

María Elena Laín Miranda

Características epidemiológicas,
clínicas y microbiológicas de las
bacteriemias del servicio de
Urgencias del Hospital
Universitario Miguel Servet de
Zaragoza

Departamento

Microbiología, Medicina Preventiva y Salud
Pública

Director/es

Rezusta López, Antonio
Toyas Miazza, Carla
Castillo García, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LAS BACTERIEMIAS DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL

Autor

María Elena Laín Miranda

Director/es

Rezusta López, Antonio
Toyas Miazza, Carla
Castillo García, Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

2016

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología,
Medicina Preventiva y Salud Pública



TESIS DOCTORAL

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
MICROBIOLÓGICAS DE LAS BACTERIEMIAS DEL SERVICIO DE
URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
DE ZARAGOZA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

M^a Elena Laín Miranda

Directores:

Javier Castillo García, Antonio Rezusta López y Carla Toyas Miazza

Zaragoza, Noviembre 2015

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que se han implicado directa o indirectamente en la realización de este trabajo, en especial, a mis directores de tesis. Al Dr. Antonio Rezusta por haberme acompañado y ayudado en todo momento. Al Dr. Javier Castillo por sus sugerencias y su estímulo. A la Dra. Carla Toyas por sus consejos y críticas. Sin ellos este trabajo no hubiera concluido.

A la Dra. M^a José Revillo, que me prestó su ayuda y colaboración en todo momento.

A la Dra. M^a Cruz Villuendas, por todo lo que me ha enseñado.

A las técnicas del laboratorio de Microbiología de la sección de hemocultivos y antibióticos, por la ayuda prestada en el día a día.

A Pablo Ruiz, por el tiempo que dedicado al ayudarme en la revisión de los aspectos clínicos de las bacteriemias.

Al Dr. Javier Povar, por su colaboración desde el servicio de Urgencias.

A la Dra. Desiré Gil, del servicio de Infecciosos, por empujarme en los inicios y por el ánimo transmitido en todo momento.

A Pablo Cebollada, por su ayuda y paciencia conmigo, en el análisis estadístico de los datos.

A mis amigas, siempre dispuestas a ayudarme en los momentos más difíciles.

A mi madre, por estar siempre ahí, de manera incondicional.

A mis hijas, que me dan energía y son el motor de mi vida.

A mi marido, por su paciencia y comprensión.

A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	08
ÍNDICE DE FIGURAS	11
I. INTRODUCCIÓN	13
1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA	13
2. IMPORTANCIA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA	14
3. CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS	15
4. EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA BACTERIEMIA	23
5. BACTERIEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS	26
6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA BACTERIEMIA	28
6.1 MALDI-TOF	30
6.1.2 MALDI- TOF DIRECTO DEL HEMOCULTIVO POSITIVIZADO	34
6.1.3 IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS MEDIANTE MALDI-TOF TRAS UN PERIODO MUY CORTO DE INCUBACIÓN EN CULTIVO SÓLIDO	36
7. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA	37
II. JUSTIFICACIÓN	41
III. OBJETIVOS	43
1. OBJETIVO PRINCIPAL	43
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
IV. MATERIAL Y MÉTODO	45
1. TIPO DE ESTUDIO, PERIODO Y ÁMBITO DE ESTUDIO	45
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	45
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
4. VARIABLES	47
5. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS	53

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	60
V. CONSIDERACIONES ÉTICAS	63
VI. RESULTADOS	64
1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIA	64
1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	64
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	69
1.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	70
1. 4. MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA	78
1.5. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	86
1.5.1. AISLAMIENTOS	86
1.5.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	90
2. BACTERIEMIAS EN PACIENTES DADOS DE ALTA DESDE URGENCIAS	97
2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	97
2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	101
2.3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	103
2.3.1 AISLAMIENTOS	103
2.3.2 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	104
2.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	105
3. BACTERIEMIAS ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS	106
3.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	106
3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	109
3.3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	111
3.3.1. AISLAMIENTOS	111
3.3.2. RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS	112
3.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	112
4. BACTERIEMIAS EN PACIENTES SEGÚN GRUPO DE EDAD	114
4.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	114
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	117

4.3 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	119
4.3.1 AISLAMIENTOS	119
4.3.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	120
4.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	120
5. IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF	122
5.1. MALDI-TOF SOBRE MUESTRA DIRECTA	122
5.2. MALDI- TOF TRAS UN TIEMPO DE INCUBACIÓN BREVE	125
5.3. IMPACTO IDENTIFICACIÓN RAPIDA MEDIANTE MALDI-TOF	128
5.3.1. IMPACTO EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO	129
5.3.2. IMPACTO EN LA MORTALIDAD	130
VII. DISCUSIÓN	132
1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIAS	132
1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	132
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	134
1.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	135
1.4 MORTALIDAD DE LAS BACTERIEMIAS	137
1.5. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	139
1.5.1. AISLAMIENTOS	139
1.5.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	140
2. BACTERIEMIAS EN PACIENTES DADOS DE ALTA DESDE URGENCIAS	145
3. BACTERIEMIA ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS	148
4. BACTEREIMIA EN PACIENTES MUY ANCIANOS	151
5. IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF	154
5.1. MALDI-TOF SOBRE MUESTRA DIRECTA	155
5.1. MALDI- TOF TRAS UN TIEMPO DE INCUBACIÓN BREV	156
5.3. IMPACTO DE LA IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF	157
VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	160

VIII. CONCLUSIONES	162
VIII. BIBLIOGRAFÍA	166

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla1. Características epidemiológicas de la población	66
Tabla 2. Factores asociados a cuidados sanitarios	67
Tabla 3. Servicios de ingreso	68
Tabla 4. Características clínicas	69
Tabla 5.Tratamiento empírico	71
Tabla 6. Adecuación y tiempo administración antibiótico	71
Tabal 7. Tiempo de administración antibiótica	72
Tabla 8. Tratamiento inadecuado. Características epidemiológicas	73
Tabla 9. Tratamiento inadecuado. Factores asociados a cuidados sanitarios	74
Tabla10. Tratamiento antibiótico inadecuado. Características clínicas	75
Tabla11.Tratamiento inadecuado. Etiología de la bacteriemia	76
Tabla 12. Factores relacionados con el tratamiento empírico inadecuado	78
Tabla13. Mortalidad. Características epidemiológicas	79
Tabla 14. Mortalidad. Factores inmunosupresión	80
Tabla15.Mortalidad. Factores asociados a cuidados sanitarios	81
Tabla 16. Mortalidad. Características clínicas	82
Tabla 17. Mortalidad. Etiología de las bacteriemias	83
Tabla 18. Mortalidad. Tratamiento inadecuado	84
Tabla19. Tiempo de administración del antibiótico y mortalidad	85
Tabla 20. Factores relacionados con mortalidad	86
Tabla 21. Distribución de microorganismos causantes de bacteriemia	87
Tabla 22. Principales microorganismos causantes de bacteriemia	88
Tabla 23. Microorganismos causantes de bacteriemia	89

Tabla 24. Sensibilidad <i>S. aureus</i>	91
Tabla 25. Sensibilidad <i>E. faecalis</i>	91
Tabla 26. Sensibilidad <i>E. faecium</i>	92
Tabla 27. Sensibilidad <i>S. pneumoniae</i>	92
Tabla 28. Sensibilidad enterobacterias	93
Tabla 29. Sensibilidad <i>E. coli</i>	94
Tabla 30. Sensibilidad <i>K. pneumoniae</i>	94
Tabla 31. Sensibilidad <i>Enterobacter</i> spp	95
Tabla 32. Sensibilidad <i>P. aeruginosa</i>	96
Tabla 33. Pacientes dados de alta vs ingresados: características Epidemiológicas	98
Tabla 34. Pacientes dados de alta vs ingresados: factores de contacto con el sistema sanitario	100
Tabla 35. Pacientes dados de alta vs ingresados: Características clínicas	101
Tabla 37. Pacientes dados de alta vs ingresados: Bacteriemias Polimicrobianas	103
Tabla 38. Pacientes dados de alta vs ingresados: Etiología	103
Tabla 39. Pacientes dados de alta vs ingresados: Resistencia antibiótica	104
Tabla 40. Pacientes dados de alta vs ingresados: Adecuación y tiempo de administración	105
Tabla 41. BAC vs BC: Características epidemiológicas	107
Tabla 42. BAC vs BC: Características clínicas	109
Tabla 43. BAC vs BC: Bacteriemias polimicrobianas	111
Tabla 44. BAC vs BC: Etiología	111
Tabla 45. BAC vs BC: Resistencia antibiótica	112

Tabla 46. BAC vs BC: Adecuación y tiempo de administración del antibiótico	113
Tabla 47. Características epidemiológicas por grupos de edad	114
Tabla 48. Características clínicas por grupos de edad	117
Tabla 49. Bacteriemias polimicrobianas por grupos de edad	117
Tabla 50. Microorganismos aislados por grupos de edad	119
Tabla 51. Resistencia antibiótica por grupos de edad	120
Tabla 52. Adecuación y tiempo de administración antibiótico polimicrobianas por grupos de edad	121
Tabla 53. Identificación MD. Bacteriemias monomicrobianas y polimicrobiana	122
Tabla 54. Identificación MD según grupo microorganismo	123
Tabla 55. Score MD según grupo de microorganismo	125
Tabla 56. Score MD	125
Tabla 57. Identificación MI. Bacteriemias monomicrobianas y polimicrobianas	125
Tabla 58. Identificación MI según grupo microorganismo	126
Tabla 59. Score MI según grupo de microorganismo	127
Tabla 60. Score MI	127
Tabla 61. Informe microbiológico	128
Tabla 62. Informe microbiológico. Gram y MALDI-TOF	129
Tabla 63. Impacto MALDI-TOF en modificación antibiótico	129
Tabla 64. Impacto MALDI-TOF en modificación antibiótico en pacientes ingresados	130
Tabla 65. Impacto MALDI-TOF en la mortalidad	131
Tabla 66. Impacto MALDI-TOF en la mortalidad en pacientes ingresados	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución por sexo	67
Figura 2. Destino tras asistencia	68
Figura 3. Servicio de ingreso	68
Figura 4. Foco clínico	69
Figura 5. Gravedad	70
Figura 6. Distribución de microorganismos	87
Figura 7. Distribución por destino y edad	98
Figura 8. Distribución por destino y sexo	99
Figura 9. Distribución por destino y comorbilidad	100
Figura 10. Foco clínico. Pacientes dados de alta	102
Figura 11. Foco clínico. Pacientes ingresados	102
Figura 12. Distribución por destino y gravedad	102
Figura 13. Distribución por sexo y lugar de adquisición	106
Figura 14. Distribución por comorbilidad y lugar de adquisición	108
Figura 15. Foco clínico. BAC	110
Figura 16. Foco clínico. BC	110
Figura 17. Mortalidad según lugar de adquisición	100
Figura 18. Adecuación de tratamiento según lugar de adquisición	113
Figura 19. Distribución por sexo y gravedad	115
Figura 20. Distribución por comorbilidades y edad	116
Figura 21. Distribución por destino y edad	126
Figura 22. Distribución por foco y edad	118
Figura 23. Distribución por gravedad y edad	118
Figura 24. Distribución por mortalidad y edad	119

Figura 25. Adecuación tratamiento según edad_____	<u>121</u>
Figura 26. Identificación con MD según microorganismo_____	<u>123</u>
Figura 27. Identificación con MI según microorganismo_____	<u>126</u>
Figura 28. Modificación tratamiento antibiótico según tipo de informe_____	<u>130</u>

I. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA

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

Un hemocultivo positivo no significa siempre un episodio verdadero de bacteriemia. En ocasiones, los microorganismos aislados en la sangre del paciente proceden de la contaminación de los hemocultivos durante la extracción de la sangre o durante el procesamiento de la muestra en el laboratorio. No existen criterios universales que permitan diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación o “falsa bacteriemia”, pero sí hay algunos factores que ayudan al clínico a interpretar los hemocultivos positivos. El microorganismo aislado, el número de hemocultivos, y el tiempo de positivización son los más utilizados (2).

Por otra parte la bacteriemia verdadera puede ser transitoria, persistente o de brecha. La bacteriemia transitoria es la que se limita espontáneamente en menos de 8-12 h. La persistente es la que se

mantiene a pesar de un tratamiento apropiado, que para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha establecido en 7 días o más y para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* *meticilin sensible* (SAMS) en 2-4 días o más. La bacteriemia de brecha es la que ocurre durante el tratamiento antimicrobiano apropiado y cuando los hemocultivos previos ya eran negativos (3).

2. IMPORTANCIA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA

La incidencia de la bacteriemia es variable dependiendo del ámbito de realización de los estudios, de la población analizada y del lugar de adquisición. En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las bacteriemias incrementándose su incidencia en la población general (4). Este hecho se ha relacionado con factores como el aumento en la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, el incremento de pacientes inmunodeprimidos y el aumento de la resistencia antimicrobiana. En una reciente revisión en la que se incluyen artículos en lengua inglesa de países europeos y norteamericanos la incidencia varía entre 80 y 189 episodios/100.000 habitantes/año (5). Según un estudio realizado en España, se ha pasado de 130 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 270 episodios por 100.000 en 2006 (6).

La bacteriemia es una enfermedad grave, con una mortalidad a los 30 días del 15% al 30% y está clasificado entre las primeras siete causas de muerte en los países desarrollados (7).

Las variables que influyen en la mortalidad incluyen: características intrínsecas del paciente (ej. edad, enfermedad de base), origen de la infección (la bacteriemia por catéter y la bacteriemia con foco urinario presentan menor mortalidad que la bacteriemia de foco respiratorio), el microorganismo (su virulencia y resistencia antimicrobiana), la expresividad clínica (sepsis severa o shock séptico presentan mayor mortalidad) y el tratamiento (8). Dentro del tratamiento la administración precoz del antibiótico apropiado actualmente presenta gran interés (9,10).

3. CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS

Los criterios más frecuentemente utilizados para estudiar las bacteriemias son el lugar de adquisición, el foco de origen, la etiología y la enfermedad de base del paciente.

3.1 BACTERIEMIAS SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN

Tradicionalmente las bacteriemias se han clasificado en comunitarias y nosocomiales (11). Durante la última década debido a las nuevas opciones ambulatorias implementadas en pacientes no

hospitalizados las bacteriemias comunitarias se han subdividido en estrictamente comunitarias (BC) y en” bacteriemias relacionada con los cuidados sanitarios” (BAC) (12-14).

3.1.1 BACTERIEMIA COMUNITARIA

La bacteriemia comunitaria es aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 h de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido (11).

En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias son de origen comunitario. La etiología de las bacteriemias de adquisición comunitaria con criterios estrictos muestra un predominio de las bacterias gramnegativas (68%) sobre las grampositivas (31%). Por microorganismos son los más comunes *Escherichia coli* (49%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) y *Staphylococcus aureus* (7%). El origen más frecuente de la bacteriemia es la infección del tracto urinario (46-53%), seguido de la neumonía (12-27%) y de la infección intraabdominal (4-9%). Aproximadamente el 9% son de origen desconocido. La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11-16% (3).

3.1.2 BACTERIEMIA NOSOCOMIAL

La bacteriemia nosocomial (BN) se define como aquella que se adquiere en el hospital. En general, se presenta a partir de 48 horas desde el ingreso (15).

Las infecciones nosocomiales constituyen actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los centros sanitarios, siendo además una causa importante del aumento del gasto sanitario (16-18). En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) realizado en 49 hospitales norteamericanos durante 7 años (1995-2002), la incidencia de BN fue de 6 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarias (19). En nuestro país, la prevalencia de la infección nosocomial en los últimos años según el Estudio Español de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales (EPINE-SPP 1990-2014) ha estado entre el 8,5 y el 5,2 % encontrándose en el 2014 en 5,6% y la BN representa alrededor del 15% de todas las infecciones nosocomiales, ocupando el cuarto lugar en frecuencia (20).

3.1.3 BACTERIEMIA RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS

En el año 2002, Friedman y colaboradores proponen la introducción de una nueva categoría en la clasificación de las infecciones según el lugar de adquisición, que hace referencia a las infecciones de pacientes que aunque no estaban hospitalizados habían mantenido contacto reciente con el sistema sanitario. Se incluye así una tercera categoría conocida como “infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios”. Desde entonces, diversos trabajos (21) han mostrado que este tipo de infecciones, especialmente en el caso de las bacteriemias poseen unas características clínico- epidemiológicas propias, distintas a las adquiridas en la comunidad, y mucho más parecidas a las infecciones nosocomiales.

Desde el punto de vista de la etiología, en estas bacteriemias al igual que en las bacteriemias comunitarias predominan las bacterias gramnegativas, sin embargo al igual que ocurre en las bacteriemias nosocomiales los microorganismos causantes presentan mayor resistencia frente a los antibióticos, por lo que se han asociado a mayores tasas de tratamiento empírico inadecuado y mayor mortalidad (22-25).

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio ha sido el de conocer las características de estas bacteriemias en nuestro ámbito de trabajo.

3.2 BACTERIEMIAS SEGÚN EL FOCO DE ORIGEN

La identificación del foco de origen de la bacteriemia es fundamental ya que permite sospechar la etiología y ayuda así a la elección del tratamiento antimicrobiano empírico.

Según el foco las bacteriemias se clasifican en bacteriemias primarias (de origen desconocido) y bacteriemias secundarias. La bacteriemia primaria es aquella en la que no hay evidencia del foco de infección y la secundaria es aquella en la que hay un foco documentada microbiológicamente con el aislamiento del mismo microorganismo que en los hemocultivos (11). El origen abdominal y el respiratorio son los que se relacionan con peor pronóstico mientras que el origen urinario es el relacionado con menor mortalidad (26).

3.3 BACTERIEMIAS SEGÚN LA ETIOLOGÍA

3.31. BACTERIEMIA POR MICROORGANISMOS

GRAMPOSITIVOS

En la actualidad los microorganismos grampositivos son la causa más frecuente de bacteriemia (27). El aumento en el uso de los catéteres intravasculares, las manipulaciones instrumentales y el aumento en la población neutropénica parece estar relacionados con este predominio de los grampositivos (28-30).

Entre los grampositivos, caben destacar, por su frecuencia e importancia clínica, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos (ECN), *S. pneumoniae* y *Enterococcus* spp.

