50% de estas *P. aeruginosa* el agente causal. De las 10 bacteriemias adquiridas en UCI el 30% fue resistente y dentro de las que recibieron antibioterapia previa el 35,71%.

#### 6.4. Características del tratamiento

En la tabla 8 se pueden observar los **antibióticos** más utilizados como tratamiento empírico en la unidad, el meropenem se administró al 53,33% de los pacientes con bacteriemia, amikacina al 33,33% y piperacilina/tazobactam al 26,66%.

Tabla 8. Tratamiento antibiótico.

Tratamiento antibiótico	N veces usado en tratamiento de bacteriemia	% Pacientes
Meropenem	8	53,33%
Tobramicina	1	6,66%
Ceftazidima	2	13,33%
Amikacina	5	33,33%
Piperacilina/Tazobactam	4	26,66%
Ceftriaxona	2	13,33%
Levofloxacino	1	6,66%
Cefotaxima	3	20%
Ciprofloxacino	1	6,66%
Metronidazol	1	6,66%

La **duración media de tratamiento** fue de 8 días. El tiempo medio que se tardó en proporcionar un tratamiento adecuado fue de 1,6 días, por resistencias al antibiótico empírico o por retraso en el tratamiento tras el diagnóstico de la bacteriemia.

Como **causas de retirada del tratamiento**, la principal fue el desescalamiento en un 26,66% de los pacientes y la segunda, en un 20%, fue por fracaso del tratamiento empírico a causa de resistencias las resistencias a este. Otras medidas tomadas fueron la retirada del catéter, curación de herida quirúrgica, cirugía y drenaje del líquido ascítico.

Como se ha comentado, en nuestro estudio el 20% recibió **tratamiento inadecuado**, la mortalidad de estos fue del 66,66% mientras que los que recibieron el tratamiento correcto tuvieron una mortalidad del 41,6%.

### 6.5. Evolución de los pacientes con bacteriemia

Como se observa en la tabla 9, la media de **estancia hospitalaria** en los pacientes con bacteriemia en la unidad fue de 26,53 días y la mediana 15 (P50). La media de días de estancia en el hospital calculada a partir de todos los pacientes, durante 2018, fue de 6,83 días y la mediana 3,16. De estos datos podemos calcular el coste, siendo el precio por día en UCI de 1.262,13 euros, que la estancia de un paciente en UCI fue de 8.620,97 euros, y la media de los pacientes en UCI con bacteriemia por BGN supuso un coste muy superior, de 33.484,30 euros.

Tabla 9. Comparativa pacientes de UCI y pacientes con bacteriemia por BGN en UCI.

	Pacientes UCI	Bacteriemias BGN en UCI
<b>Estancia</b>	6,83 días	26,53 días
<b>Coste</b>	8.620,97 euros	33.484,3 euros
<b>Mortalidad</b>	22,32%	62,5%

La mortalidad en UCI fue de 7 (46,66%) pacientes, mientras que 8 fueron trasladados a planta. Teniendo en cuenta sólo los pacientes con bacteriemia adquirida en UCI la

mortalidad fue del 62,5%. La mortalidad en UCI de todos los pacientes ingresados en los 4 meses de estudio fue de 22,32%.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Características de los pacientes

Durante los 4 meses de estudio estuvieron ingresados en UCI 112 pacientes, de los cuales el 13,39% presentó bacteriemia por BGN. En el estudio ENVIN 2017<sup>6</sup>, de un total de 24.616 pacientes 858 presentaron bacteriemia por BGN, lo que supuso un 3,48% del total. En el estudio EPIC II<sup>26</sup> a nivel mundial, de 14.414 pacientes 3.165 tuvieron bacteriemia por BGN, lo que supuso el 21,95% de los pacientes.