La bacteriemia por *S. aureus* presenta una elevada mortalidad entre 15-50% (31). En los países industrializados se estima de 10 a 30 episodios por 100.000 personas/año. En los últimos 20 años la tasa de bacteriemias por *S. aureus* se ha mantenido estable, pero no así la de *S. aureus* resistente a meticilina que tras aumentar del año 2000 al 2005, ha experimentado en los últimos diez años una reducción gracias a la mejora en los programas de control de la infección (32). Una de sus complicaciones más frecuentes es la endocarditis, siendo el principal agente etiológico de endocarditis infecciosa en los países industrializados (33).

Se define bacteriemia complicada por *S. aureus* cuando hay afectación del sistema nervioso central, embolismos sépticos, infección metastásica o bacteriemia recurrente a las 12 semanas. Los factores predictores de desarrollar una complicación son adquisición en la comunidad, hemocultivos de seguimiento positivos a las 48h- 96h, persistencia de fiebre a las 72h y manifestaciones cutáneas de infección sistémica aguda (petequias, vasculitis, equimosis, infartos) (34).

Cuando se aísla un estafilococo coagulasa negativo SCN, sólo el 12% constituirán una bacteriemia verdadera, aunque en conjunto sean la

tercera causa en frecuencia de bacteriemias debido a la alta prevalencia de infección nosocomial (35).

S. pneumoniae es una causa frecuente de infecciones comunitarias graves como la neumonía y la meningitis que con frecuencia se acompañan de bacteriemia, en el caso de la neumonía hasta en el 30% de los casos (36). Son factores de riesgo para bacteriemia por *S. pneumoniae* la infección por el VIH, la asplenia, el alcoholismo, la hipogammaglobulinemia, y síndrome nefrótico (37).

Actualmente, en Estados Unidos los aislamientos del género *Enterococcus* son la cuarta causa más frecuente de infección nosocomial y la tercera causa de bacteriemia, y suponen un 10,2% del total de las bacteriemias (38). Estas cifras son algo menores en Europa, donde las bacteriemias por enterococos suponen un 7,2% del total, y en España, donde representan aproximadamente el 5–6%.

En general, las bacteriemias enterocócicas ocurren en pacientes con hospitalización prolongada, enfermedades de base graves, pacientes a los que se les realiza manipulación instrumental y pacientes con presión antibiótica previa (39).

3.3.2. BACTERIEMIA POR MICROORGANISMOS

GRAMNEGATIVOS

En los últimos años, se han publicado varios estudios en los que se muestra que la frecuencia de bacteriemias por bacilos gramnegativos está aumentando (6,40). *E. coli* y *Klebsiella* spp son los gramnegativos mas frecuentemente productores de bacteriemia. Además de las enterobacterias, también representa una causa importante de bacteriemias *Pseudomonas aeruginosa* (41,42).

3.3.3 BACTERIEMIA POR ANAEROBIOS

La bacteriemia por anaerobios representa un 0,5–12% del total de las bacteriemias (43). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en estos procesos son bacilos gramnegativos, especialmente del grupo *Bacteroides fragilis* (44). El origen más común de la infección es intraabdominal en el 50–70% de los casos. La mortalidad de la bacteriemia por anaerobios es alta, oscila entre un 25 y un 44% (45).

3.4. BACTERIEMIAS SEGÚN EL TIPO DE PACIENTE

Las bacteriemias muestran importantes variaciones en su incidencia, en su origen y en su etiología en determinados tipos de pacientes: pacientes oncohematológicos (46), pacientes ancianos (47, 48,49), pacientes con infección por el VIH (50), pacientes cirróticos

(51) y pacientes en hemodialisis (52).

4. EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA BACTERIEMIA

Ante la invasión de las bacterias al torrente sanguíneo, el organismo presenta una respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) con unos síntomas y signos poco específicos, que es lo que se denomina sepsis.

Se define SRIS como la presencia de dos o más de los siguientes (53):

Variables generales

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia (> 90 latidos por minuto)
- Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto) o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 30$ mm Hg)
- Alteración del estado mental
- Edemas o balance hídrico positivo (> 20 Kg/Ml en 24 horas)
- Hiperglucemia (glucemia > 120 mg/l en ausencia de diabetes mellitus)

Variables Inflamatorias

- Leucocitosis ($> 12.000 \text{ mm}^3$)
- Leucopenia ($< 4000 \text{ mm}^3$)
- Número de leucocitos normal con $> 10\%$ de células inmaduras
- Proteína C reactiva en plasma > 2 desviaciones estándar (DE) del valor normal
- Procalcitonina > 2 DE del valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (TA sistólica $< 90 \text{ mm Hg}$, TA media $< 70 \text{ mm Hg}$ o descenso $> 40 \text{ mm Hg}$ en adultos)
- Saturación de oxígeno mixta venosa $> 70\%$
- Índice cardíaco $> 3,5 \text{ l/m/mm}^2$

Variables de disfunción de órgano

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO} < 300$)
- Oligoanuria aguda (diuresis $< 0,5 \text{ ml/Kg}$ por hora)

- Aumento de creatinina $> 0,5$ mg/dl
- Alteración de la coagulación INR $> 1,5$
- Trombopenia (< 100.000)
- Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dl)

Variables de hipoperfusión tisular

- Hiperlactatemia (> 1 mmo/L)
- Llenado capilar disminuido

Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales en sepsis, sepsis grave y shock séptico (54):

Sepsis

SIRS debida a infección documentada o sospechada

Sepsis grave

Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con la hipoperfusión tisular:

- Acidosis metabólica
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75$ mmHg o $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)

- Oligoanuria ($< 0,003$ L/h durante 3 h o $< 0,7$ L/h durante 24 horas)
- Coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina o disminución de plaquetas
 - del 50% o < 100.000 mm³)
- Encefalopatía (< 14 en la escala Glasgow)

Shock séptico

Hipotensión que persiste al menos 1 hora a pesar de la reposición de fluidos en presencia de signos de hipoperfusión o disfunción de órganos

5. BACTERIEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

La bacteriemia es un problema frecuente y grave en los servicios de urgencias. Los estudios sobre la epidemiología de la bacteriemia son muy escasos (55). La mayoría de los estudios sobre bacteriemias en urgencias se centran en los factores predictores de bacteriemia (56, 57) y en el manejo diagnóstico-terapéutico inicial y la sepsis grave en los servicios de Urgencias hospitalarios (58).

En Estados Unidos la incidencia se estima en 2 episodios por 1000 pacientes atendidos en urgencias (55). En un estudio realizado en hospital español la incidencia de bacteriemia fue de 0,99 episodios por cada 1.000 pacientes atendidos en el servicio de urgencias y de 10,3 episodios por cada 1.000 ingresos y presentó una mortalidad del 22% (59).

El foco más frecuente de las bacteriemias atendidas en urgencias es el urológico y el microorganismo aislado con más frecuencia es *E. coli*, seguido de *Klebsiella* spp, *S. aureus* y *S. pneumoniae* (59,60).

A raíz del trabajo publicado por Rivers y colaboradores (61) se determinaron una serie de objetivos (“paquetes de medidas”) que hay que cumplir en las primeras 6 h tras la detección de un paciente con sepsis grave en el los servicios de urgencias, fundamentalmente guiados por criterios hemodinámicos. Entre ellos se incluyó la necesidad de administrar un antibiótico de manera precoz. La cumplimentación de todas las medidas propuestas conducía en su estudio a una disminución de la mortalidad. Sin embargo, posteriores publicaciones que han analizado estos objetivos de manera individualizada han determinado que el principal factor asociado a la supervivencia es la administración precoz del antibiótico (62).

En los servicios de Urgencias a menudo se extraen hemocultivos en pacientes con sospecha de sepsis que tras un tiempo de observación y en situación de estabilidad clínica, son dados de alta estando pendiente el resultado de los mismos (63). En la mayoría de los casos existe un foco infeccioso ya objetivado en Urgencias y en todo caso no se había sospechado la bacteriemia asociada al mismo. Por esta razón es preferible utilizar el término bacteriemia en pacientes dados de alta

desde Urgencias que no el de bacteriemia oculta utilizado en las publicaciones en lengua inglesa (64).

Estas bacteriemias representan el 6-29% de los pacientes con bacteriemia visitados en urgencias. La mayor parte corresponden a infecciones del tracto urinario (27-69%) (64, 66) Respecto a la etiología, predomina *E. coli* (37-75%), seguidos de lejos por *Klebsiella* spp, *S. pneumoniae* y *S. aureus* (65,66).

En todas las series se constata una mortalidad muy baja, en torno al 0-5% (64-66). Este grupo de pacientes será objeto de estudio detallado en nuestro trabajo

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA BACTERIEMIA

El diagnóstico definitivo de la bacteriemia se establece cuando se aísla el microorganismo causal en la sangre del enfermo. El aislamiento del agente responsable es trascendente, además, para conocer su sensibilidad a los antimicrobianos e instaurar el tratamiento o las modificaciones necesarias a la terapia antimicrobiana empírica ya establecida (1).

Cuando los frascos hemocultivos llegan al laboratorio estos son incubados en sistemas automatizados de monitorización continua. Tras la positivización de los frascos de hemocultivos se realiza la tinción de Gram y la posterior identificación del agente etiológico (1).

Durante años, la identificación de microorganismos en los laboratorios de Microbiología Clínica se ha llevado a cabo, de manera rutinaria, de acuerdo a características fenotípicas.

Aunque algunas de estas pruebas tradicionales han sido automatizadas, requieren el crecimiento del microorganismo tras el subcultivo en medios sólidos de la sangre del hemocultivo positivizado, lo que retrasa la identificación desde horas hasta, con frecuencia, días tras la recepción de la muestra. Por otra parte, existen limitaciones evidentes ante la presencia de microorganismos que crecen con dificultad, inusuales o que muestran una actividad bioquímica limitada (67).

En las pasadas décadas se han producido numerosos avances en el manejo de los hemocultivos, desde la introducción de medios enriquecidos, pasando por la agitación continua de los frascos de cultivo y el desarrollo de programas que permiten una detección más rápida de crecimiento bacteriano (68).

Así a principios de los años 70 se empezó a utilizar el primer sistema automatizado de incubación de hemocultivos, sistema Bactec, en los laboratorios de Microbiología clínica. En los años siguientes este sistema fue perfeccionado con sistemas automatizados con monitorización continua del crecimiento bacteriano. Recientemente ha sido introducida para la identificación del agente causal una técnica de

PCR a tiempo real (lightCycler Septifast; Roche molecular System) inicialmente con el objetivo de reemplazar los sistemas automatizados de hemocultivos. Sin embargo en la actualidad esta técnica puede usarse como técnica complementaria pero no ha reemplazado a los sistemas automatizados de hemocultivos (69). Por todo ello era necesario el desarrollo de un método de identificación rápida en Microbiología.

6.1 MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of- Flight mass spectrometry)

El primer intento de identificar microorganismo usando la espectrometría de masas fue realizado en 1975 (Annhalt y Fenselau 1975), sin embargo los resultados no fueron reproducibles debido a la variabilidad causada por las condiciones y medios de crecimiento. Solamente con el descubrimiento de MALDI-TOF en los años 1980 fue posible la identificación de las proteínas ribosomales (Hillenkamp y Karas 1990)

MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of- Flight mass spectrometry) es una herramienta basada en la espectrometría de masas que permite obtener en unos minutos la identificación de bacterias (incluyendo micobacterias, levaduras y hongos filamentosos) (70). El desarrollo de la espectrometría de masas MALDI-TOF ha producido una gran revolución en los laboratorios de

microbiología dado que es una técnica fácil de manejar, rápida, de bajo coste que está desplazando la identificación basada en los métodos bioquímicos (71).

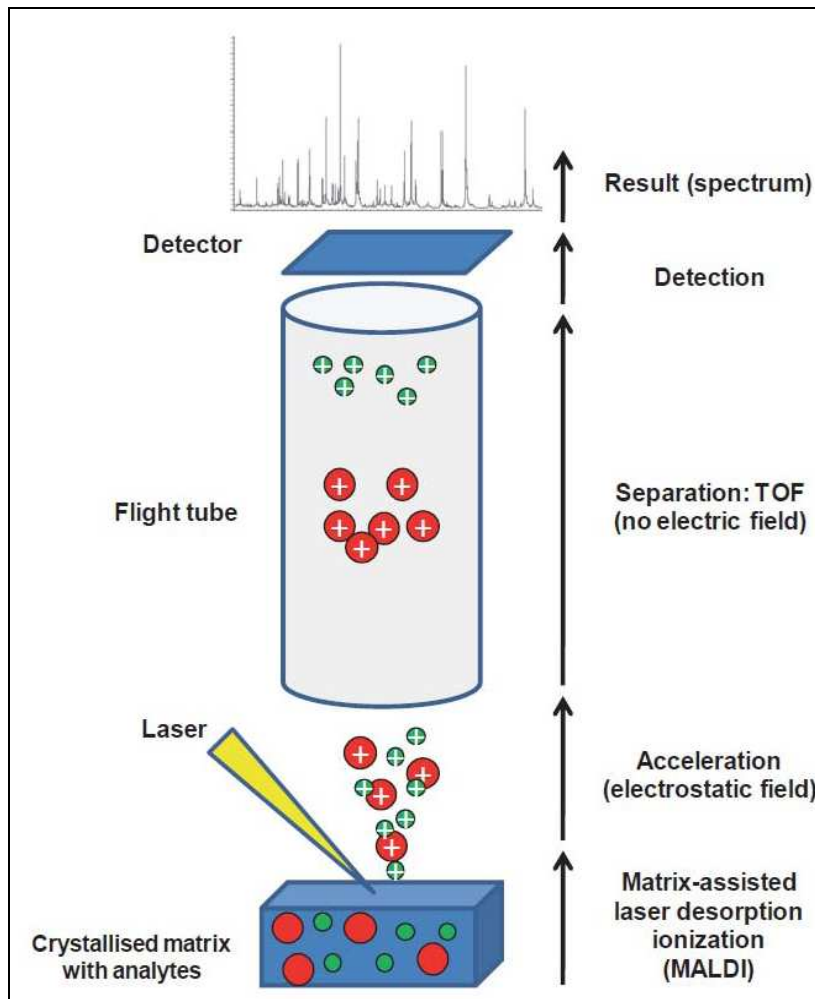
Los espectrómetros de masas están formados básicamente por tres elementos (72):

1. La fuente de iones, donde a partir de la muestra se forma un haz de iones en estado gaseoso.
2. El analizador de masas o tubo de vuelo, que separa los iones formados en función de su relación masa/carga (m/z)
3. El detector de los iones previamente separados

Las colonias de microorganismos se depositan sobre la placa portamuestras y, a continuación, sobre la muestra se deposita una disolución matriz que contiene moléculas con anillos aromáticos. Se deja evaporar el disolvente a temperatura ambiente, produciéndose la co-cristalización de la muestra y de la matriz. A continuación, la placa es introducida en la cámara de alto vacío, donde la muestra es expuesta a disparos de un láser de longitud de onda en la zona ultravioleta del espectro produciendo la vaporización e ionización de esa matriz, que eventualmente puede arrastrar en esa vaporización e ionizar a su vez a una muestra representativa de las proteínas contenidas en la muestra. Esas proteínas ionizadas son sometidas a aceleración en un campo eléctrico y a una migración a través de un tubo de vacío hasta un

detector. El tiempo que transcurra desde su vaporización/ionización hasta su detección dependerá del cociente masa/carga (m/z) de esa proteína, y ese cociente m/z permitirá determinar la masa exacta de la proteína de manera extremadamente fiable. En el caso de los microorganismos, se genera de esta forma un perfil de proteínas con diferentes cocientes m/z , que se comporta como una huella dactilar, permitiendo identificar con gran fiabilidad al microorganismo a partir de dicho perfil. El espectro de masas es la representación de la intensidad frente a la masa de los iones formados (72,73).

Esta huella, que es única para cada microorganismo, es comparada con las huellas de microorganismos presentes en la base de datos. En las condiciones de trabajo en los laboratorios de microbiología de MALDI-TOF, las proteínas que conforman la huella peptídica de cada microorganismo son las ribosomales debido a que se comportan como proteínas estructurales ya que mantienen una estructura conservada a lo largo del tiempo (74).



Esquema del equipo MALDI-TOF.

El software con el que se compara el espectro genera un valor (score) basado en la semejanza entre lo observado y los datos almacenados. Este score proporciona información sobre la validez de la identificación. Un score mayor de 2 es considerado generalmente válido para la identificación bacteriana a nivel de especie. Valores entre 2.0 y 1.7 proporcionan correcta identificación a nivel de género. Además el software proporciona resultados adicionales próximos a la mejor

identificación, facilitando así un listado de diez microorganismos ordenados de mayor a menor puntuación.

Si se introdujese una sola muestra, se puede obtener la identificación en 5-7 minutos. Si se utiliza una placa que contiene 96 muestras, los resultados pueden estar disponibles en 1 hora (75).



6.1.2 MALDI- TOF DIRECTO DEL HEMOCULTIVO POSITIVIZADO

Debido a la rapidez de esta tecnología, MALDI-TOF ha sido rápidamente aplicada a la identificación de microorganismos causantes de bacteriemia directamente del hemocultivo, en el momento en que este es identificado como positivo (76,77) ya que una apropiada terapia antimicrobiana frente al agente causal disminuye la mortalidad en los pacientes con bacteriemia (78). El problema con la aplicación de esta técnica directamente sobre la sangre del hemocultivo es que la alta concentración de proteínas del huésped interfiere con la detección de las

proteínas bacterianas, por lo que se han desarrollado protocolos para separar las proteínas bacterianas y las del huésped (79).

Esta técnica permite una rápida identificación del 80% de los patógenos con una precisión de $\geq 99\%$ (124).

Una de las limitaciones que posee es que las especie que poseen su estructura proteica ribosomal semejante como *E. coli* y *Shigella* spp o *S. pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo *mitis* no pueden diferenciarse por MALDI-TOF y requieren pruebas complementarias (75).

El informe telefónico de la tinción de Gram de la positivización del hemocultivo produce un importante impacto en el manejo terapéutico de las bacteriemias (80). La transmisión el mismo día de la positivización de la identificación del microorganismo causante de la bacteriemia gracias a aplicación de MALDI-TOF directamente sobre la sangre del hemocultivo positivizado puede representar una oportunidad para mejorar la adecuación del tratamiento empírico. En los últimos años ya se han publicado estudios para valorar el impacto de la técnica de espectrometría de masas sobre hemocultivo directo, evaluando la rapidez en la identificación del agente causal, la mejora en la terapia antimicrobiana, la disminución en la estancia hospitalaria, en el gasto hospitalario y en la mortalidad. Vlek y colaboradores en 2012 realizaron un estudio comparando MALDI-TOF en muestra directa con la identificación tradicional. El tiempo medio de identificación del

microorganismo era 28,8 horas menor con MALDI-TOF y mejoraba el tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras 24 horas (75.3% vs 64%, $P=0.01$) (81). Pérez y colaboradores en 2013 llevaron a cabo un estudio integrando MALDI-TOF con un equipo de intervención en el manejo de antibióticos en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos demostrando una reducción significativa en el tiempo de hospitalización (11.9 vs 9.3 días, $P= 0.01$) y el total de costes hospitalarios (82). Otro estudio publicado en 2013 por Huang y colaboradores ha demostrado que MALDI-TOF junto con un equipo de intervención en gestión de antimicrobianos disminuía el tiempo de intervención (84.0 vs 55.9 horas, $P< 0.001$) y mejoraba el tiempo de antibioterapia efectiva (30,1 vs 20,4) (83).

6.1.3 IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS MEDIANTE MALDI-TOF TRAS UN PERIODO MUY CORTO DE INCUBACIÓN EN CULTIVO SÓLIDO

La identificación mediante MALDI-TOF directa del hemocultivo positivizado requiere un procesamiento previo para evitar interferencias con las proteínas del huésped mediante lisis o centrifugación lo que conlleva costes y mano de obra. Recientemente se ha descrito una alternativa aplicando la técnica MALDI-TOF en cultivos bacterianos en medio sólido incubados un periodo muy corto de tiempo, no siendo

necesario costes adicionales, ni personal experimentado. La novedad es observar las placas de cultivo inoculadas mucho antes, dos horas de media para gramnegativos y 5,9 para grampositivos (84). La identificación mediante MALDI-TOF en estos subcultivos produce una identificación en el 80% de los casos en el día de positivización del hemocultivo (85).

7. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances de la Medicina tanto por sus efectos directos (curación de infecciones) como indirectos (permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, como los trasplantes, la ventilación mecánica, etc.) (86).

Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia (87).

S. aureus es paradigma de la adquisición de mecanismos de resistencia y el desarrollo de antimicrobianos ha sido parejo a su descripción. La resistencia a la meticilina fue comunicada en 1961, pero no fue hasta los años ochenta en los que las cifras de SARM

alcanzaron cantidades alarmantes, siendo en la actualidad un patógeno relevante en la infección nosocomial. No obstante, existen variaciones importantes entre distintas áreas geográficas y en algunos países se ha producido un importante descenso, gracias a la implantación de medidas epidemiológicas de control y mejora de pruebas de detección (88).

La resistencia a los antimicrobianos en bacterias gramnegativas de importancia clínica es un problema creciente. En enterobacterias, los principales aspectos de esta situación incluyen la resistencia a β -lactámicos, y la resistencia a quinolonas (89).

Varios estudios en España y en otros países indican que las cepas con estos mecanismos están creciendo, siendo particularmente preocupante la expansión de cepas de *E. coli* y de otras especies que producen β -lactamasas de espectro extendido (sobre todo de la familia CTX-M), que afectan a pacientes de la comunidad (89).

Es cada vez más frecuente que estos mecanismos no se observen de forma aislada, sino combinados en una misma cepa, lo que conduce a la multirresistencia. Este problema es también de gran trascendencia clínica en diversos bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, y en menor medida *Stenotrophomonas maltophilia* y algunas otras especies (89).

Hasta hace unos años los microorganismos multirresistentes se aislaban exclusivamente en las infecciones nosocomiales. Sin embargo,

en los últimos años la epidemiología de la resistencia antimicrobiana se ha modificado siendo cada vez más frecuente el aislamiento de microorganismos multirresistentes en el medio extrahospitalario. En la mayoría de los casos, afecta a pacientes que habían tenido previamente contacto con sistema sanitario (90), pero también se ha descrito el aislamiento de patógenos multirresistentes en pacientes sin ninguna contacto con la asistencia sanitaria como ocurre con las cepas de “*S. aureus* resistente a la meticilina estrictamente comunitario” (SARM-AC) y de *E. coli* productor de BLEE (91,92).

Este problema ha sido reconocido desde hace años por múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas en todo el mundo, siendo considerado actualmente uno de los principales problemas de salud pública, lo que ha motivado el diseño e implantación de estrategias dirigidas a paliar el problema (87).

La red europea de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*; EARS-Net, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/Pages/database.aspx>) es probablemente la base de datos supranacional más importante en este ámbito. En la misma se recoge información de unos 1.400 hospitales (que atiende en torno a los 100 millones de habitantes) procedente de múltiples redes nacionales que envían su

información al *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>). La base de datos abarca ocho microorganismos (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, y más recientemente *A. baumannii*) causantes de infecciones invasivas, para los que se dispone de información comparativa de más de 400.000 aislados obtenidos desde 1999. Un consorcio de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/es), la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID, (<https://www.escmid.org>) y el *Dutch National Institute for Public Health and the Environment* (RIVM) (www.rivm.nl) están promoviendo el programa *Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance* (CAESAR), para obtener información de países de Asia Central y Europa Oriental empleando la misma metodología que en EARS-Net (93).

II. JUSTIFICACIÓN

La bacteriemia es un proceso grave y frecuente que conlleva una importante morbi-mortalidad para el paciente. La mayoría de los estudios sobre bacteriemias se han realizado en pacientes hospitalizados, pacientes críticos, o en bacteriemias causadas por microorganismos concretos. Sin embargo los estudios sobre la epidemiología de la bacteriemia en los pacientes atendidos en los servicios de urgencias son muy escasos a pesar que es un problema grave y frecuente (55).

La sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiendo como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, y por tanto son entidades de especial interés para las áreas de Urgencias, donde una actuación precoz y adecuada, especialmente la administración del tratamiento antibiótico puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes (58). Por todo ello, es de suma importancia el conocimiento de la epidemiología local de las bacteriemias en este grupo de pacientes para así adaptar el tratamiento antimicrobiano empírico a la misma.

El uso del sistema MALDI-TOF, disponible en nuestro hospital desde el año 2010, aportando información rápida sobre la etiología de la bacteriemia, creemos que puede haber representado una oportunidad de mejora en la adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes atendidos en urgencias con dicha patología. Pocos son los estudios que se han publicado valorando el impacto que esta nueva herramienta diagnóstica tiene sobre el tratamiento y el pronóstico de la bacteriemia (81, 82,83).

III. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la epidemiología local y las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias diagnosticadas en el servicio de Urgencias y completar esta visión global analizando la aportación de la técnica MALDI-TOF en el diagnóstico rápido de la etiología de la bacteriemia.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la incidencia de la bacteriemia en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital.
2. Analizar las características de la población con bacteriemia.
3. Estudiar las características de las bacteriemias en función de su lugar de adquisición.
4. Estudiar las características de las bacteriemias en función de la edad.
5. Estudiar las características de las bacteriemias de los pacientes dados de alta del Servicio de Urgencias.
6. Analizar los factores asociados con el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado.

7. Analizar las variables relacionadas con la mortalidad por bacteriemia.
8. Describir la etiología de las bacteriemias y los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos más relevantes causantes de bacteriemia en nuestro medio.
9. Analizar los distintos métodos de identificación rápida de MALDI-TOF.
10. Evaluar el impacto de MALDI-TOF sobre la toma de decisiones clínicas en el paciente con bacteriemia.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. TIPO DE ESTUDIO, PERIODO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo de las bacteriemias de la población adulta diagnosticadas en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza de Marzo 2014 a Febrero de 2015.

El Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) es un hospital de tercer nivel, que atiende a la población del Área Sanitaria II de Zaragoza (300.00 habitantes). Dispone de 1.308 camas, posee servicios médicos, quirúrgicos (28 quirófanos), unidad de Cuidados Intensivos, unidad de Quemados, servicio de Hematología, Oncología, unidad de trasplante renal y médula ósea. Además dispone de un hospital de traumatología y un hospital materno-infantil. El servicio de Urgencias se divide en tres ámbitos de asistenciales: urgencias generales, urgencias traumatológicas y urgencias materno-infantiles.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los episodios de bacteriemia verdadera en población mayor de 14 años en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del HUMS detectados diariamente en el servicio de microbiología.

Se consideró como bacteriemia verdadera la presencia de uno de los siguientes criterios (3):

- Aislamiento en al menos un frasco de hemocultivos de microorganismos considerados patógenos: cocos Gram positivos (que no fuesen SCN ni *Micrococcus* spp); cocos Gram negativos, bacilos Gram negativos y hongos.
- Cuando el microorganismo aislado pudiese ser parte de la microbiota habitual de la piel (SCN, estreptococos del “grupo” *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*), se consideró bacteriemia verdadera solamente si se aisló en al menos dos tomas de hemocultivos y los aislamientos tenían el mismo antibiotipo y además el paciente presentaba cuadro clínico compatible con bacteriemia.
- Aislamiento de un SCN en un solo hemocultivo si el paciente tenía el mismo aislamiento en el catéter intravascular con un recuento ≥ 15 ufc.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Las bacteriemias de aquellos pacientes que habían sido remitidos al Servicio de Urgencias de este hospital desde otros hospitales.
- Las bacteriemias de aquellos pacientes que solicitaron en alta voluntaria.

- En la evaluación del impacto de MALDI-TOF se excluyeron aquellos pacientes en que no se pudo hacer el seguimiento tras el primer informe de microbiología.

4. VARIABLES

4.1 OBTENCIÓN DE DATOS

Tras la detección de bacteriemia en nuestro laboratorio de microbiología se realizó un seguimiento prospectivo de todas las bacteriemias procedentes del Servicio de Urgencias.

- Los datos microbiológicos se obtuvieron del sistema informático del laboratorio de Microbiología (SIGLO).
- Los datos clínicos se obtuvieron del programa informático del Servicio de Urgencias (PCH), de la historia clínica informatizada y la historia clínica en papel del paciente.
- El tratamiento empírico en urgencias y el tiempo de inicio de tratamiento antibiótico se obtuvieron del programa informático del Servicio de Urgencias (PCH).

4.2 VARIABLES RECOGIDAS

Las variables que se analizaran se agrupan en:

1. Datos administrativos:

- Edad y sexo

- Fecha y hora de asistencia en urgencias.
- Destino tras asistencia en urgencias: ingreso, alta, traslado y fallecimiento en urgencias.

2. Comorbilidades

- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Hepatopatía crónica
- Neoplasia maligna sólida
- Neoplasia hematológica
- Inmunosupresión: Paciente que recibía radioterapia, citostáticos o tratamiento quimioterápico durante el mes previo. Toma de corticoides (≥ 20 mg/día de prednisona durante al menos 2 semanas).
- Neutropenia: recuento de neutrófilos inferior a $500 /\text{mm}^3$
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La comorbilidad de la enfermedad de base se valoró según el índice de Charlson (94).

3. Variables clínicas

a) Origen de la bacteriemia.

- Se consideró que la bacteriemia tenía origen desconocido (bacteriemia primaria) cuando en el hemocultivo se aisló un microorganismo sin evidencia clínica del foco de infección.
- Se consideró bacteriemia secundaria a la que se desarrolló a partir de foco de infección documentado mediante datos analíticos y/o clínicos y/o radiológicos y/o microbiológicos.

b) Adquisición de la bacteriemia.

Se clasificó según la definición en bacteriemia nosocomial, comunitaria (11) y asociada a cuidados asistenciales (12):

- La bacteriemia comunitaria (BC): aquella que tuvo su origen en la comunidad y se detectó dentro de las primeras 48 h de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pudiera haberla inducido. (11)
- La bacteriemia nosocomial (BN): aquella que se desarrolló en el hospital. En general, se presenta a partir de 48 horas desde el ingreso (15).
- Bacteriemia relacionada con cuidados sanitarios (B-RCS): aquella que tuvo lugar en pacientes que, no estando hospitalizados, habían estado en contacto reciente con el sistema sanitario (12):
 - Los pacientes habían estado hospitalizados más de 48 horas en los tres meses anteriores.

-Las bacteriemias eran secundarias a un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo realizado de forma ambulatoria la semana previa.

-Los pacientes procedían de residencias de ancianos y centros de larga estancia.

-Los pacientes eran portadores de sonda vesical.

-Los pacientes eran portadores de catéter venoso.

-Los pacientes estaban en hemodiálisis.

-Los pacientes estaban en diálisis peritoneal.

c) Expresividad clínica

La gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se clasificó según la definición de: sepsis, sepsis grave y shock séptico (54)

4. Tratamiento de la bacteriemia

Tratamiento empírico: El pautado antes de conocer el agente etiológico aislado en los hemocultivos. Se consideró adecuado cuando incluía al menos un antimicrobiano sensible “in vitro” frente al aislado en los hemocultivos.

➤ **Primer informe microbiológico**

El informe realizado tras la positivización del hemocultivo.

El primer informe microbiológico se realizó de dos formas distintas:

-Informe de la tinción de Gram

-Informe de la identificación del microorganismo con MALDI-

TOF (directo de la sangre o tras un periodo de incubación corta)

➤ **Modificación del tratamiento empírico tras el primer informe microbiológico.**

Las modificaciones se clasificaron en:

- No cambio
- Ampliación de espectro
- Reducción de espectro
- Inicio antibiótico

5. Mortalidad de la bacteriemia

Se consideró la mortalidad cruda al mes tras el episodio de bacteriemia

6. Variables microbiológicas

- Bacteriemia monomicrobiana: solo se aisló un microorganismos
- Bacteriemia polimicrobiana: se aislaron más de un microorganismo
- Género y especie del microorganismo/s identificado/s

- Sensibilidad antibiótica. La definición de multirresistencia, extremada resistencia y panresistencia se basa en los criterios del ECDC (96).

7. Método utilizado de identificación mediante MALDI-TOF:

- MALDI-TOF directo
- MALDI-TOF tras incubación corta.

8. Score de identificación a nivel de especie MALDI-TOF.

El score de identificación a nivel de especie de MALDI-TOF directo y tras un periodo corto de incubación se estableció siguiendo la propuesta de Moussaoui y colaboradores en 2010 (95):

-Identificación:

Score ≥ 2

Score ≥ 1.7 y < 2

Score ≥ 1.4 en 4 sucesivas identificaciones propuestas coincidentes.

-No identificación:

No se encontraron picos en el espectro

Scores $\leq 1,7$ excepto si score ≥ 1.4 en 4 sucesivas identificaciones propuestas coincidentes.

5. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

El laboratorio de microbiología de nuestro hospital trabaja de 8 de la mañana a 3 de la tarde de lunes a sábado. Además existe un servicio de atención continuada de lunes a sábado de 3 a 9 de la tarde y domingos y festivos de 10 de la mañana a 9 de la tarde.

Los episodios de bacteriemia verdadera detectada en el servicio de microbiología se comunicaron telefónicamente diariamente al médico responsable del paciente informándole de la tinción de Gram y la identificación del agente causal el mismo día del procesamiento del hemocultivo positivizado (ya fuese el mismo día de la positivización o al día siguiente si había positivizado fuera del horario de trabajo del laboratorio) . En aquellos casos en que no se obtuvo la identificación por MALDI-TOF o bien el flujo de trabajo dentro del horario de atención continuada no permitió su realización se informó solamente la tinción de Gram.

Toma de muestras

La toma de muestras se realizó en el Servicio de Urgencias por el personal sanitario correspondiente.

Las muestras de sangre se inocularon en medios de cultivo líquido:

-PLUS Aerobic/F (Becton Dickinson)

Medio: Caldo enriquecido de caseína de soja, con CO₂ y resinas

Aplicación: Recuperación de bacterias y hongos de la sangre. Contiene resinas para la neutralización de antibióticos

-PLUS Anaebic/F (Becton Dickinson)

Medio: Caldo enriquecido de caseína de soja, prerreducido, con CO₂, N₂ y resinas

Aplicación: Recuperación de anaerobios facultativos y estrictos de la sangre. Contiene resinas para la neutralización de antibióticos

Incubación

Tras la inoculación se incuban en un sistema automatizado de monitorización continua (BACTEC 9240, Becton Dickinson Microbiológica Systems)

Se utiliza un protocolo universal, preestablecido, de 5 días de incubación

En las siguientes situaciones especiales se programará un protocolo de 14-21 días (1)

- Sospecha de endocarditis: 14 días
- Sospecha de brucelosis: 21 días
- Sospecha de bacterias y hongos de crecimiento lento: 14 ó 21 días en función del caso clínico.

Procesamiento

Tras la positivización se realizó la tinción de Gram. En función de la visión de Gram, se procedió al subcultivo en los medios idóneos para el microorganismo visualizado y la realización de un antibiograma disco-placa (que se incubarán hasta el día siguiente). Se realizó también la identificación sobre la muestra por técnica de proteómica (MALDI-TOF) el mismo día de la positivización si dicha positivización ocurría dentro de la jornada laboral. En horario de atención continuada se realizó siempre y cuando el flujo de trabajo lo permitió. Al día siguiente se confirmó la identificación mediante MALDI-TOF de colonia. Aquellos hemocultivos positivizados durante la noche se procesaron a primera hora de la mañana siguiente.

Subcultivo según visión de Gram

Visión Gram	Servicio peticionario	Agar sangre	Agar chocolate	Agar Schaedler (frasco anaero)	Otras placas
Cocos G+ racimos	Pediatría	x	x		
	UCI, Hematología, Oncología	x	x	x	
	Resto (*)	x			
Cocos G+ cadenas		x	x	x	
Cocos G-		x	x	x	
Bacilos G+		x	x	x	
Bacilos G-		x	x	x	
Levaduras		x	x		Agar cromogénico para levaduras
Bacilos G- y cocos G+ (mixtos)		x	x	x	McConkey y CNA
Basado en: Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2010. Blood Cultures. General detection and interpretation 3.4.1					

Para cualquier botella acompañante u otro hemocultivo extraído dentro de las mismas 48 horas, se subcultivó sólo en agar sangre a menos que la visión de Gram no coincidiese o el microorganismo no creciese en agar sangre.

Identificación

La identificación de los microorganismos causantes de bacteriemia se realizó mediante espectrometría de masas (EM) matrix-assisted laser desorption ionization time-of flight (MALDI-TOF) sobre muestra directa el mismo día de positivización en horario dentro de la jornada habitual y en el horario de atención continuada siempre y cuando el flujo de trabajo lo permitiese. Se ha empleado el sistema MALDI Biotyper™ de Bruker Daltonics, compuesto por el espectrómetro de masas (a) conectado a un ordenador de sobremesa (b). Se emplean tarjetas metálicas (c) de 96 pocillos para la introducción de las muestras en el espectrómetro. El software MALDI Biotyper consta de tres componentes principales, MALDI Biotyper RTC (Real Time Classification), MALDI Biotyper OC (Offline classification) y flexControl.