Respecto al **sexo** un 33,33% fueron mujeres y el 66,66% fueron hombres, comparados con el estudio<sup>25</sup> realizado en Estados Unidos en 1064 pacientes con bacteriemia por BGN, el 46,66% fueron mujeres y el 53,34% fueron hombres. También en el estudio EUROACT<sup>10</sup> la mayoría de los pacientes con bacteriemia fueron hombres, el 65,4%. Estos datos mostraban una mayor prevalencia de bacteriemias en los hombres, sin embargo, este hecho se debía principalmente a que tenían mayor prevalencia en UCI, como se mostró en el estudio EPIC II, en el cual la prevalencia total de hombres en UCI en 14.414 pacientes, con y sin infección fue del 61,9%, y dentro de los 7.330 pacientes infectados fue del 65,5%.<sup>26</sup>

En relación a la **edad**, en nuestro estudio la mediana fue de 69 y la media de 68,33. Como se observa en la tabla 10, en el estudio realizado a pacientes de UCI con bacteriemia por BGN<sup>25</sup>, la mortalidad fue mayor en los pacientes de edad más avanzada 66,5 años, mientras los que sobrevivieron tenían una media de 63 años. Al igual que en el estudio EUROACT<sup>10</sup>, donde la media de edad fue de 59,5 años, siendo de 57,2 en los que fueron dados de alta y de 63,7 en los que fallecieron. Sin embargo, en nuestro estudio la mortalidad no aumentó respecto a la edad. En el estudio ENVIN<sup>6</sup> la media fue de 62,8 y en el estudio EPIC II<sup>26</sup> fue de 59,1.

Respecto a la escala **APACHE II**, los pacientes con más gravedad tuvieron mayor mortalidad, siendo su media 20,28, en comparación con la puntuación media de 18,25 de los pacientes a los que se les dio el alta. También en el estudio comparado<sup>25</sup>, la mortalidad se relaciona con los más graves con una media de 19, siendo de 16 en los dados de alta. En un estudio<sup>27</sup> en Grecia la media de esta escala fue de 20,6, en nuestro estudio la media de esta escala fue 17,86 y la mediana 19, mientras en el estudio ENVIN<sup>6</sup> la media fue de 14,87 y la mediana de 14. En los estudios que tuvieron la media más elevada se observó mayor mortalidad, lo que permite relacionar que una mayor puntuación en la escala APACHE II, o mayor gravedad al ingreso, da lugar a un peor pronóstico.

En cuanto a los **factores de riesgo intrínseco** para adquirir una infección, las comorbilidades más prevalentes en nuestros pacientes fueron las enfermedades cardíacas crónicas y las neoplasias, seguidas de la inmunosupresión, lo que coincide con los datos del estudio comparado<sup>25</sup>, en el que también las neoplasias supusieron una de las principales patologías y con mayor prevalencia de enfermedad respiratoria, hepática y renal. Esta última fue la que más se diferenciaba en ambos estudios, siendo

bastante menor en el nuestro. En el estudio EPIC II<sup>26</sup> también las enfermedades más prevalentes fueron las cardiovasculares, las respiratorias y las neoplasias, mientras en el ENVIN predominaba la diabetes.<sup>6</sup> En el estudio EUROBACT<sup>10</sup> los factores intrínsecos más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y los pacientes inmunosuprimidos.

Además, como factores de riesgo observamos que el 66,66% de pacientes llevaban tratamiento antibiótico previo y a un 66,66% se le había realizado una cirugía previa. En un estudio<sup>9</sup> de 2007 el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo fue del 60,75%, similar a nuestros resultados. Relacionándolo con la mortalidad, en nuestro estudio el 71,42% habían sido tratados con antibioterapia previamente y el 62,3% en el estudio comparado<sup>25</sup> (ver tabla 10).

También se asoció mayor duración de la estancia a la mortalidad, siendo la media de los pacientes fallecidos de 34 días respecto a los 19 días de media de los pacientes que fueron dados de alta, sin embargo en el estudio comparado la estancia fue similar en ambos pacientes siendo de 23 y 24 días respectivamente.<sup>25</sup> La media de nuestros pacientes fue de 26,5 días, similar a la de un estudio<sup>28</sup> realizado en Londres en 2009 por bacteriemias adquiridas en UCI, que tuvo una duración de 25 días.

Tabla 10. Comparativa de los pacientes dados de alta y fallecidos con el estudio comparado de USA.<sup>25</sup>

Variables de los pacientes	HUMS Alta (n=8)	USA Alta (n=753)	Fallecidos HUMS (n=7)	Fallecidos USA (n=311)
<b>Edad:</b>	71,1	62,3	65,14	65
<b>Sexo: Mujer</b>	3, (37,5)	356, (47)	2, (28,75)	140 (45)
<b>Hombre</b>	5, (62,5)	397, (53)	5, (71,42)	171, (55)
<b>APACHE II</b>	18,25	16	20,28	19
<b>Días de estancia</b>	19,75	24	34,28	23
<b>Adquirida en UCI</b>	3, (37,5)	350 (46,48)	5, (71,42)	153, (49,2)
<b>Factores de riesgo intrínseco:</b>				
- E. Cardiovascular crónica	4, (50)	136, (18,06)	4, (57,14)	78, (25,08)
- E. Respiratoria crónica	3, (37,5)	171, (22,71)	3,(42,85)	92, (29,58)
- Neoplasia	4, (50)	340, (45,15)	3,(42,85)	128, (41,1)
- Inmunosupresión	2, (25)	290, (39,30)	3,(42,85)	134, (44)
- Diabetes	4, (50)	195, (25,90)	1, (14,28)	79, (25,40)
- Material protésico	2, (25)	-	1, (14,28)	-
- Cirrosis	-	105, (13,94)	1, (14,28)	65, (20,9)
- Insuficiencia renal	-	126, (16,73)	1, (14,28)	68, (21,86)
- Trasplante órgano sólido	-	-	1, (14,28)	-
<b>Factores de riesgo extrínseco:</b>				
- Antibioterapia previa	5, (62,5)	405, (53,78)	5, (71,42)	194, (62,3)
- Cirugía	6, (75)		4, (57,14)	
- Hemofiltración	1, (12,5)	52, (6,92)	4, (57,14)	41, (13,62)
- Nutrición parenteral	2, (25)	56, (7,53)	1, (14,28)	19, (6,33)
<b>Procedencia :</b>				
- Hospital	3, (37,5)	143, (19)	3,(42,85)	88 (29)
- Urgencias	4, (50)	530 (70,4)	3,(42,85)	178, (57,2)
- Comunidad	1, (12,5)	-	1, (14,28)	-

En el estudio SOAP<sup>29</sup> de los pacientes que presentaron bacteriemia por BGN el 46,34% fueron ingresados por patología quirúrgica y por patología médica el 44,73%, sin embargo, en nuestro estudio fue más frecuente el ingreso por patología médica, siendo el 60%, mientras que por patología quirúrgica ingresaron el 40% de los pacientes.

## 7.2. Características de la bacteriemia

En nuestra unidad las bacteriemias nosocomiales supusieron el 81%, mientras que el 19% fueron adquiridas en la comunidad con un cultivo positivo en las primeras 48 horas. Menor prevalencia se observó en un metaanálisis<sup>30</sup> donde se analizaban diversos estudios de bacteriemias por BGN, en el cual las nosocomiales representaron el 53%.

Haciendo referencia sólo a las **adquiridas en UCI**, que fueron el 47,6% del total, la asistencia sanitaria por tratamiento con métodos de soporte invasivo o cirugía causó el 40% de ellas. En el estudio SOAP<sup>29</sup> el 27,36% de las bacteriemias por BGN fueron

adquiridas en UCI, lo que en comparación supone mayor prevalencia de adquisición en UCI en nuestra unidad.