Protocolo rápido MALDI-TOF directo

1. Se extrajo 5ml de sangre del frasco positivo y centrifugar a 800 r.p.m. durante 10 minutos.
2. Se trasvasó el sobrenadante a otro tubo y se centrifugó a 4000 r.p.m. durante 10 minutos.
3. Se retiró el sobrenadante y dejó el pellet.
4. Se realizó el spot del pellet en la placa de MALDI-TOF.
5. Se dejó secar y se añadió 1 μ l de ácido fórmico puro.
6. Se dejó secar y se añadió 1 μ l de matriz.

7. Se dejó secar y se introdujo en MALDI-TOF

La identificación se complementó en algunos casos con las siguientes pruebas de identificación complementarias:

<i>Salmonella</i> spp.	Aglutinación con antisueros específicos
<i>S. pneumoniae</i>	Disco de optoquina
<i>E. coli</i>	Triple Sugar Iron Agar (TSI)

Desde Enero del 2015 se aplicó en horario de jornada laboral la técnica MALDI-TOF en cultivos bacterianos en medio sólido incubados un periodo muy corto de tiempo en medio sólido.

Protocolo MALDI-TOF incubación corta:

1. Se colocó una gota de sangre del frasco del hemocultivo positivizado en una placa de agar sangre.
2. Se incubó a 35°C en atmósfera de CO₂ durante 2h para Gram positivos y 4 horas para Gram negativos.
3. Del crecimiento diminuto observado se realizó el spot del pellet en la placa de MALDI-TOF.
4. Se dejó secar y se añadió 1 µl de ácido fórmico puro.

5. Se dejó secar y se añadió 1 µl de matriz.
6. Se dejó secar y se introdujo en MALDI-TOF

Protocolo MALDI-TOF colonia

1. Se depositó, con un asa, una cantidad de una colonia en la placa portamuestras.
2. Se añadió 1 µl de la disolución de matriz.
3. Finalmente, se dejó secar y se introdujo en MALDI-TOF.

Sensibilidad antibiótica definitiva

El estudio de la sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante el sistema automático de Walk Away (MicroScan, Siemens). La interpretación de los resultados se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) 2014 a excepción del estudio de sensibilidad para bacterias anaerobias que se realizó mediante antibiograma para bacterias anaerobias estrictas en medio semi-sólido: Galería ATBTM ANA EU (08) (bioMérieux).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de las variables se realizó en una base de datos con el programa Microsoft Excell para Windows. El análisis estadístico fue realizado con R versión 3.1.2 (2014-10-31). R Core Team (2015). R: A

language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de la cohorte global y comparación de subgrupos dentro de la cohorte. Después se analizó la identificación microbiológica mediante MALDI-TOF y su impacto en las bacteriemias. Finalmente se realizó un modelo de factores de riesgo de tratamiento empírico inadecuado y mortalidad al mes.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas: Las variables cualitativas se describieron con frecuencia y porcentaje; y las variables continuas se describieron con el mínimo, mediana, media, máximo, desviación típica y rango intercuartílico. Se estudió si las variables cumplían criterios de normalidad con el test de Shapiro-Wilk.

Para mostrar la relación entre variables cualitativas se aplicó el test de Chi-Cuadrado y el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación.

La comparación entre las medias de las variables cuantitativas se realizó mediante el Test de Mann Whitney en el caso de variables no normales o utilizando test de la t-Student en el caso de variables normales.

Se consideró que había diferencias significativas cuando $p \leq 0,05$.

En el estudio de los factores de riesgo para la mortalidad y el tratamiento inadecuado se realizó en primer lugar un análisis univariante mediante la técnica de la regresión logística, para analizar las relaciones de la variable dependiente con cada una de las variables (independientes) consideradas a priori como posibles factores de riesgo. Se calculó los riesgos relativos (RR) con los intervalos de confianza (IC) al 95% para la exposición a cada variable mediante tablas de contingencia.

Para completar el estudio se realizó un modelo multivariante a través de la técnica de regresión logística con el método de introducir hacia delante. Se analizaron las variables con un resultado significativo (significación para la χ^2 de Wald ≤ 0.05) en el modelo univariante y aquellas que resultaban relevantes en el estudio. Para evaluar si el modelo es estadísticamente significativo se utilizó el test de razón de verosimilitudes y el test de Wald. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado, se midió en términos de Odds Ratio (OR).

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio obtuvo el informe favorable del Comité Ético de Investigación clínica de Aragón (CEICA) y se realizó respetando la legislación nacional aplicable (Ley 14/2007 de investigación biomédica) así como los principios éticos internacionales (Declaración de Helsinki, Brasil, 2013). Los datos han sido codificados y se han utilizado solamente para los objetivos del estudio. Se garantiza la confidencialidad de los pacientes conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de datos de Carácter personal (LOPD, 15/1999 del 13 de Diciembre).

VI. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIAS

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

1.1.1. INCIDENCIA

Durante el periodo de estudio el número de pacientes mayores de 14 años atendidos en el Servicio de Urgencias (SUH) de nuestro hospital fue de 143.365. En ese periodo se detectaron en el servicio de Microbiología 445 episodios de bacteriemia verdadera procedentes de urgencias, por lo que la incidencia fue de 310,40 episodios de bacteriemia por 100.000 pacientes. De los 143.365 pacientes atendidos en urgencias ingresaron en el hospital un total de 20.773, siendo por tanto la incidencia en los que fueron ingresados desde el SUH de 2.216,91/100.000 pacientes.

1.1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIÓLOGICAS DE LOS PACIENTES

De las 445 bacteriemias verdaderas que se detectaron durante el periodo de estudio fueron excluidas 16, cinco debido a la solicitud de alta voluntaria y nueve por ser de pacientes que habían sido trasladados de otros hospitales. Finalmente se incluyeron en nuestro trabajo 429

episodios de bacteriemias que correspondían a 412 pacientes. Destaca la existencia de 13 pacientes que tras un primer ingreso por bacteriemias tuvieron en el periodo de estudio un nuevo episodio de bacteriemia e incluso hay dos pacientes que presentaron 3 episodios de bacteriemia.

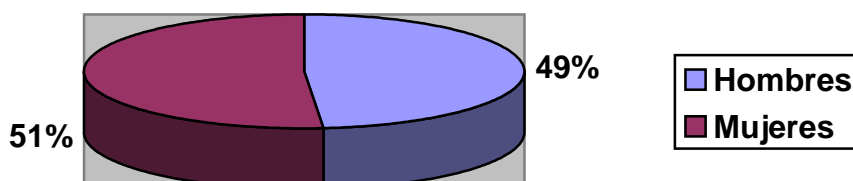
Las principales características de la población de estudio aparecen en la tabla 1. Se observa que hubo un ligero mayor porcentaje de hombres (51,28% varones, frente a 48,72% mujeres) y que la edad media fue 72,1 años (mediana 64 años, rango 16-97).

El índice de Charlson presentó una media de 2,2 siendo las comorbilidades más frecuentes la diabetes mellitus (cerca de un tercio de la población) y la neoplasia de órgano sólido (20,28%). En relación con el lugar de adquisición el porcentaje de bacteriemias comunitarias y asociadas a cuidados sanitarios fue muy similar, 51,98% y 48,02% respectivamente.

	Nº	%
Sexo		
M	209	48,72
V	220	51,28
Edad		
Media, rango	72,1(16-97)	
Comorbilidades		
Diabetes	136	31,7
Insuficiencia renal	60	13,99
Trasplante renal	9	2,1
Enfermedad pulmonar crónica	56	13,05
Hepatopatía	12	2,8
Neoplasia de órgano sólido	87	20,28
Neoplasia hematológica	31	7,23
Inmunosupresión	73	17,02
VIH	5	1,17
VIH (SIDA)	2	0,47
Charlson		
Media/mediana	2/2,2	
<4	342	79,72
>=4	87	20,28
Lugar de adquisición		
Comunitaria	223	51,98
Asociada	206	48,02
Destino tras asistencia		
Ingreso	344	80,19
Alta	58	13,52
Traslado	22	5,13
Exitus en SUH	5	1,17

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes

Figura1. Distribución por sexo



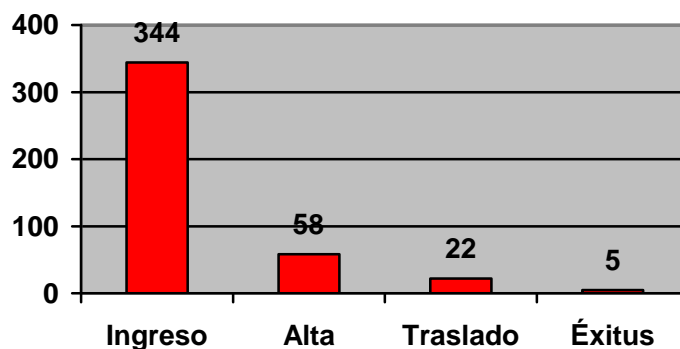
En las 223 bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios se analizó el factor de contacto con el sistema sanitario siendo el más frecuente el ingreso en los últimos tres meses en 141 pacientes (63%) seguido de procedencia de residencia en 36 (16,14%). Los factores asociadas a cuidados sanitarios se detallan en la siguiente tabla 2.

	Nº	%
Ingreso en los últimos tres meses	141	63,23
Residencia	36	16,14
Procedimientos invasivos en el último mes	17	7,62
Sonda vesical	23	10,31
Catéter intravascular	28	12,56
Hemodiálisis	9	4,04
Diálisis peritoneal	1	0,45

Tabla 2: Factores asociados a cuidados sanitarios

De las 429 bacteriemias fueron dadas de alta 58 (13,52%) y en 5 casos (1,17%) el paciente falleció mientras era atendido en el SUH.

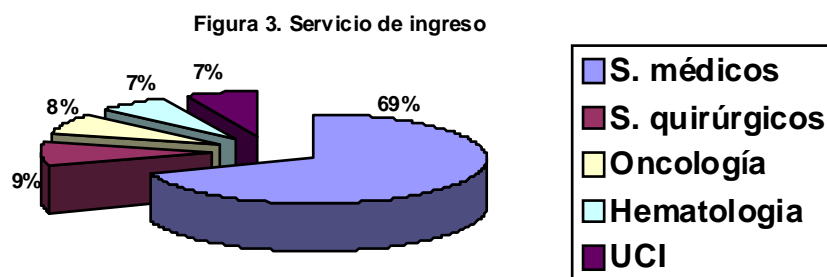
Figura 2. Destino tras asistencia



La distribución de los servicios de destino de los 344 pacientes (80,19%) que fueron ingresados se muestra en la tabla 3.

	Frecuencia	%
Servicio de Ingreso		
Servicios médicos	240	69,77
Servicios quirúrgicos	30	8,72
Hematología	24	6,98
Oncología	27	7,85
UCI	23	6,69

Tabla 3. Servicio de ingreso



1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al analizar las características clínicas se observó que el foco urológico fue el más frecuente con 171 bacteriemias (39,86%), seguido del abdominal (22,84%) y el respiratorio (13,29%). En un 12,82 % el foco fue desconocido. En cuanto a la expresividad clínica predominó la sepsis (59%).

	Nº	%
Foco Clínico		
Urinario	171	39,86
Abdominal	98	22,84
Respiratorio	57	13,29
Desconocido	55	12,82
Piel y tejidos blandos	24	5,59
Catéter	16	3,73
Osteoarticular	4	0,93
Cardiovascular	4	0,93
Gravedad		
Sepsis	256	59,67
Sepsis grave	135	31,47
Shock séptico	38	8,86

Tabla 4. Características clínicas

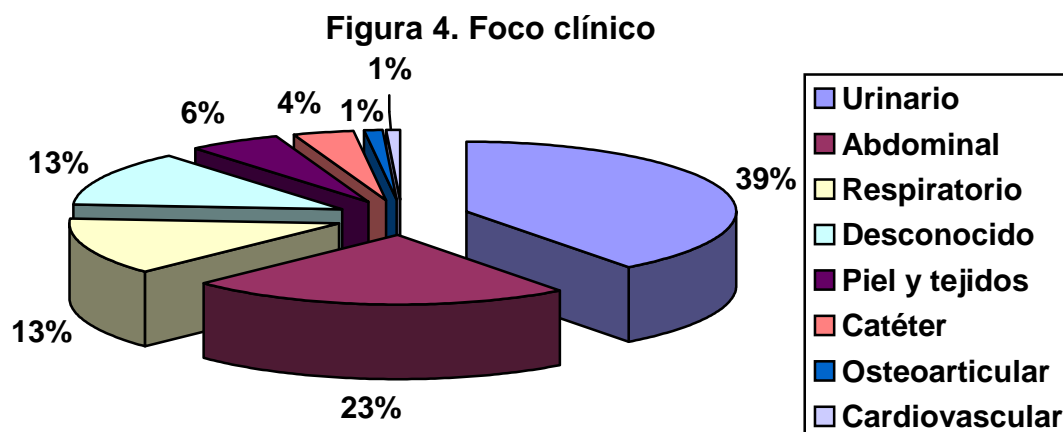
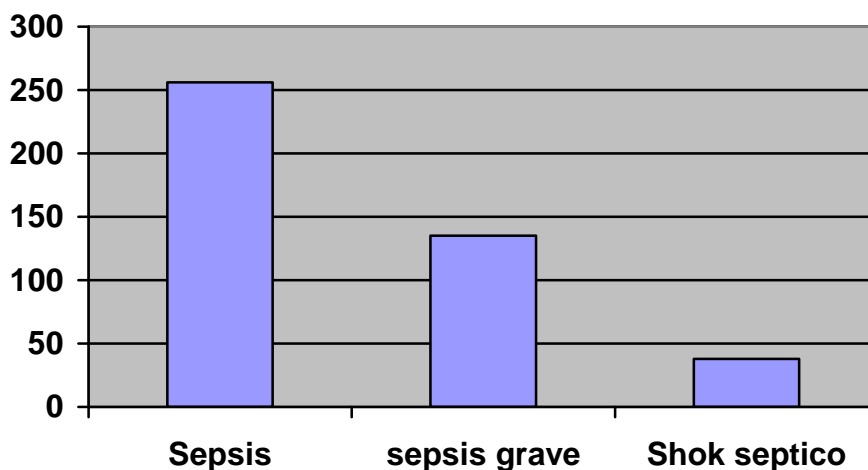


Figura 5. Gravedad



1.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Del total de los 429 episodios de bacteriemia, 34 pacientes no recibieron antibiótico (6,54%). Recibieron un único antibiótico el 71,73 % de los pacientes, dos antibióticos el 19,16 % y cinco pacientes (1,17%) recibieron tres antibióticos. El antibiótico más frecuentemente utilizado fue ceftriaxona (25,77%), seguido de levofloxacino (13,27%), piperacilina-tazobactam (11,54%), meropenem (7,31%) y ciprofloxacino (6,15%).

La asociación más frecuente fue ceftriaxona con tobramicina (6,53%)

En la tabla 5 se detalla el antibiótico empírico administrado.

	Nº	%
Antibiótico		
Ceftriaxona	134	25,77
Levofloxacino	69	13,27
Piperacilina-tazobactam	60	11,54
Meropenem	38	7,31
Ciprofloxacino	32	6,15
Amoxicilina-clavulánico	24	4,62
Imipenem	23	4,42
Vancomicina	13	2,5
Ertapenem	11	2,12
Cloxacilina	5	0,96
Metronidazol	5	0,96
Daptomicina	4	0,77
Azitromicina	4	0,77
Ampicilina	3	0,58
Teicoplanina	3	0,58
Linezolid	3	0,58
Aztreonam	2	0,38
Ceftazidima	2	0,38
Clindamicina	2	0,38
Fosfomicina	1	0,19
Cefepima	1	0,19
Cotrimoxazol	1	0,19
Nitrofurantoina	1	0,19
Gentamicina	9	1,73
Amikacina	5	0,96
Tobramicina	31	5,96
NO	34	6,54

Tabla 5. Antibiótico empírico

La adecuación del tratamiento empírico administrado en urgencias fue mayor del 75% y en relación con el tiempo de administración solamente en el 14,06 % de los casos se administró en la primera hora.

	Nº	%
Adecuación		
Si/No	325	75,76
No	104	24,4
Tiempo		
<1h	53	14,06
<3h	95	25,2
>=3h	229	60,74

Tabla 6. Adecuación y tiempo de administración del antibiótico

En la tabla 7 vemos como se describe el tiempo en minutos entre la entrada a urgencias y la administración de antibiótico.

Tiempo	n	min	q1	media	mediana	q3	max
minutos	377	5	121	219	322,1	360	3233

Tabla 7. Distribución del tiempo de administración de antibiótico

1.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EN TRATAMIENTO EMÍRICO INADECUADO DE LAS BACTERIEMIAS

El tratamiento antibiótico empírico pautado en urgencias fue inadecuado en 104 bacteriemias de las 429 incluidas en nuestro estudio (24,24%). Treinta y cuatro pacientes (6,54%) no recibieron ningún tratamiento antibiótico y en las 70 bacteriemias restantes el tratamiento antibiótico pautado no fue sensible frente al antibiótico administrado.

Para el estudio de los factores asociados a tratamiento empírico inadecuado se seleccionaron una serie de variables agrupadas en diferentes categorías: características epidemiológicas del paciente, características clínicas y etiología de las bacteriemias. En las variables categóricas no dicotómicas (etiología), el riesgo de mortalidad de cada categoría se ha calculado tomando como referencia aquella que mostraba mayor frecuencia.

1.3.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y TRATAMIENTO INADECUADO

Para analizar la edad como factor de riesgo de tratamiento inadecuado hemos dicotomizado la variable en < 80 y ≥ 80 años. Para analizar el índice de Charlson hemos dicotomizado la variable en < 4 y ≥ 4 , para así poderlos comparar con otros trabajos. La frecuencia de tratamiento inadecuado en función de las características epidemiológicas de los pacientes se muestra en la tabla 8.

Adecuado	SI No. 325	NO No. 104	p	RR	IC
Sexo					
M	156(74,6%)	53(25,4%)	0,6794	1	
V	169(76,8%)	51(23,2%)		0,9142	0,6542-1,2774
Edad					
<79	66 (24,9%)	199(75,1%)	0,7706	1	
>80	38 (23,2%)	126(76,8%)		1,0231	0,9175-1,1409
Destino					
Ingreso	274 (74,9%)	92 (25,1%)	0,5707	1	
Alta	46 (79,3%)	12 (20,7%)		0,8231	0,4825-1,404
Diabetes					
NO	219 (74,7%)	74 (25,3%)	0,5499	1	
SI	106 (77,9%)	30 (22,1%)		0,8734	0,6019-1,2674
Insuficiencia renal					
NO	279 (75,6%)	90 (24,4%)	0,9882	1	
SI	46 (76,7%)	14 (23,3%)		0,9567	0,5846-1,5656
Trasplante renal					
NO	319 (76,0%)	101 (24,0%)	0,4579	1	
SI	6 (66,7%)	3 (33,3%)		1,3861	0,5418-3,5465
Enfermedad pulmonar crónica					
NO	290 (77,7%)	83 (22,3%)	0,0206	1	
SI	35 (62,5%)	21 (37,5%)		1,6852	1,1436-2,4834
Hepatopatía					
NO	315 (75,5%)	102 (24,5%)	0,7386	1	
SI	10 (83,3%)	2 (16,7%)		0,6814	0,1901-2,4417
Neoplasia de órgano sólido					
NO	258 (75,4%)	84 (24,6%)	0,8685	1	
SI	67 (77,0%)	20 (23,0%)		0,936	0,6106-1,4347
Neoplasia hematológica					
NO	298 (74,9%)	100 (25,1%)	0,1895	1	
SI	27 (87,1%)	4 (12,9%)		0,5135	0,2026-1,3018
Charlson					
<4	260 (76,0%)	82 (24,0%)	0,9087	1	
≥ 4	65 (74,7%)	22 (25,3%)		1,0547	0,7017-1,5853

Tabla 8. Características epidemiológicas y tratamiento antibiótico inadecuado

El único factor que se observa en esta tabla que se asocia con mayor tratamiento inadecuado es el padecer una enfermedad pulmonar crónica (RR=1,68; IC 1,14-2,48).

1.3.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

INADECUADO

La frecuencia de tratamiento antibiótico inadecuado en función de las características clínicas de los pacientes se muestra en la tabla 9.

Adecuado	SI No. 325	NO No. 104	p	RR	IC
Urinario	134(78,4%)	37 (21,6%)	0,3125	1	
Abdominal	73 (74,5%)	25 (25,5%)		1,179	0,7574-1,8352
Cardiovascular	1 (25,0%)	3 (75,0%)		3,4662	1,8394-6,5318
Catéter	12 (75,0%)	4 (25,0%)		1,1554	0,4719-2,8286
Desconocido	40 (72,7%)	15 (27,3%)		1,2604	0,7514-2,1144
Osteoarticular	3 (75,0%)	1 (25,0%)		1,1554	0,2067-6,46
Piel y tejidos blandos	16 (66,7%)	8 (33,3%)		1,5405	0,8175-2,903
Respiratorio	46 (80,7%)	11 (19,3%)		0,8919	0,4882-1,6294
Lugar adquisición					
Comunitaria	164(79,6%)	42(20,4%)	0,0934	1	
Asociada	161(72,2%)	62(27,8%)		1,3637	0,9678-1,9213
Gravedad					
Sepsis	60 (23,4%)	196(76,6%)	0,72	1	
Sepsis grave-Shock séptico	44 (25,4%)	129(74,6%)		0,9739	0,8722-1,0875

Tabla 9. Características clínicas y tratamiento inadecuado.

No se observó relación entre el foco clínico, el lugar de adquisición ni la gravedad con el tratamiento empírico inadecuado en urgencias.

Analizamos detalladamente los factores de contacto previo con el sistema sanitario y el tratamiento inadecuado, observándose que el ingreso los tres meses previos al episodio de bacteriemia se relaciona con mayor proporción de tratamiento inadecuado (tabla 10).

Adecuado	SI No. 325	NO No. 104	Total No. 429	p	RR	IC
Ingreso						
NO	228(79,2%)	60 (20,8%)	288(67,1%)	0,0254	1	
SI	97 (68,8%)	44 (31,2%)	141(32,9%)		1,4979	1,0739-2,0893
Residencia						
NO	301(76,6%)	92 (23,4%)	393(91,6%)	0,2599	1	
SI	24 (66,7%)	12 (33,3%)	36 (8,4%)		1,4239	0,8677-2,3368
Procedimientos invasivos						
NO	314(76,2%)	98 (23,8%)	412(96,0%)	0,262	1	
SI	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (4,0%)		1,4838	0,762-2,8894
Sonda vesical						
NO	307(75,6%)	99 (24,4%)	406(94,6%)	0,9698	1	
SI	18 (78,3%)	5 (21,7%)	23 (5,4%)		0,8915	0,403-1,9725
Catéter intravascular						
NO	305(76,1%)	96 (23,9%)	401(93,5%)	0,7453	1	
SI	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (6,5%)		1,1935	0,6478-2,1988
Hemodiálisis						
NO	319(76,0%)	101(24,0%)	420(97,9%)	0,4579	1	
SI	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (2,1%)		1,3861	0,5418-3,5465
Diálisis peritoneal						
NO	324(75,7%)	104 (24,3%)	428(99,8%)	1	1	
SI	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)		0	-

Tabla 10. Factor de contacto con el sistema sanitario y tratamiento inadecuado

1.3.1.3. ETIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA Y TRATAMIENTO INADECUADO.

En la tabla 11 se muestra la distribución de la adecuación del tratamiento según la etiología.

Adecuado	SI No. 325	NO No. 104	Total No. 429	p	RR	IC
Bacteriemia						
Monomicrobiana	300(76,9%)	90 (23,1%)	390(90,9%)	0,1129	1	
Polimicrobiana	25 (64,1%)	14 (35,9%)	39 (9,1%)		1,5556	0,9851-2,4564
<i>E. coli</i>						
NO	140(68,0%)	66 (32,0%)	206(48,0%)	<0,0001	1	
SI	185(83,0%)	38 (17,0%)	223(52,0%)		0,5319	0,3743-0,7557
<i>E. coli</i> BLEE						
NO	176(84,6%)	32 (15,4%)	208(93,3%)	0,0256	1	
SI	9 (60,0%)	6 (40,0%)	15 (6,7%)		2,6	1,2951-5,2198
<i>Klebsiella</i> spp						
NO	292(74,7%)	99 (25,3%)	391(91,1%)	0,1411	1	
SI	33 (86,8%)	5 (13,2%)	38 (8,9%)		0,5197	0,2256-1,197
<i>Klebsiella</i> BLEE spp						
NO	33 (89,2%)	4 (10,8%)	37 (97,4%)	0,1316	1	
SI	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (2,6%)		9,25	3,6661-23,3388
<i>S. aureus</i>						
NO	295(76,2%)	92 (23,8%)	387(90,2%)	0,6173	1	
SI	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (9,8%)		1,2019	0,7214-2,0022
<i>S. aureus</i> SARM						
NO	27 (81,8%)	6 (18,2%)	33 (78,6%)	0,0092	1	
SI	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (21,4%)		3,6667	1,5537-8,6531
<i>P. aeruginosa</i>						
NO	318(76,8%)	96 (23,2%)	414(96,5%)	0,0128	1	
SI	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (3,5%)		2,3	1,3883-3,8103
<i>P. aeruginosa</i> XDR+ MDR						
NO	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (80,0%)	0,2	1	
SI	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (20,0%)		0	-
<i>E. faecium</i>						
NO	324(76,8%)	98 (23,2%)	422(98,4%)	0,001	1	
SI	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (1,6%)		3,691	2,6045-5,2307
<i>E. faecalis</i>						
NO	321(77,0%)	96 (23,0%)	417(97,2%)	0,0019	1	
SI	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (2,8%)		2,8958	1,8709-4,4824
<i>S. pneumoniae</i>						
NO	312(75,2%)	103(24,8%)	415(96,7%)	0,2036	1	
SI	13 (92,9%)	1 (7,1%)	14 (3,3%)		0,2878	0,0432-1,9166
Anaerobio						
NO	317(78,1%)	89 (21,9%)	406(94,6%)	<0,0001	1	
SI	8 (34,8%)	15 (65,2%)	23 (5,4%)		2,9751	2,0957-4,2235

Tabla 11. Etiología de la bacteriemia y tratamiento inadecuado

En relación con la etiología, se asociaron a mayor frecuencia de tratamiento inadecuado en urgencias las bacteriemias por *E. coli*

BLEE (RR=2,6; IC: 1,2951-5,2198), SARM (RR=3,6667; IC:1,5537-8,6531), *P. aeruginosa* (RR=2,3;IC: 1.3883-3.8103), *E. faecalis* (RR=2,8958;IC: 1,8709-4.4824), *E. faecium* (RR=3,691;IC: 1,8709-4,4824) y anaerobio (RR=2,9751; IC: 2,0957-4,2235)

1.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EN TRATAMIENTO EMÍRICO INADECUADO DE LAS BACTERIEMIAS

El análisis multivariante de regresión logística se realizó con las variables que presentaron un riesgo asociado de tratamiento inadecuado en el análisis univariante.

Tras realizar el análisis multivariante los factores asociados de manera independiente con el tratamiento inadecuado fueron: edad mayor de 80 años, padecer una enfermedad pulmonar crónica, haber presentado un ingreso en los tres meses previos y *P. aeruginosa* como agente etiológico.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	-1,281	0,212	-6,039	0	0,278	0,181	0,417
Sexo V	-0,277	0,236	-1,174	0,24	0,758	0,476	1,202
Edad >80 años	-0,149	0,244	-0,614	0,539	0,861	0,531	1,382
Enfermedad pulmonar crónica	0,789	0,316	2,498	0,012	2,201	1,173	4,068
Ingreso en los últimos tres meses	0,454	0,239	1,901	0,057	1,575	0,982	2,512
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,287	0,546	2,358	0,018	3,624	1,231	10,876

Tabla 12. Factores relacionados con en tratamiento empírico inadecuado.

1. 4. MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA.

Al mes del episodio de bacteriemia fallecieron 51 pacientes, lo que supone una mortalidad cruda a los treinta días del 11,89%.

1.4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD DE LAS BACTERIEMIAS

Para el estudio de los factores asociados a la mortalidad se seleccionaron una serie de variables agrupadas en diferentes categorías: características epidemiológicas del paciente, características clínicas y etiología de las bacteriemias. En las variables categóricas no dicotómicas (etiología), el riesgo de mortalidad de cada categoría se ha calculado tomando como referencia aquella que mostraba mayor frecuencia.

1.4.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y MORTALIDAD

Para analizar la edad como factor de riesgo de mortalidad hemos dicotomizado la variable en < 80 y ≥ 80 años. Para analizar el índice de Charlson hemos dicotomizado la variable en < 4 y ≥ 4 . En ese apartado hemos analizado los factores considerados para definir a una paciente como inmunodeprimido. La frecuencia de muerte en función de las características epidemiológicas de los pacientes se muestra en la tabla 13.

Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las bacteriemias del servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Mortalidad	No No. 378	Si No. 51	Total No. 429	p	RR	IC
M	186(89,0%)	23(11,0%)	209(48,7%)	0,6879	1	
V	192(87,3%)	28(12,7%)	220(51,3%)		1,1565	0,6889-1,9415
Edad						
<79	247(93,2%)	18 (6,8%)	265(61,8%)	<0,0001	1	
>80	131(79,9%)	33(20,1%)	164(38,2%)		2,9624	1,7258-5,0849
Destino						
Ingreso	320(87,4%)	46(12,6%)	366(86,3%)	0,0011	1	
Alta	58(100,0%)	0 (0,0%)	58 (13,7%)		0	-
Diabetes						
NO	256(87,4%)	37(12,6%)	293(68,3%)	0,5929	1	
SI	122(89,7%)	14(10,3%)	136(31,7%)		0,8152	0,4562-1,4565
Insuficiencia renal						
NO	331(89,7%)	38(10,3%)	369(86,0%)	0,021	1	
SI	47 (78,3%)	13(21,7%)	60 (14,0%)		2,1039	1,1927-3,7114
Trasplante renal						
NO	369(87,9%)	51(12,1%)	420(97,9%)	0,6074	1	
SI	9 (100,0%)	0 (0,0%)	9 (2,1%)		0	-
Enfermedad pulmonar crónica						
NO	331(88,7%)	42(11,3%)	373(86,9%)	0,4145	1	
SI	47 (83,9%)	9 (16,1%)	56 (13,1%)		1,4273	0,7356-2,7695
Hepatopatía						
NO	366(87,8%)	51(12,2%)	417(97,2%)	0,3753	1	
SI	12(100,0%)	0 (0,0%)	12 (2,8%)		0	-
Neoplasia sólida						
NO	308(90,1%)	34 (9,9%)	342(79,7%)	0,0223	1	
SI	70 (80,5%)	17(19,5%)	87 (20,3%)		1,9655	1,154-3,3477
Neoplasia hematológica						
NO	354(88,9%)	44(11,1%)	398(92,8%)	0,0773	1	
SI	24 (77,4%)	7 (22,6%)	31 (7,2%)		2,0425	1,0053-4,1498
Inmunosupresión						
NO	316(88,8%)	40(11,2%)	356(83,0%)	0,4696	1	
SI	62 (84,9%)	11(15,1%)	73 (17,0%)		1,3411	0,7229-2,4879
Neutropenia						
NO	371(88,1%)	50(11,9%)	421(98,1%)	1	1	
SI	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (1,9%)		1,0525	0,1652-6,7054
VIH						
NO	373(88,0%)	51(12,0%)	424(98,8%)	1	1	
SI	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (1,2%)		0	-
SIDA						
NO	376(88,1%)	51(11,9%)	427(99,5%)	1	1	
SI	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)		0	-
Charlson						
<4	308(90,1%)	34 (9,9%)	342(79,7%)	0,0223	1	
>=4	70 (80,5%)	17(19,5%)	87 (20,3%)		1,9655	1,154-3,3477

Tabla 13. Características epidemiológicas y mortalidad

Las variables que se asociaron significativamente con mayor mortalidad cruda fueron: edad \geq 80años (RR=2,9624; IC:1,7258-5,0849), insuficiencia renal (RR=2.1039; IC:1,1927-3,7114), neoplasia de órgano sólido (RR=1,9655; IC:1,154-3,3477), e índice de Charlson \geq 4 (RR=1,9655; IC: 1,154-3,3477).

Analizamos con detenimiento las características de la inmunosupresión de los pacientes; la toma de corticoides se asoció con mayor mortalidad (RR=2,3886; IC: 1,2342-4,6227)

Mortalidad	No No. 378	Si No. 51	Total No. 429	p	RR	IC
Quimioterapia						
NO	341(87,9%)	47(12,1%)	388(90,9%)	1	1	
SI	37 (90,2%)	4 (9,8%)	41 (9,16%)		0,8511	0,3238-2,2368
Radioterapia						
NO	376(88,1%)	51(11,9%)	427(99,5%)	1	1	
SI	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)		0	-
Tratamiento inmunosupresor						
NO	368(88,0%)	50(12,0%)	418(97,4%)	1	1	
SI	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (2,6%)		0,76	0,1152-5,0145
Corticoides						
NO	355(89,2%)	43(10,8%)	398(92,8%)	0,0208	1	
SI	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (7,2%)		2,3886	1,2342-4,6227

Tabla 14. Inmunosupresión y mortalidad

1.4.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD

La frecuencia de muerte en función de las características clínicas de los pacientes se muestra en la tabla 15.

Mortalidad	No No. 378	Si No. 51	Total No. 429	p	RR	IC
Foco clínico						
Urinario	165 (96,5%)	6 (3,5%)	171(39,9%)	<0,0001	1	
Abdominal	83 (84,7%)	15(15,3%)	98 (22,8%)		4,3622	1,7496-10,8764
Cardiovascular	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (0,9%)		7,125	1,0976-46,2535
Catéter	15 (93,8%)	1 (6,2%)	16 (3,7%)		1,7812	0,2284-13,8928
Desconocido	44 (80,0%)	11(20,0%)	55 (12,8%)		5,7	2,2106-14,6971
Osteoarticular	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (0,9%)		-	-
Piel y tejidos blandos	22 (91,7%)	2 (8,3%)	24 (5,6%)		2,375	0,508-11,103
Respiratorio	42 (73,7%)	15(26,3%)	57 (13,3%)		7,5	3,0552-18,411
Lugar adquisición						
Comunitaria	189(91,7%)	17 (8,3%)	206(48,0%)	0,0369	1	
Asociada	189(84,8%)	34(15,2%)	223(52,0%)		1,8475	1,0654-3,2039
Gravedad						
Sepsis	241(94,1%)	15 (5,9%)	256(59,7%)	<0,0001	1	
Sepsis grave-Shock séptico	137(79,2%)	36(20,8%)	173(40,3%)		3,5514	2,0072-6,2837

Tabla15. Características clínicas y mortalidad

Tomando como referencia el origen urinario (el más frecuente), los orígenes que se asociaron a una mayor mortalidad fueron el abdominal (RR=4,3622; IC: 1,7496-10,8764), el cardiovascular (RR=7,125; IC: 1,0976-46,2535), el desconocido (RR=5,7; IC:2,2106-14,6971) y el respiratorio (RR=7,5; IC:3,0552-18,411). Respecto al lugar de adquisición la BAC se relacionó con mayor mortalidad (RR=1,8475; IC: 1,0654-3,2039). En cuanto a la gravedad dicotomizamos la variable en sepsis grave o shock séptico frente a sepsis; el presentar sepsis grave o shock séptico se asoció a mayor mortalidad (RR=3,5514; IC: 2,0072-6,2837).

En este apartado analizamos con detalle las características de los pacientes que presentaban una BAC y como se puede observar en la

tabla 15 el ingreso en los tres meses previos al episodio de bacteriemia se asoció con mayor mortalidad (RR=2,2979;IC: 1,3776-3,83281).