La principal **causa** de bacteriemia en nuestro estudio fue debida a infección quirúrgica, en el 23,8% de ellas. En nuestro estudio otros focos de infección prevalentes, no relacionados con métodos invasivos, fueron el abdominal y respiratorio con un 19% cada uno. Con la misma frecuencia del 19%, se asociaron a catéter venoso y hubo un caso relacionado con las complicaciones por el manejo de la sonda NSG. Se observó que los métodos invasivos fueron la causa del 47,6% de las bacteriemias estudiadas. En el estudio ENVIN 2017 <sup>6</sup> las bacteriemias más frecuentes asociadas a métodos invasivos provenían de ITU por sonda vesical un 31%, de las cuales el 63,72% fue causado por BGN, seguidos de un 28% por neumonías relacionada con ventilación mecánica, de las cuales las BGN fueron la causa del 71,69% y posteriormente por las secundarias a infección de catéter siendo un 11,8%, con un 36,27% de ellas causadas por BGN. Puede observarse que en nuestra unidad sólo por BGN se superaron las infecciones asociadas a catéter totales del estudio ENVIN.

### 7.3. Características microbiológicas

#### 7.3.1. Bacteriemias

En cuanto a las características microbiológicas de las bacteriemias, en la tabla 11 se han comparado los distintos **agentes causales** con los de los estudios EPIC II<sup>26</sup> y ENVIN 2017<sup>6</sup>. En todos ellos las principales bacterias han sido *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* spp. Estos datos se reafirmaban en diversos estudios, que indicaban mayor prevalencia de estos tres agentes patógenos, sin embargo, en ellos también presentó alta frecuencia *Acinetobacter baumannii*,<sup>31 26</sup> mientras en nuestro caso, ninguna de las bacteriemias tuvo como agente causal este BGN.

Tabla 11. Comparación de la prevalencia de bacterias Gram negativas en UCI.

	N, (%) HUMS Zaragoza	% ENVIN	% EPIC II
<i>E. coli</i>	4, (19%)	22,49%	25,70%
<i>P. aeruginosa</i>	7, (33%)	21,33%	31,94%
<i>K. pneumoniae</i>	3, (14%)	18,65%	20,39%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1, (5%)	3,26%	-
<i>C. freundii</i>	1, (5%)	0,82%	-
<i>E. cloacae</i>	1, (5%)	5,59%	11,16%
<i>C. amalonaticus</i>	1, (4%)	0,82%	-
<i>S. marcescens</i>	1, (4%)	6,06%	-
<i>Acinetobacter</i> ssp.	-	1,63%	14,35%
<i>Bacteroides</i> ssp.	2, (8%)		
Otros	-	18,85%	27,26%

De las 10 bacteriemias **adquiridas en UCI**, 3 (30%) eran resistentes y fueron resistentes 5 (35,71%) de las 14 que recibieron antibioterapia previa. De las 7 bacteriemias por BGN sin tratamiento antibiótico previo 1 (14,2%) fue resistente, por lo que se observó que la antibioterapia previa aumentaba la tasa de resistencias. Al igual

que en nuestro caso, en otros estudios se ha demostrado este aumento debido al tratamiento previo, como en el estudio realizado en 2011<sup>32</sup> donde se observó que el 56% de los pacientes con *P. aeruginosa* MDR había recibido tratamiento previo, o el estudio EPIC II<sup>33</sup> en el que el 44% de ellas era MDR. En nuestro caso el 66,66% de las *P. aeruginosa* MDR o XDR había recibido tratamiento previo.