	Mortalidad		Total No. 429	p	RR	IC
	No No. 378	Si No. 51				
Lugar de adquisición						
C	189(91,7%)	17 (8,3%)	206(48,0%)	0,0369	1	
A	189(84,8%)	34(15,2%)	223(52,0%)		1,8475	1,0654-3,2039
Ingreso previo						
NO	264(91,7%)	24 (8,3%)	288(67,1%)	0,002	1	
SI	114(80,9%)	27(19,1%)	141(32,9%)		2,2979	1,3776-3,8328
Residencia						
NO	347(88,3%)	46(11,7%)	393(91,6%)	0,6002	1	
SI	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36 (8,4%)		1,1866	0,5034-2,7971
Procedimientos invasivos						
NO	361(87,6%)	51(12,4%)	412(96,0%)	0,242	1	
SI	17(100,0%)	0 (0,0%)	17 (4,0%)		-	-
Sonda Vesical						
NO	357 (87,9%)	49 (12,1%)	406 (94,6%)	1	1	
SI	21 (91,3%)	2 (8,7%)	23 (5,4%)		0,7205	0,1868-2,7794
Catéter intravascular						
NO	352 (87,8%)	49 (12,2%)	401 (93,5%)	0,5575	1	
SI	26 (92,9%)	2 (7,1%)	28 (6,5%)		0,5845	0,1499-2,2798
Hemodiálisis						
NO	370 (88,1%)	50 (11,9%)	420 (97,9%)	1	1	
SI	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (2,1%)		0,9333	0,1444-6,0321
Diálisis peritoneal						
NO	377 (88,1%)	51 (11,9%)	428 (99,8%)	1	1	
SI	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)		-	-

Tabla 16. Factor de relación con el sistema sanitario y mortalidad

1.4.1.3. ETIOLOGÍA BACTERIANA Y MORTALIDAD

La tabla 17 muestra la mortalidad en función de la etiología de las bacteriemias.

Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las bacteriemias del servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Mortalidad	No No. 378	Si No. 51	Total No. 429	P	RR	IC
Tipo de Bacteriemia						
Monomicrobiana	351(90,0%)	39 (10,0%)	390 (90,9%)	<0,0001	1	
Polimicrobiana	27 (69,2%)	12 (30,8%)	39 (9,1%)		3,0769	1,7628-5,3707
Microorganismo						
<i>E. coli</i>						
NO	172(83,5%)	34 (16,5%)	206 (48,0%)	0,0071	1	
SI	206(92,4%)	17 (7,6%)	223 (52,0%)		0,4619	0,2663-0,801
<i>E. coli</i> no BLEE	194(93,3%)	14 (6,7%)	208 (93,3%)	0,0944	1	
<i>E. coli</i> BLEE	12 (80,0%)	3 (20,0%)	15 (6,7%)		2,9714	0,9584-9,2124
<i>Klebsiella spp</i>						
NO	344(88,0%)	47 (12,0%)	391 (91,1%)	1	1	
SI	34 (89,5%)	4 (10,5%)	38 (8,9%)		0,8757	0,3336-2,2985
<i>Klebsiella spp</i> no BLEE	33 (89,2%)	4 (10,8%)	37 (97,4%)	1	-	
<i>Klebsiella spp</i> BLEE	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)		-	-
<i>S. aureus</i>						
NO	346(89,4%)	41 (10,6%)	387 (90,2%)	0,0209	1	
SI	32 (76,2%)	10 (23,8%)	42 (9,8%)		2,2474	1,2168-4,1509
SASM	346(89,4%)	41 (10,6%)	387 (90,2%)	0,0209	1	
SARM	32 (76,2%)	10 (23,8%)	42 (9,8%)		2,2474	1,2168-4,1509
<i>P. aeruginosa</i>						
NO	367(88,6%)	47 (11,4%)	414 (96,5%)	0,0897	1	
SI	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (3,5%)		2,3489	0,973-5,6705
<i>P. aeruginosa</i> no MDR/XDR	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (80,0%)	0,5165	1	
<i>P. aeruginosa</i> MDR/XDR	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)		0	-
<i>E. faecium</i>						
NO	373(88,4%)	49 (11,6%)	422 (98,4%)	0,1973	1	
SI	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (1,6%)		2,4606	0,7407-8,1739
<i>E. faecalis</i>						
NO	368(88,2%)	49 (11,8%)	417 (97,2%)	0,6425	1	
SI	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (2,8%)		1,4184	0,3896-5,164
<i>S. pneumoniae</i>						
NO	366(88,2%)	49 (11,8%)	415 (96,7%)	0,677	1	
SI	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14 (3,3%)		1,2099	0,3265-4,4831
Anaerobio						
NO	361(88,9%)	45 (11,1%)	406 (94,6%)	0,043	1	
SI	17 (73,9%)	6 (26,1%)	23 (5,4%)		2,3536	1,1218-4,9381

Tabla17. Etiología bacteriana y mortalidad

Se asoció con mayor mortalidad el presentar una bacteriemia polimicrobiana (RR=3,0769; IC:1,7628-5,3707) y los microorganismos que se relacionaron con mayor mortalidad fueron *S. aureus* (RR=2,2474; IC: 1,2168-4,1509) SARM (RR= 2,2474;IC: 1,2168-4,1509) y microorganismo anaerobio (RR=2,3536; IC: 1,1218-4,9381).

1.4.1.4 TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO Y MORTALIDAD

Adecuación antibiótico	Mortalidad		Total No. 429	P	RR	IC
	No No. 378	Si No. 51				
SI	293 (90,2%)	32 (9,8%)	325 (75,8%)	0,0327	1	
NO	85 (81,7%)	19 (18,3%)	104 (24,2%)		1,8555	1,0999-3,1302

Tabla18. Tratamiento empírico inadecuado y mortalidad

Al analizar la adecuación del tratamiento antibiótico se observó que el tratamiento empírico inadecuado se relacionó con mayor mortalidad (RR=1,8555; IC: 1,0999-3,1302)

1.4.1.5 TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO Y MORTALIDAD

Tiempo	Mortalidad		Total No. 429	p	RR	IC
	No No. 378	Si No. 51				
<3h	131 (88,5%)	17 (11,5%)	148 (39,3%)	0,7614	1	
>=3h	199 (86,9%)	30 (13,1%)	229 (60,7%)		1,1405	0,6528-1,9925

Tabla19. Tiempo de administración del antibiótico y mortalidad

Al analizar el tiempo de administración del antibiótico se dicotomizó la variable en < 3 horas y ≥ 3 horas; No se observó que la administración pasadas las tres primeras horas aumentará la mortalidad.

Al analizar el tiempo de administración del antibiótico se dicotomizó la variable en < 3 horas y ≥ 3 horas; No se observó que la administración pasadas las tres primeras horas aumentará la mortalidad.

1.4.1.6 MALDI-TOF Y MORTALIDAD

No se observaron diferencias en la mortalidad en relación con que el primer informe microbiológico se realizará con la realización MALDI-TOF (directo o con un tiempo de incubación muy corto) o sólo mediante la tinción de Gram.

Mortalidad	No No. 326	Si No. 41	Total No. 367	p	RR	IC
Gram	40 (90,9%)	4 (9,1%)	44 (12,0%)	0,8014	1	
MADI-TOF	286(88,5%)	37(11,5%)	323(88,0%)		1,2601	0,4718-3,3652

Tabla19. MALDI-TOF y mortalidad

1.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD CRUDA DE LAS BACTERIEMIAS.

En el análisis multivariante de regresión logística se realizó con las variables que presentaron un riesgo asociado de muerte en el análisis univariante.

Tras realizar el análisis multivariante los factores asociados de manera independiente con la mortalidad cruda fueron: edad mayor de 80 años, tener una neoplasia de órgano sólido, presentar sepsis grave/shock séptico, bacteriemia polimicrobiana, agente etiológico *S. aureus*, toma de corticoides y tratamiento empírico inadecuado.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	-4,644	0,503	-9,224	0	0,01	0,003	0,024
Sexo-Varón	0,196	0,343	0,57	0,568	1,216	0,621	2,402
Edad >80	1,496	0,364	4,108	0	4,466	2,228	9,363
Sepsis grave/Shock séptico	1,26	0,355	3,546	0	3,526	1,787	7,264
<i>S. aureus</i>	1,288	0,458	2,813	0,005	3,625	1,439	8,806
Neoplasia de órgano sólido	1,153	0,385	2,991	0,003	3,167	1,476	6,75
Bacteriemia polimicrobiana	1,502	0,444	3,381	0,001	4,492	1,848	10,678
Toma de corticoides	1,352	0,521	2,594	0,009	3,865	1,341	10,557
Antibiótico Inadecuado urgencias	0,888	0,358	2,479	0,013	2,43	1,196	4,906

Tabla 20. Factores relacionados con mortalidad

1.5. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

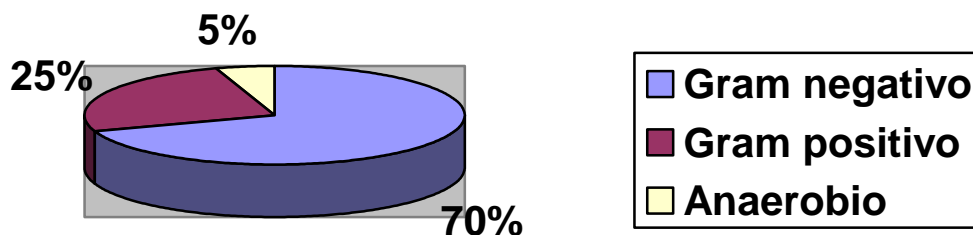
1.5.1. AISLAMIENTOS

La gran mayoría de las bacteriemias fueron monomicrobianas (390, 90,91%), siendo polimicrobianas 39 (9,09%). En total se aislaron 471 microorganismos que fueron en su mayoría bacilos Gram negativos (69,64%) y no hubo ningún aislamiento de levaduras.

Microorganismo	Nº	%
Gram Negativo	328	69,64
Gram Positivo	119	25,27
Anaerobio	24	5,1

Tabla 21. Distribución de microorganismos causantes de bacteriemia

Figura 6. Distribución de microorganismos



En la tabla 22 se muestran los principales aislamientos. Los más frecuentes fueron *E. coli* (69,64%), *S. aureus* (8,9%) y *Klebsiella* spp (8,1%).

	Nº	%
Gram negativo	328	69,64
<i>E. coli</i>	223	47,3
<i>Klebsiella</i> spp	38	8,1
<i>P. aeruginosa</i>	15	3,1
<i>Enterobacter</i> spp	8	1,7
<i>Proteus</i> spp/ <i>Morganella</i> spp/ <i>Providencia</i> spp	14	3,0
Otros Gram negativos	29	6,5
Gram positivo	119	25,27
<i>S. aureus</i>	42	8,9
<i>S. pneumoniae</i>	14	3,0
<i>E. faecalis</i>	12	2,5
<i>E. faecium</i>	7	1,5
SCN	6	1,3
Otros Gram positivos	38	8,0
Anaerobio	24	5,1
<i>B. fragilis</i>	12	2,5
<i>C. perfringens</i>	5	1,1
Otros anaerobios	7	1,4

Tabla 22. Principales microorganismos causantes de bacteriemia

En la tabla 23 se muestran todos agentes etiológicos de la bacteriemia:

Aislamientos	No	%
<i>Escherichia coli</i>	223	47,35
<i>Staphylococcus aureus</i>	42	8,92
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	6,79
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	3,18
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	2,97
<i>Bacteroides fragilis</i>	12	2,55
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	2,55
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	2,12

Aislamientos	No	%
<i>Proteus mirabilis</i>	9	1,91
<i>Enterococcus faecium</i>	7	1,49
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1,27
<i>Clostridium perfringens</i>	5	1,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	1,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	1,06
<i>Streptococcus anginosus</i>	4	0,85
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0,64
<i>Salmonella Typhimurium</i>	3	0,64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	0,64
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	3	0,64
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	3	0,64
<i>Aeromonas caviae</i>	2	0,42
<i>Aeromonas veronii</i>	2	0,42
<i>Clostridium ramosum</i>	2	0,42
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,42
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,42
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	0,42
<i>Pasteurella multocida</i>	2	0,42
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0,42
<i>Salmonella enteritidis</i>	2	0,42
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	0,42
<i>Streptococcus oralis</i>	2	0,42
<i>Aeromonas spp</i>	2	0,42
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1	0,21
<i>Aerococcus urinae</i>	1	0,21
<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1	0,21
<i>Bacteroides distasonis</i>	1	0,21
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	0,21
<i>Citrobacter Koseri</i>	1	0,21
<i>Corynebacterium mucifaciens</i>	1	0,21
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	0,21
<i>Enterobacter</i>	1	0,21
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	0,21
<i>Morganella morganii</i>	1	0,21
<i>Nocardia spp</i>	1	0,21
<i>Parvimonas micra</i>	1	0,21
<i>Prevotella buccae</i>	1	0,21
<i>Providencia estuartii</i>	1	0,21
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,21
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,21
<i>Raoutella ornithinolytica</i>	1	0,21
<i>Salmonella enterica</i>	1	0,21
<i>Salmonella enterica serotipo B</i>	1	0,21
<i>Salmonella spp</i>	1	0,21
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,21
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0,21
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,21
<i>Streptococcus pasteurianus (grupo bovis)</i>	1	0,21
<i>Streptococcus suis</i>	1	0,21
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,21
<i>Enterococcus avium</i>	1	0,21
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	0,21
<i>Peptoniphilus harei</i>	1	0,21
<i>Streptococcus costellatus</i>	1	0,21

Tabla 23. Microorganismos causantes de bacteriemia

De los 328 Gram negativos aislados la gran mayoría fueron enterobacterias, siendo *E. coli* (68.0%) y *Klebsiella* spp (11.6%) los más frecuentes. *P. aeruginosa* se aisló en el 4.9% de los casos.

Los microorganismos Gram positivos representaron el 25,27% de los aislamientos, de los cuales *S. aureus* (35,3%) fue el más frecuente, seguido de *S. pneumoniae* (11.8%) y *E. faecalis* (10.1%) y *E. faecium* (5,9%).

De los 24 anaerobios (5,1%) aislados, las especies más frecuentes fueron *B. fragilis* (50%) y *C. perfringens* (20,8%).

1.5.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Microorganismos Gram positivos.

Las tasas de resistencia antibiótica frente a los distintos antibióticos se muestran en las tablas 24,25, 26 y 27.

Durante el periodo de estudio el porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina fue del 21,43%, lo que supone una incidencia de SARM de 6,27/100.000 pacientes atendidos en el SUH. La tasa de resistencia a clindamicina fue del 7%, a eritromicina del 8%, a ciprofloxacino del 28,57%. No hubo ninguna resistencia frente a trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, rifampicina, glucopéptidos ni linezolid.

	<i>S. aureus</i>	
	S (%)	R (%)
Oxacilina	33(78,57%)	9(21,43%)
Penicilina	10(23,81%)	32(76,19%)
Clindamicina	35(83,33%)	7(16,67%)
Eritromicina	34(80,52%)	8(19,47%)
Gentamicina	40(95,24%)	2(4,76%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	42(100%)	0(0%)
Linezolid	42(100%)	0(0%)
Vancomicina	42(100%)	0(0%)
Daptomicina	41(97,62%)	1(2,38%)
Teicoplanina	42(100%)	0(0%)
Tetraciclina	42(100%)	0(0%)
Rifampicina	42(100%)	0(0%)
Ciprofloxacino	30(71,43%)	12(28,57%)

Tabla 24. Sensibilidad *S. aureus*

E. faecalis presentó un porcentaje de sensibilidad ampicilina e imipenem del 100%. La tasa de resistencia a ciprofloxacino fue del 58,33%. Estreptomicina y gentamicina de alta carga presentaron un porcentaje de resistencia del 58,33% y 66,67% respectivamente.

	<i>E. faecalis</i>		
	S	I	R
Ampicilina	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Imipenem	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Piperacilina-tazobactam	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Ciprofloxacino	4(33,33%)	1(8,33%)	7(58,33%)
Levofloxacino	5(41,67%)	0(0%)	7(58,33%)
Linezolid	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Vancomicina	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Teicoplanina	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Daptomicina	12(100%)	0(0%)	0(0%)
Estreptomicina 1000	5(41,67%)	0(0%)	7(58,33%)
Gentamicina 500	4(33,33%)	0(0%)	8(66,67%)

Tabla 25. Sensibilidad *E. faecalis*

El porcentaje de resistencia de *E. faecium* a ampicilina e imipenem fue del 100%, a ciprofloxacino del 85,71%, a estreptomicina de alta carga del 57,14% y a gentamicina de alta carga del 85,71%. Todos los aislados resultaron sensibles a vancomicina y teicoplanina.

	<i>E. faecium</i>		
	S	I	R
Ampicilina		0(0%)	7(100,%)
Imipenem	0(0%)	0(0%)	7(100%)
Meropenem	0(0%)	0(0%)	7(100%)
Piperazilina-tazobactam	0(0%)	0(0%)	7(100%)
Eritromicina	0(0%)	0(0%)	7(100%)
Ciprofloxacino	1(14,29%)	0(0%)	6(85,71%)
Linezolid	9(88,89%)	0(0%)	0(0%)
Vancomicina	7(100%)	0(0%)	0(0%)
Teicoplanina	7(100%)	0(0%)	0(0%)
Daptomicina	5(71,43%)	0(0%)	2(28,57%)
Estreptomicina 1000	3(42,86%)	0(0%)	4(57,14%)
Gentamicina 500	1(14,29%)	6(85,71%)	0(0%)

Tabla 26. Sensibilidad *E. faecium*

S. pneumoniae presentó un porcentaje de resistencia a penicilina 14,29%. La proporción de cepas resistentes a amoxicilina-clavulánico fue del 7,14% y a eritromicina del 14,29%. Todos los aislados fueron sensibles a ceftriaxona, levofloxacino y vancomicina.

	<i>S. pneumoniae</i>		
	S	R	I
Penicilina	12(85,71%)	0(0%)	2(14,29%)
Amoxicilina-clavulánico	13(92,86%)	1(7,14%)	0(0%)
Ceftriaxona	14(100%)	0(0%)	0(0%)
Eritromicina	12(85,71%)	2(14,29%)	0(0%)
Levofloxacino	14(100%)	0(0%)	0(0%)
Tetraciclina	12(85,71%)	2(14,29%)	0(0%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	12(85,71%)	2(14,29%)	
Vancomicina	14(100%)	0(0%)	0(0%)

Tabla 27. Sensibilidad *S. pneumoniae*

Microorganismos Gram negativos

En la tabla 28 se muestra la sensibilidad de las enterobacterias causantes de las bacteriemias en el SUH.

	S	I	R	Total
Ampicilina	75(25,42%)	0(0%)	220(74,58%)	295
Amoxicilina-clavulánico	217(74,57%)	2(0,69%)	72(24,74%)	291
Piperacilina	103(36,4%)	11(3,89%)	169(59,72%)	283
Piperacilina-tazobactam	275(93,86%)	6(2,05%)	12(4,1%)	293
Cefuroxima	247(91,14%)	0(0%)	24(8,86%)	271
Cefotaxima	121(90,3%)	2(1,49%)	11(8,21%)	134
Ceftacidima	274(92,57%)	3(1,01%)	19(6,42%)	296
Cefepima	268(93,06%)	3(1,04%)	17(5,9%)	288
Aztreonam	276(92,93%)	1(0,34%)	20(6,73%)	297
Imipenem	286(98,62%)	2(0,69%)	2(0,69%)	290
Meropenem	297(100%)	0(0%)	0(0%)	297
Ertapenem	284(99,3%)	0(0%)	2(0,7%)	286
Gentamicina	254(87,59%)	5(1,72%)	31(10,69%)	290
Tobramicina	237(84,95%)	6(2,15%)	36(12,9%)	279
Amikacina	275(94,5%)	13(4,47%)	3(1,03%)	291
Ciprofloxacino	201(67,68%)	4(1,35%)	92(30,98%)	297
Trimetoprim-sulfametoxazol	209(70,61%)	1(0,34%)	86(29,05%)	296

Tabla 28. Sensibilidad enterobacterias

E. coli presentó una tasa de BLEE de 6.7 %. El 30,94% de los aislados fueron sensibles a todos los antibióticos testados. Amoxicilina-clavulánico presentó una tasa de sensibilidad del 76,23%. Ciprofloxacino tuvo una resistencia mayor del 30%. Piperacilina-tazobactam, todas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam mantuvieron una sensibilidad superior al 90%. Los carbapenémicos fueron los antibióticos más sensibles, no detectándose ninguna resistencia

	<i>E. coli</i>		
	S	I	R
Ampicilina	69 (30,94%)	0(0%)	154(69,06%)
Amoxicilina-clavulánico	170 (76,23%)	1(0,45%)	52(23,32%)
Piperacilina	71 (31,84%)	2(0,90%)	150(67,26%)
Piperacilina-tazobactam	209(93,72%)	6(2,70%)	8(3,58 %)
Cefuroxima	205 (91,93%)	0(0%)	18(8,07%)
Cefotaxima	208 (93,3%)	0(0 %)	15(6,7%)
Ceftacidima	208(93,27%)	0(0%)	15(6,67%)
Cefepima	205(91,92%)	2(0,91%)	16(7,17%)
Aztreonam	208(93,27%)	0(0%)	15(6,67%)
Imipenem	223(100%)	0(0%)	0(0%)
Meropenem	223(100%)	0(0%)	0(0%)
Ertapenem	223(100%)	0(0%)	0(0%)
Gentamicina	191(85,86%)	5(2,04%)	27(12,10%)
Tobramicina	188(84,30%)	5(2,25%)	30(13,45%)
Amikacina	211(94,62%)	10(4,48%)	2(0,90%)
Ciprofloxacino	138(63,01%)	2(0,91%)	79(36,07%)
Trimetoprim- sulfametoxazol	145(65,2%)	0(0%)	78(34,8%)

Tabla 29. Sensibilidad *E. coli*

Klebsiella spp presentó solo una cepa BLEE (2,63%). Todos los aislamientos fueron resistentes a ampicilina. La tasa de cepas sensibles a amoxicilina-clavulánico y a cefalosporinas de tercera y cuarta generación fue mayor del 90%. Aztreonam mantuvo una sensibilidad del 97,37%. Todos los aislados tuvieron una sensibilidad del 100% a los carbapenémicos y a piperacilina-tazobactam.

	<i>Klebsiella</i> spp		
	S	I	R
Ampicilina	0(0%)	0(0%)	38(100%)
Amoxicilina-clavulánico	37(97,37%)	0(0%)	1(2,63%)
Piperacilina	14(36,84%)	6(21,07%)	16(42,10%)
Piperacilina-tazobactam	38(100%)	0(0%)	0(0%)
Cefuroxima	34(89,47%)	0(0%)	4(10,53%)
Cefotaxima	37(97,37%)	0(0%)	1(2,63%)
Ceftacidima	36(94,74%)	0(0%)	2(5,26%)
Cefepima	36(94,74%)	0(0%)	2(5,26%)
Aztreonam	37(97,37%)	0(0%)	1(2,63%)
Imipenem	38(100%)	0(0%)	0(0%)
Meropenem	38(100%)	0(0%)	0(0%)
Ertapenem	38(100%)	0(0%)	0(0%)
Gentamicina	37(97,37%)	0(0%)	1(2,63%)
Tobramicina	34(89,47%)	0(0%)	4(10,53%)
Amikacina	36(94,74%)	2(5,26%)	0(0%)
Ciprofloxacino	32(84,21%)	1(2,63%)	5(13,16%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	34(89,47%)	0(0%)	4(10,53%)

Tabla 30. Sensibilidad *K. pneumoniae*

El 100% de los aislados de *Enterobacter* spp presentaron resistencia a ampicilina y amoxicilina-clavulánico, no mostraron ninguna resistencia a aminopenicilinas. La tasas de sensibilidad a cefotaxima fue del 87,5%), siendo cefepime la cefalosporina con mayor sensibilidad (100%). Todos los aislados fueron sensibles a ciprofloxacino, aminoglucósidos y carbapenémicos.

	<i>Enterobacter</i> spp		
	S	I	R
Ampicilina	0(0%)	0(0%)	8(100%)
Amoxicilina-clavulánico	0(0%)	0(0%)	8(100%)
Piperacilina	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Piperacilina-tazobactam	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Cefotaxima	7(87,5%)	0(0%)	1(12,5%)
Ceftacidima	7(87,5%)	1(12,5%)	0(0%)
Cefepima	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Aztreonam	7(87,5%)	1(12,5%)	0(0%)
imipenem	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Meropenem	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Ertapenem	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Gentamicina	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Tobramicina	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Amikacina	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Ciprofloxacino	8(100%)	0(0%)	0(0%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	8(100%)	0(0%)	0(0%)

Tabla 31. Sensibilidad *Enterobacter* spp

Uno de los aislados (6,6%) de *P. aeruginosa* fue multirresistente (sólo sensible a colimicina y amikacina) y dos (13,33%) extremadamente resistentes, manteniendo la sensibilidad únicamente a colimicina. La tasa de resistencia a ciprofloxacino fue de 13,33% y a piperacilina-tazobactam del 26,26%. La proporción de cepas con resistencia a la ceftazidima fue del 26,67%. Entre los aminoglucósidos, amikacina y tobramicina presentaron mayor tasa de sensibilidad

(86,67%) que amikacina (66,67%), La tasas de sensibilidad de imipenem y meropenem fue del 86,67% y 80 % respectivamente. Todos los aislados fueron sensibles colimicina.

	<i>P. aeruginosa</i>		
	S	I	R
Ceftacidima	11(73,33%)	0(0%)	4(26,67%)
Cefepima	10(66,67%)	1(6,67%)	4(26,67%)
Piperacilina	9(60%)	1(6,67%)	5(33,33%)
Piperacilina-tazobactam	10(66,67%)	1(6,67%)	4(26,67%)
Ceftacidima	11(73,33%)	0(0%)	4(26,67%)
Imipenem	13(86,67%)	0(0%)	2(13,33%)
Meropenem	12(80%)	1(6,67%)	2(13,33%)
Gentamicina	9(60%)	0(0%)	6(40%)
Amikacina	13(86,67%)	0(00%)	2(13,33%)
Tobramicina	13(86,67%)	0(0%)	2(13,33%)
Ciprofloxacino	13(86,67%)	0(0%)	2(13,33%)
Colistina	15(100%)	0(0%)	0(0%)

Tabla 32. Sensibilidad *P. aeruginosa*

2. BACTERIEMIAS EN PACIENTES DADOS DE ALTA DESDE URGENCIAS.

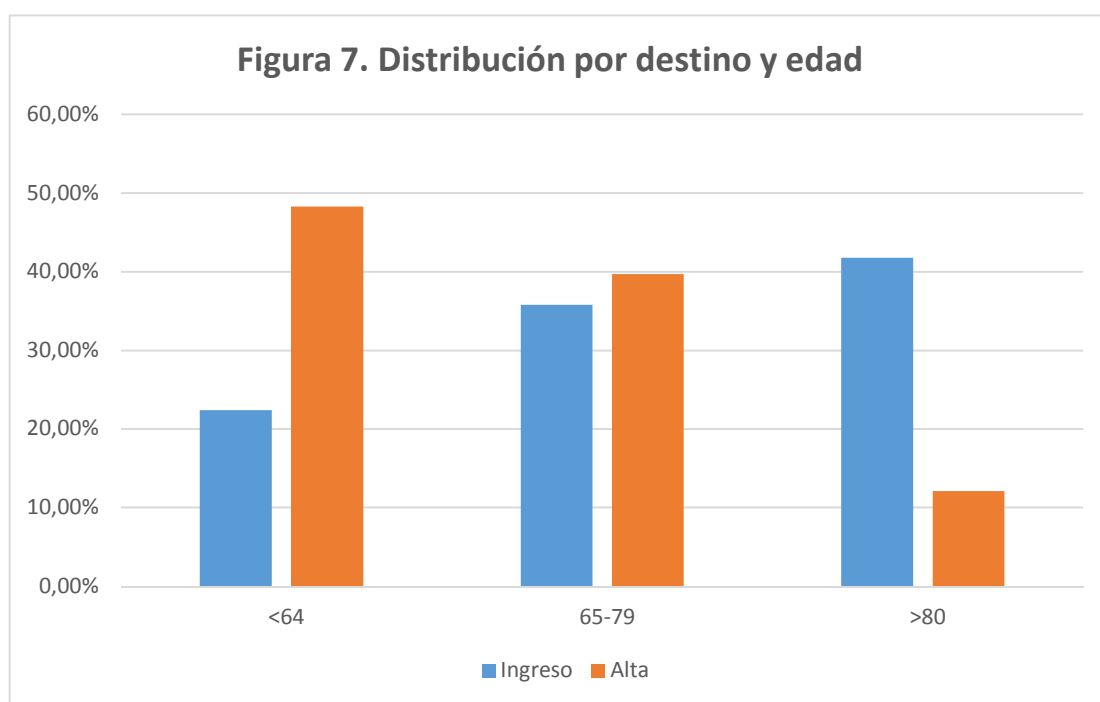
2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

De los 429 episodios de bacteriemias detectadas en el SUH, 58 (13,52%) fueron dadas de alta. Las principales características epidemiológicas de estos pacientes en comparación con los que ingresaron (en nuestro hospital o fueron trasladados a otro hospital para ingreso) se resumen en la tabla 33.

La distribución por sexos fue similar. En relación con la edad hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo la media en los pacientes que ingresaron de 73,59 años (mediana 76 años, desviación estándar 13,74 años) y en los sujetos dados de alta la edad media fue de 61,25 (mediana 68,5 años, desviación estándar 20,24 años). El porcentaje de pacientes ingresados mayores de 80 años fue muy alto (41,8%) respecto al porcentaje de sujetos dados de alta en ese grupo de edad (12,1%). Por el contrario el porcentaje de sujetos que son dados de alta en pacientes menores de 64 años (48,3%) es más del doble que el porcentaje de sujetos que son ingresados (22,4%).

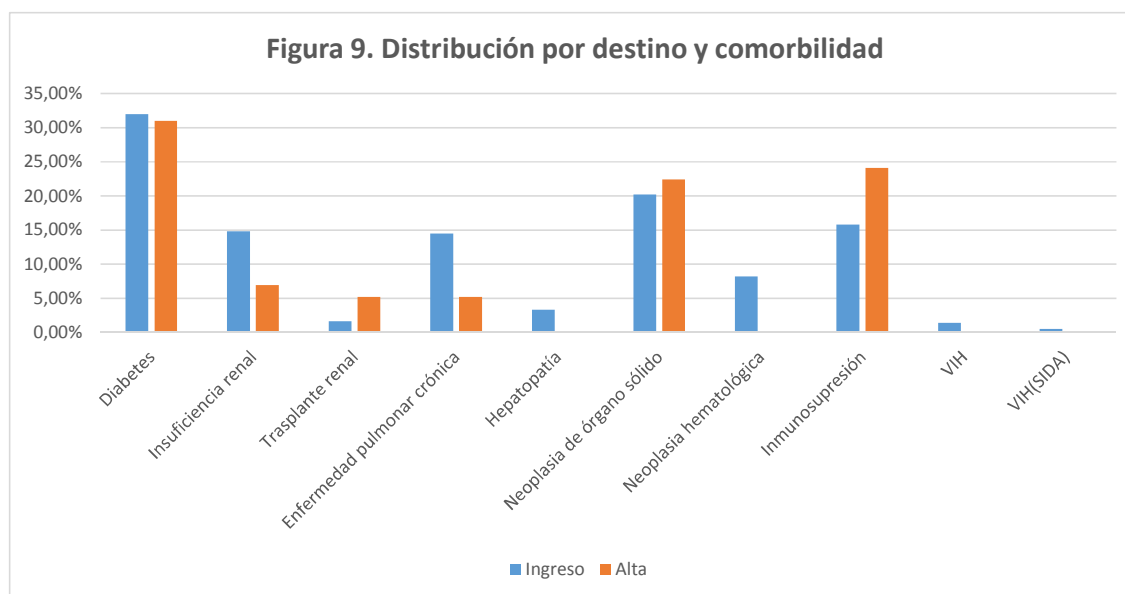
	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
Sexo			
M	182 (49,7%)	26 (44,8%)	0,5809
V	184 (50,3%)	32 (55,2%)	
Edad			
<64	82 (22,4%)	28 (48,3%)	<0,001
65-79	131 (35,8%)	23 (39,7%)	0,67
>80	153 (41,8%)	7 (12,1%)	<0,001
Media/mediana	73,59/76,0	61,259/68,500	< 0,0001
Comorbilidades			
Diabetes	117 (32,0%)	18 (31,0%)	1
Insuficiencia renal	54 (14,8%)	4 (6,9%)	0,1579
Trasplante renal	6 (1,6%)	3 (5,2%)	0,1117
Enfermedad pulmonar crónica	53 (14,5%)	3 (5,2%)	0,0825
Hepatopatía	12 (3,3%)	0 (0,0%)	0,3846
Neoplasia de órgano sólido	74 (20,2%)	13 (22,4%)	0,8339
Neoplasia hematológica	30 (8,2%)	0 (0,0%)	0,0228
Inmunosupresión	58 (15,8%)	14 (24,1%)	0,1694
VIH	5 (1,4%)	0 (0,0%)	1
VIH(SIDA)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1
Charlson			
Media/mediana	2/2,309	1/1,603	0,0013
Lugar de adquisición			
Asociada	191 (52,2%)	30 (51,7%)	1
Comunitaria	175 (47,8%)	28 (48,3%)	

Tabla 33. Pacientes dados de alta vs ingresados: características epidemiológicas



El índice de Charlson presentó diferencias significativas en los pacientes dados de alta en relación a los ingresados ($p=0,0013$). Los sujetos ingresados presentaron una media en el índice de Charlson de 2,309 (mediana 2, máximo 9, $DE=2,054$), los sujetos dados de alta presentaron un índice de Charlson medio de 1,603 (mediana 1, máximo 7, $DE=2,094$).

Al analizar las comorbilidades se observó que la proporción de sujetos con diabetes mellitus fue muy similar (31% vs 32%). En resto de comorbilidades fueron más frecuentes en los pacientes ingresados, no demostrándose diferencias significativas excepto en la neoplasia hematológica (8,2% vs 0,0%; $p=0,0228$), ningún paciente con antecedente de neoplasia hematológica fue dado de alta. Cabe destacar que el porcentaje de sujetos ingresados con enfermedad pulmonar crónica fue casi tres veces mayor que el porcentaje de sujetos dados de alta con la misma enfermedad ($P=0,0825$). En ambos grupos el porcentaje de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios fue ligeramente superior al 50%.



Al analizar con detenimiento en ambos grupos los factores de riesgo de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, se observó que los pacientes dados de alta tenían el antecedente de un proceso invasivo diagnóstico o terapéutico el mes antes en mayor proporción (13,8 % vs 2,5%; $p < 0,0001$). Por el contrario el antecedente de ingreso en los últimos tres meses fue significativamente mayor en los pacientes que ingresaron (35% vs 19,0%; $p = 0,0237$).