Respecto a 7 *P. aeruginosa* en nuestro estudio, 2 eran MDR y una era XDR, lo que supuso una tasa de **resistencia** del 42,8%. Tasas de resistencia elevadas también se observaron en el estudio ENVIN 2017<sup>6</sup>, especialmente destacables respecto a los carbapenems, 37% en *P. aeruginosa*, 28% en *K. pneumonia* y 46,2% en *A baumannii*. Datos preocupantes si se comparan con un estudio<sup>25</sup> de Estados Unidos en el cual se demostró que del total de BGN causantes de bacteriemia el 5,9% cultivos cumplieron con los criterios de MDR, siendo el organismo MDR más común *P. aeruginosa*, como lo fue nuestro caso. En el estudio EUROBACT<sup>10</sup> se encontró que más del 47,8% de BGN en UCI eran MDR y que las tasas de resistencias iban aumentando progresivamente. Con porcentajes de resistencias a carbapenemasas de 69% en *Acinetobacter* spp, de 37% de *Klebsiella* spp. y de 5,7% *Pseudomonas* spp. A diferencia de los estudios anteriores, en nuestro caso ninguna de las *K. pneumoniae* presentó resistencias para carbapenems.

Este aumento de microorganismos MDR ha supuesto una elevación del coste de las bacteriemias, llegando a ser cinco veces superior al tratamiento por bacterias no resistentes<sup>34</sup>, debido al alto grado de fallo del tratamiento empírico precoz.<sup>35</sup> En nuestro caso, este fallo en el tratamiento fue debido en su totalidad a las resistencias.

Los microorganismos presentaron más resistencias en función de si fueron adquiridos en UCI y si recibieron tratamiento antibiótico previo, todas las *P. aeruginosa* que presentaron resistencia tuvieron estos antecedentes. En un estudio realizado en Estados Unidos se observó que los pacientes que habían recibido tratamiento previo presentaban bacteriemias por BGN con resistencias al tratamiento empírico con mayor frecuencia que los que no lo habían recibido.<sup>9</sup>

### 7.3.2. Pacientes

En la tabla 12 se comparan los 3 patógenos más frecuentes en los 15 pacientes de nuestro estudio con el estudio SOAP<sup>29</sup>. De los 4 pacientes con bacteriemia por *E. Coli* 1 (25%) se adquirió en UCI, de 4 pacientes con *P. aeruginosa* 3 (75%) se adquirieron en UCI, y de los 4 con bacteriemia por *Klebsiella* 1 (25%) se adquirió en UCI. En el estudio SOAP<sup>29</sup> el 30,4% de *E. coli* se adquirió en UCI, el 35,6% de *P. aeruginosa* y el 33,8% de *Klebsiella* spp. La causa de la mortalidad en nuestro estudio fue de 2 (50%) pacientes por *E. coli*, 2 (50%) pacientes por *Pseudomonas* y 1 (25%) por *Klebsiella*, mientras en el estudio comparado la mortalidad fue del 22,8%, 34,4% y 23,9%, respectivamente.

Tabla 12. Comparativa sobre pacientes con bacteriemia por especie de BGN, adquisición en UCI y mortalidad.<sup>29</sup>

Microorganismo	N, (%) Total		N, (%) Adquirida en UCI		N, (%) Mortalidad	
	HUMS (n=15)	SOAP (n=451)	HUMS	SOAP	HUMS	SOAP
<i>E. coli</i>	4, (26,6)	158, (35)	1, (25)	48, (30,4)	2, (50)	36, (22,8)
<i>Pseudomonas</i>	4,(26,6)	163, (36)	3, (75)	58, (35,6)	2, (50)	56, (34,4)
<i>Klebsiella spp</i>	4, (26,6)	71, (15)	1, (25)	24, (33,8)	1, (25)	17, (23,9)

### 7.3. Características del tratamiento

Respecto a los **antibióticos** más utilizados en nuestra unidad, meropenem fue el tratamiento del 66,66% de las bacteriemias, amikacina del 33,33% y piperacilina/tazobactam del 26,66%, esto coincide con el estudio EUROBACT<sup>10</sup> en el que los carbapenems fueron los antibióticos más usados empíricamente y piperacilina/tazobactam fue el tercero en orden de frecuencia. En un estudio americano de microbiología<sup>9</sup>, se observó que los antibióticos más utilizados como tratamiento empírico también fueron piperacilina/tazobactam en el 24.2%, amikacina en el 16.1%, meropenem en el 15.1%, y otros como fluoroquinolonas en el 24.2% y cefalosporinas en el 20.4%.

**Duración media de tratamiento** en la estancia en UCI por BGN fue de 8 días. Hay estudios en los que se recomienda para el tratamiento de las bacteriemias BGN entre 7 y 14 días<sup>36 37</sup>, sin embargo, otros estudios prefirieron una pauta corta de tratamiento menor a 7 días, incluso de 3-5 días en infecciones adquiridas en UCI, excepto en las bacteriemias adquiridas por catéter, en las que mantuvieron una pauta de 14 días.<sup>38</sup> En una revisión sobre la duración del tratamiento de las bacteriemias, no se ha observado una variación pronóstica en función del tiempo de la pauta antibiótica, por lo que no hay una pauta de tratamiento general ideal.<sup>39</sup>

Debido al aumento de las resistencias, el estudio EUROBACT<sup>10</sup> concretó que una monoterapia empírica con piperacilina/tazobactam o un carbapenem puede ser inadecuada hasta en un tercio de los pacientes con bacteriemia nosocomial adquirida en UCI. En nuestro caso en el 20% recibió tratamiento no adecuado, la causa fue el uso de un tratamiento empírico al cual era resistente la bacteriemia, por resistencia de *P. aeruginosa* MDR, *E. coli* parcialmente resistente a las quinolonas y *B. thetaiotaomicron* resistente a piperacilina/tazobactam. Mejores resultados que los que se obtuvieron en un estudio en Londres, en el que se observó que un 29,6% recibió tratamiento no adecuado.<sup>28</sup> En un estudio<sup>25</sup> de Estados Unidos se observó que en el 23.03% de las bacteriemias el tratamiento aplicado no fue apropiado, siendo adecuado en el 76.97%. Este estudio permitió considerarlo un determinante clave de la mortalidad a corto plazo entre los pacientes con sepsis y shock séptico por BGN y más importante aún, estos hallazgos indicaron que la presencia de un patógeno MDR estaba fuertemente asociada con el tratamiento inadecuado.

Se estima que en UCI ante un tratamiento inadecuado la **mortalidad** está por encima del 60% en las bacteriemias causadas por organismos resistentes.<sup>27</sup> En nuestro caso

la mortalidad de los pacientes que recibieron de inicio un tratamiento inadecuado fue del 66,66%, mientras que los que lo recibieron adecuadamente tuvieron una mortalidad del 41%, aunque ambos son porcentajes elevados se observa una diferencia del 25% entre ambas mortalidades. En los pacientes críticos el retraso en la prescripción del tratamiento empírico adecuado tuvo como resultado un aumento de la mortalidad, mientras que la prescripción temprana de un tratamiento antibiótico efectivo se ha vinculado a resultados clínicos mejorados.<sup>25 40 41</sup>

#### 7.4. Evolución de los pacientes con bacteriemia

La **duración de estancia** en la unidad de los pacientes con bacteriemia fue de media 26,53 días y la media de todos los pacientes ingresados en UCI fue de 6,83 días, dato que coincide con la estancia media de los pacientes en el estudio ENVIN 2017<sup>6</sup>.

El **coste** medio de estancia de un paciente en UCI en 2018 fue de 8.620,97 euros, mientras que en los pacientes con bacteriemia por BGN fue de 33.484,3 euros, lo que supone un incremento elevado. Este aumento de mortalidad, de duración de la estancia y de costes sanitarios se observó también en un estudio en el que se obtuvo un incremento de la estancia de 6,2 días y los costes se elevaron de 31.915 dólares a 52.449 dólares en los pacientes infectados por BGN.<sup>42</sup>

Evaluando la evolución de los pacientes en UCI se observó una **mortalidad** del 46,66%, 7 de los pacientes, mientras que 8 fueron trasladados a planta hospitalaria. Teniendo en cuenta sólo las bacteriemias adquiridas en UCI la mortalidad fue del 62,5%. Mejores resultados se obtuvieron en el estudio<sup>25</sup> de Estados Unidos, en el que se observó una mortalidad del 29.2% en los pacientes con bacteriemia por BGN.

En un estudio<sup>16</sup>, publicado en 2006, se demostró que las bacteriemias adquiridas en UCI aumentaban tres veces la mortalidad de los pacientes ingresados. En nuestro caso la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por BGN fue del 46,66%, mientras que la mortalidad de todos los pacientes ingresados en UCI durante el tiempo de estudio fue del 22,32%, con lo que se confirma el aumento de mortalidad. En un estudio realizado en 2001 la mortalidad de las bacteriemias BGN de UCI fue del 53%.<sup>43</sup>

## 8. CONCLUSIONES

- La prevalencia de pacientes con bacteriemia por BGN en UCI es del 13,39%.
- Los pacientes con bacteriemias por BGN en UCI se caracterizan por ser hombres, presentar gravedad al ingreso, ser pacientes de edad avanzada, con muchas comorbilidades, al igual que en el resto de UCI.
- Las bacteriemias asociadas a tratamiento invasivo en el HUMS se relacionan en mayor medida a la cirugía y al catéter venoso. La causa más prevalente de las asociadas al catéter venoso fue en su totalidad por *P. aeruginosa*.

- Los microorganismos más frecuentes en nuestra unidad fueron *P. aeruginosa*, *E.coli* y *K. pneumoniae*. Los que presentaron más resistencias en función de si habían sido adquiridos en UCI y si habían recibido tratamiento antibiótico previo, todas las *P. aeruginosa* que presentaron resistencia tenían estos antecedentes. El 42,86% de *P. aeruginosa* fue MDR o XDR.
- La mortalidad se vio incrementada en función de la escala APACHE II, el tratamiento empírico inadecuado y su adquisición en UCI.
- La bacteriemia se relaciona con el aumento de la mortalidad, el tiempo de estancia y los costes sanitarios. Respecto a los pacientes ingresados en UCI, las bacteriemias por BGN suponen un aumento de la estancia media de 6,83 días a 26,53, un incremento del coste de 8.620,97 euros a 33.484,3 y un aumento de la mortalidad del 22,32% al 46,66%.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*. 2016;7(3):267-279. doi:10.1080/21505594.2015.1134072
2. Bakan AB, Arli SK. Development of the peripheral and central venous catheter-related bloodstream infection prevention knowledge and attitudes scale. 2019. doi:10.1111/nicc.12422
3. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. In: *Critical Care Medicine*. ; 2005. doi:10.1097/01.CCM.0000168253.91200.83
4. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111-130. doi:10.1016/S0213-005X(07)74242-8
5. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):647-664. doi:10.1128/CMR.00002-14
6. ENVIN HELICS E H SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC) GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SEPSIS.; 2017.
7. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11. doi:10.4161/viru.27372
8. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011;1:47. doi:10.1186/2110-5820-1-47
9. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):1987-1994. doi:10.1128/AAC.01509-06
10. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1930-1945. doi:10.1007/s00134-012-2695-9
11. Cockerill Iii FR, Wilson JW, Vetter EA, et al. *Optimal Testing Parameters for*

- Blood Cultures.*; 1996. <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/38/12/1724/304691>. Accessed March 27, 2019.
12. Loza Fernández De Bobadilla E, Creixems MR. *Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón Coordinadora: Elena Loza Fernández de Bobadilla Autoras.* <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia3a.pdf>. Accessed May 5, 2019.
  13. Rupp ME, Cavalieri RJ, Marolf C, Lyden E. Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):201-205. doi:10.1093/cid/cix304
  14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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
  15. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: A guide for non-intensivists. *Postgrad Med J.* 2017. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134519
  16. Descorps-Declere A, Azoulay E, Cohen Y, et al. Excess Risk of Death from Intensive Care Unit--Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1118-1126. doi:10.1086/500318
  17. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic Monitoring in Sepsis. *Crit Care Nurs Clin.* 2011;23(1):149-169. doi:10.1016/J.CCELL.2010.12.009
  18. Giannakopoulos K, Hoffmann U, Ansari U, et al. The Use of Biomarkers in Sepsis: A Systematic Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(6). doi:10.2174/1389201018666170601080111
  19. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):609-634. doi:10.1128/CMR.00016-12
  20. Rhee C, Murphy M V., Li L, Platt R, Klompas M. Improving documentation and coding for acute organ dysfunction biases estimates of changing sepsis severity and burden: A retrospective study. *Crit Care.* 2015. doi:10.1186/s13054-015-1048-9
  21. el auspicio de B, Candel González Ferrer Roca P Vidal Cortés R Zaragoza Crespo FR. *Recomendaciones Sociedades Científicas Participantes.* [www.codigosepsis.com](http://www.codigosepsis.com). Accessed May 13, 2019.
  22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
  23. de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, group on behalf of the B study. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. Opal SM, ed. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001104. doi:10.1371/journal.pmed.1001104
  24. CDC, Ncezid, DHQP. *THE NHSN STANDARDIZED INFECTION RATIO (SIR) A Guide to the SIR.* <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/nhsn-sir-guide.pdf>. Accessed March 27, 2019.
  25. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):596. doi:10.1186/s13054-014-0596-8
  26. Vincent J, Rello J, Marshall J, et al. The Extended Prevalence of Infection in the ICU Study : EPIC II. *Crit Care.* 2009.
  27. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care.* 2003;7(5):R78-83. doi:10.1186/cc2358
  28. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1276-1285.

- doi:10.1093/jac/dkq088
29. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*. 2006. doi:10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A
  30. *Does Combination Antimicrobial Therapy Reduce Mortality in Gram-Negative Bacteraemia? A Meta-Analysis.*  
[https://www.medicine.wisc.edu/sites/default/files/domfiles/infectiousdisease/Doe s combination antimicrobial therapy reduce mortality....%28Safdar..Maki; Lancet 2004;4%29.pdf](https://www.medicine.wisc.edu/sites/default/files/domfiles/infectiousdisease/Doe%20s%20combination%20antimicrobial%20therapy%20reduce%20mortality....%28Safdar..Maki; Lancet 2004;4%29.pdf). Accessed May 15, 2019.
  31. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):420. doi:10.1186/1471-2334-14-420
  32. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1201-1208. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03420.x
  33. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. *The Extended Prevalence of Infection in the ICU Study: EPIC II.*  
[https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2009/67882/PREI2010\\_jamav302n21.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2009/67882/PREI2010_jamav302n21.pdf). Accessed May 5, 2019.
  34. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Supplement\_2):S82-S89. doi:10.1086/499406
  35. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1232-1240. doi:10.1093/cid/cir063
  36. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter- Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. doi:10.1086/599376
  37. Daneman N, Shore K, Pinto R, Fowler R. Antibiotic treatment duration for bloodstream infections in critically ill patients: a national survey of Canadian infectious diseases and critical care specialists. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(6):480-485. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2011.07.016
  38. Rubinstein E. Short antibiotic treatment courses or how short is short? *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:76-79. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2007.06.017
  39. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(6):R267. doi:10.1186/cc10545
  40. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *J Hosp Med.* 2011;6(7):405-410. doi:10.1002/jhm.899
  41. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients. *Chest.* 2003;123(5):1615-1624. doi:10.1378/chest.123.5.1615
  42. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and Economic Outcomes of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2223. doi:10.1001/archinte.162.19.2223
  43. Warren DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Nosocomial Primary Bloodstream Infections in Intensive Care Unit Patients in a Nonteaching Community Medical Center: A 21- Month Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1329-1335. doi:10.1086/322483