	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
Ingreso en los últimos tres meses	128 (35,0%)	11 (19,0%)	0,0237
Residencia	33 (9,0%)	2 (3,4%)	0,2014
Procedimientos invasivos	9 (2,5%)	8 (13,8%)	<0,0001
Sonda Vesical	19 (5,2%)	4 (6,9%)	0,5376
Catéter intravascular	25 (6,8%)	3 (5,2%)	0,7825
Hemodiálisis	7 (1,9%)	2 (3,4%)	0,3548
Diálisis peritoneal	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1

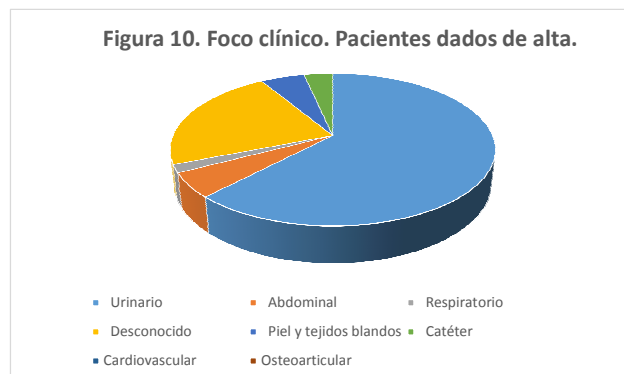
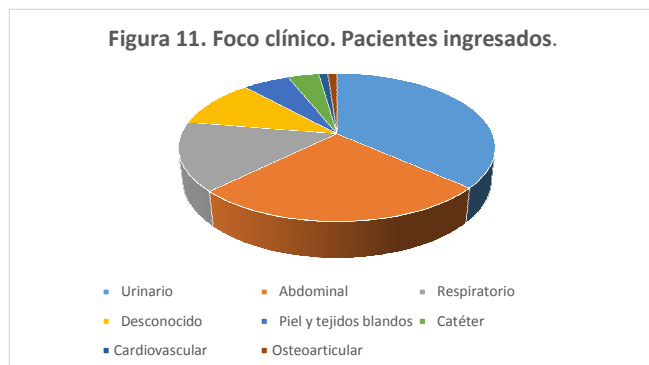
Tabla 34. Pacientes dados de alta vs ingresados: factores de contacto con el sistema sanitario

2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

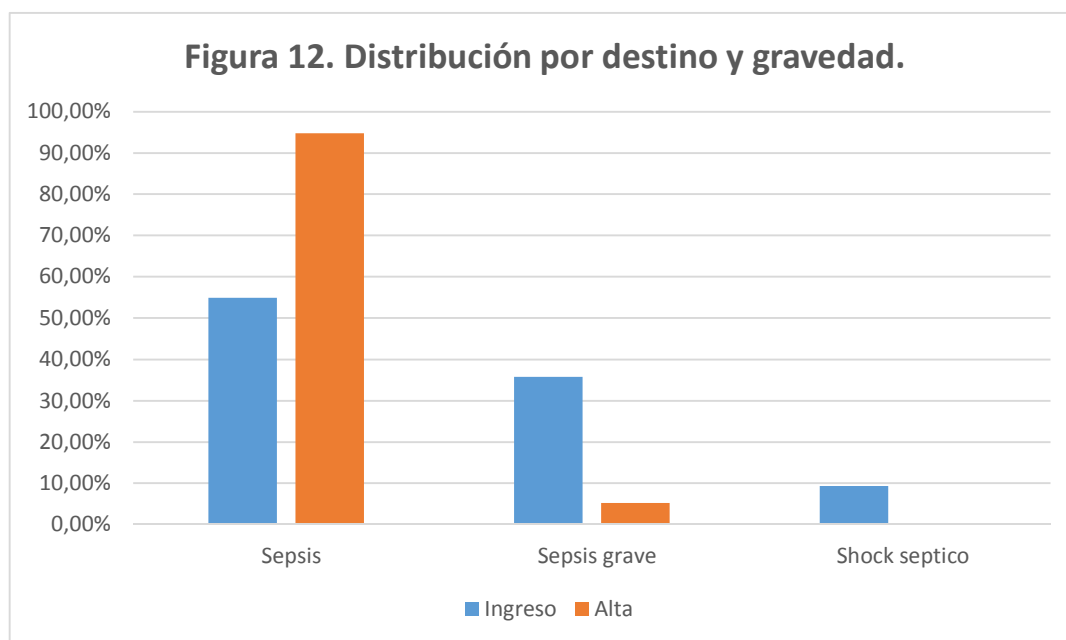
El foco urológico fue el más frecuente tanto en los pacientes ingresados como en los dados de alta, pero fue significativamente mayor en los pacientes dados de alta (62,1% vs 36,6%; $p<0,0001$). El foco abdominal y el respiratorio fueron significativamente más frecuentes en los pacientes ingresados. Por el contrario las bacteriemias de los pacientes dados de alta presentaron mayor foco desconocido ($p<0,02$).

	Ingreso No. 366	Alta No. 58	Total No. 424	p
Foco Clínico				
Urinario	134 (36,6%)	36 (62,1%)	170(40,1%)	<0,0001
Abdominal	95 (26,0%)	3 (5,2%)	98 (23,1%)	<0,0001
Respiratorio	55 (15,0%)	1 (1,7%)	56 (13,2%)	0,01
Desconocido	39 (10,7%)	13 (22,4%)	52 (12,3%)	0,02
Piel y tejidos blandos	21 (5,7%)	3 (5,2%)	24 (5,7%)	1
Catéter	14 (3,8%)	2 (3,4%)	16 (3,8%)	1
Cardiovascular	4 (1,1%)	0 (0,0%)	4 (0,9%)	1
Osteoarticular	4 (1,1%)	0 (0,0%)	4 (0,9%)	1
Gravedad				
Sepsis	201 (54,9%)	55 (94,8%)	256(60,4%)	<0,0001
Sepsis grave	131 (35,8%)	3 (5,2%)	134(31,6%)	<0,0001
Shock séptico	34 (9,3%)	0 (0,0%)	34 (8,0%)	<0,0001
Mortalidad	46 (12,6%)	0 (0,0%)	46 (10,8%)	0,0085

Tabla 35. Pacientes dados de alta vs ingresados: Características clínicas



En relación con la gravedad los pacientes mas graves no eran dados de alta, así sólo tres pacientes con criterios de sepsis grave fueron dados de alta y ninguno con shock séptico ($p < 0,0001$).



Analizamos con detalle la evolución de estos pacientes tras ser dados de alta:

-Tres pacientes (5,2%) fueron revisados en consultas de nefrología (pacientes trasplantados) y 4 (6,9%) en las de oncología, no precisando ingreso ni cambio de tratamiento antibiótico.

-Tras la llamada a Atención Primaria, 34 pacientes (58,7%) continuaron el tratamiento oral pautado, se cambió el tratamiento antibiótico oral en 4 pacientes (6,9%), se inició antibiótico oral en 6 (10,3%) y fueron ingresados 7 (12%).

Ningún paciente dado de alta falleció.

2.3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

2.3.1. AISLAMIENTOS

Solo 2 (3,4%) de los pacientes dados de alta presentaron una bacteriemia polimicrobiana.

Tipo de Bacteriemia	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
Monomicrobiana	332 (90,7%)	56 (96,6%)	0,2026
Polimicrobiana	34 (9,3%)	2 (3,4%)	

Tabla 37. Pacientes dados de alta vs ingresados: Bacteriemias polimicrobianas

Microorganismo	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
<i>E. coli</i>	183 (50,0%)	36 (62,1%)	0,117
<i>Klebsiella spp</i>	26 (7,1%)	11 (19,0%)	0,0065
<i>S. aureus</i>	36 (9,8%)	6 (10,3%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	14 (3,8%)	0 (0,0%)	0,2331
<i>E. faecium</i>	7 (1,9%)	0 (0,0%)	0,6004
<i>E. faecalis</i>	12 (3,3%)	0 (0,0%)	0,3846
<i>S. pneumoniae</i>	14 (3,8%)	0 (0,0%)	0,2331
Anaerobio	21 (5,7%)	2 (3,4%)	0,7544

Tabla 38. Pacientes dados de alta vs ingresados: Etiología

En los pacientes dados de alta los principales agentes etiológicos fueron *E. coli* (62,1%), *Klebsiella* spp (19%) y *S. aureus* (10,3%). No se objetivó en dichos pacientes episodios de bacteriemia cuya etiología fuese *P. aeruginosa*, ni *Enterococcus* spp ni *S. pneumoniae*. Solo se demostró diferencias significativas con respecto a los pacientes que ingresaron en el mayor número de aislados de *Klebsiella* spp (19,0% vs 7,1%).

2.3.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las bacteriemias de los pacientes dados de alto presentaron aislados con menor resistencia, así no hubo ningún aislado de *E. coli* ni *Klebsiella* spp que fuese BLEE y tan solo un aislamiento de *S. aureus* fue SARM (16%); aunque las diferencias no fueron significativas.

	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
<i>E. coli</i>	183 (50,0%)	36 (62,1%)	
BLEE	15 (8,2%)	0 (0,0%)	0,1395
NO	168 (91,8%)	36 (100,0%)	
<i>Klebsiella</i> spp	26 (7,1%)	11 (19,0%)	
BLEE	1 (3,8%)	0 (0,0%)	1
NO	25 (96,2%)	11 (100,0%)	
<i>S. aureus</i>	36 (9,8%)	6 (10,3%)	
SARM	8 (22,2%)	1 (16,7%)	1
NO	28 (77,8%)	5 (83,3%)	
<i>P. aeruginosa</i>			
XDR+MDR	3(21,43%)	0(0%)	1
NO	11(78,57%)	0(0%)	

Tabla 39. Pacientes dados de alta vs ingresados:
Resistencia antibiótica

2.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En los pacientes dados de alta la adecuación del tratamiento antibiótico fue muy similar al resto de pacientes. En relación con el tiempo de administración del tratamiento antibiótico el 50% de los pacientes dados de alta recibieron tratamiento antibiótico en las tres primeras horas desde su atención y de estos el 40% lo recibieron de 1 a 3 horas (40% vs 22,9% en los pacientes que ingresaron ; $p= 0,02$).

	Ingreso No. 366	Alta No. 58	p
Adecuación	274 (74,9%)	46 (79,3%)	0,5707
Tiempo			
<1h	49 (14,8%)	4 (10,0%)	0,565
<3h	76 (22,9%)	16 (40,0%)	0,02
>=3h	207 (62,3%)	20 (50,0%)	0,17

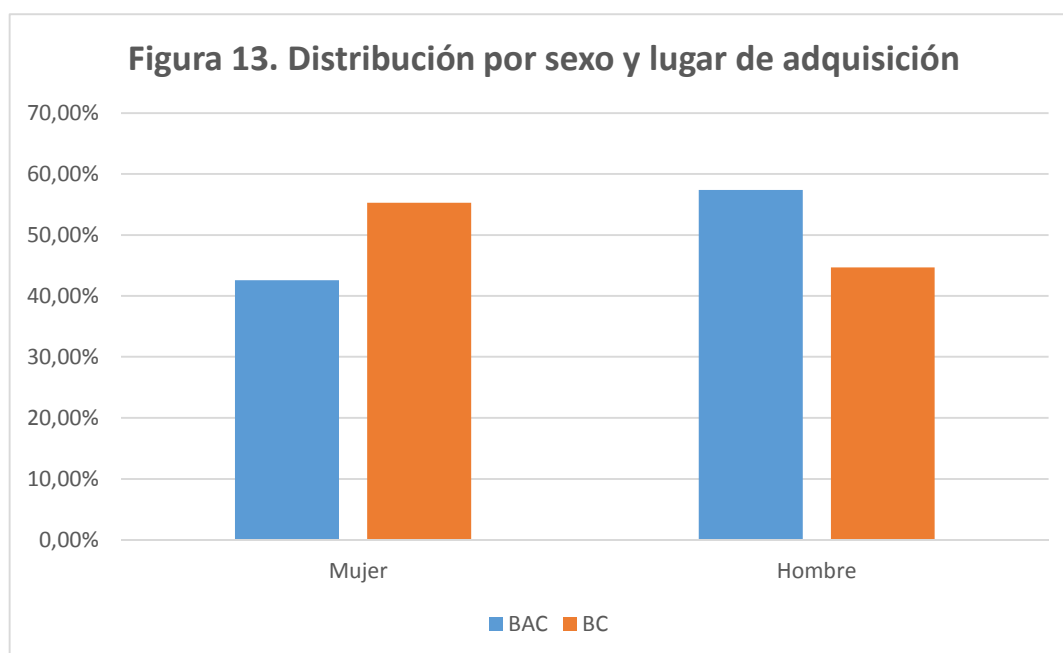
Tabla 40. Pacientes dados de alta vs ingresados:
Adecuación y tiempo de administración

3. BACTERIEMIAS ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS

3.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Del total de las 429 bacteriemias estudiadas fueron asociadas a cuidados sanitarios (BAC) 223 (42,6%) y comunitarias (BC) 206 (55,3%). Las principales características epidemiológicas de ambos grupos se recogen en la tabla 41.

Las BAC presentaron mayor proporción de bacteriemias en el sexo masculino (57,4% vs 44,7%; $p=0,01$). No hubo diferencias significativas en ambos grupos en relación con la edad, aunque los sujetos > de 80 años eran proporcionalmente menos frecuentes en las BAC: 76 (34,1%) vs 88 (42,7%); $p<0,05$).

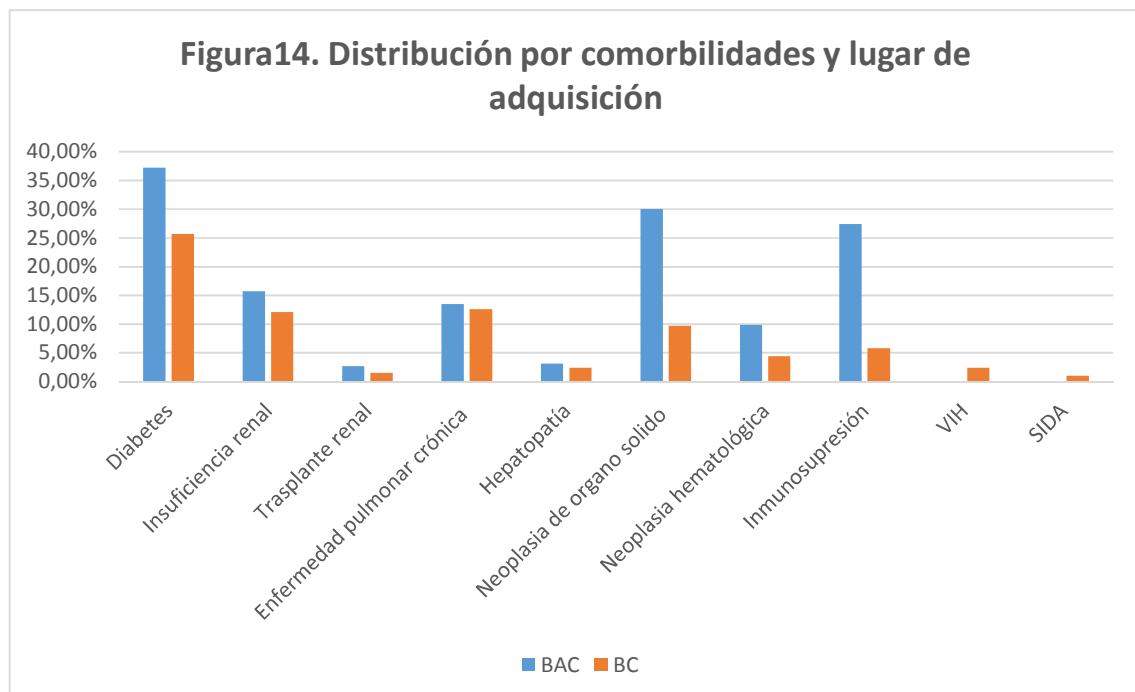


	BAC No. 223	BC No. 206	p
Sexo			
M	95 (42,6%)	114(55,3%)	0,0111
V	128(57,4%)	92 (44,7%)	
Edad			
<64	64 (28,7%)	46 (22,3%)	0,169
65-79	83 (37,2%)	72 (35,0%)	0,698
>80	76 (34,1%)	88 (42,7%)	0,081
Media/mediana	71,673/73	72,461/72,461	0,10
Comorbilidades			
Diabetes	83 (37,2%)	53 (25,7%)	0,0142
Insuficiencia renal	35 (15,7%)	25 (12,1%)	0,3562
Trasplante renal	6 (2,7%)	3 (1,5%)	0,5063
Enfermedad pulmonar crónica	30 (13,5%)	26 (12,6%)	0,9108
Hepatopatía	7 (3,1%)	5 (2,4%)	0,8779
Neoplasia de órgano solido	67 (30,0%)	20 (9,7%)	<0,0001
Neoplasia hematológica	22 (9,9%)	9 (4,4%)	0,0444
Inmunosupresión	61 (27,4%)	12 (5,8%)	<0,0001
VIH	0 (0,0%)	5 (2,4%)	0,0249
SIDA	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,23
Charlson			
Media/mediana	2,892/2	1,485/1	<0,0001
Destino			
Ingreso	191 (86.4%)	175 (86.2%)	1
Alta	30 (13,6%)	28 (13,8%)	

Tabla 41. BAC vs BC: Características epidemiológicas

En relación con las cobormilidades, la más frecuente en ambos grupos fue la diabetes mellitus. El las BAC las más frecuentes tras la diabetes fueron la neoplasia de órgano sólido y la inmunosupresión, mientras que en la BC fueron la enfermedad pulmonar crónica y la

insuficiencia renal crónica. No hubo ningún paciente VIH, ni con SIDA que presentase una BAC. Se objetivó que los pacientes con bacteriemia asociada a cuidados sanitarios en relación con los pacientes con bacteriemia comunitaria presentaban una frecuencia estadísticamente significativa mayor de diabetes mellitus (37,2% vs 25,7%; $p=0,0142$), neoplasia de órgano sólido (30,0% vs 9,7%; $p<0.0001$) neoplasia hematológica (9,9% vs 4,4%; $p=0,0444$) e inmunosupresión 27,4% vs 5,8%; $p<0,0001$). Sin embargo, presentaron una frecuencia significativamente menor de pacientes VIH (0,0% vs 2,4%; $p<0.0001$). La media del índice de Charlson fue significativamente mayor en la BAC.



3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las principales características clínicas de la BAC y la BC se resumen en la tabla 42.

	BAC No. 223	BC No. 206	p
Alta	30 (13,5%)	28 (13,6%)	
Foco Clínico			
Urinario	91 (40,8%)	80 (38,8%)	0,7504
Abdominal	35 (15,7%)	63 (30,6%)	<0,0001
Respiratorio	31 (13,9%)	26 (12,6%)	0,804
Cardiovascular	3 (1,3%)	1 (0,5%)	0,622
Desconocido	27 (12,1%)	28 (13,6%)	0,75
Piel y tejidos blandos	17 (7,6%)	7 (3,4%)	0,09
Catéter	16 (7,2%)	0 (0,0%)	<0,0001
Osteoarticular	3 (1,3%)	1 (0,5%)	0,622
Gravedad			
Sepsis	127 (57,0%)	129 (62,6%)	0,3644
Sepsis grave	77 (34,5%)	58 (28,2%)	0,188
Shock séptico	19 (8,5%)	19 (9,2%)	0,931
Mortalidad	34 (15,2%)	17 (8,3%)	0,0369

Tabla 42. BAC vs BC: Características clínicas

En BAC los principales focos fueron el urinario (40,8%), el abdominal (15,17%) y el respiratorio (13,9%); en la BC lo fueron el urológico (38,8%) , el abdominal (30,6%) y el desconocido (13,6).

El foco abdominal fue significativamente mayor en la BC ($p<0.0001$) y la bacteriemia de catéter fue más frecuente en la BAC (7,2% vs 0,0%; $p=<0.0001$).

Figura 15. Foco clínico. BAC.

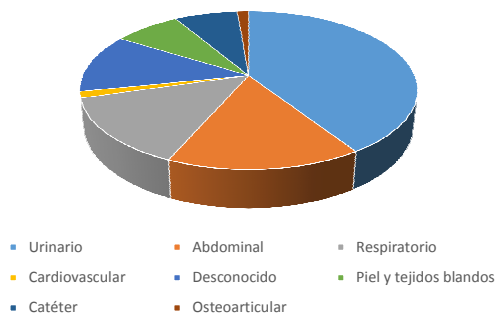
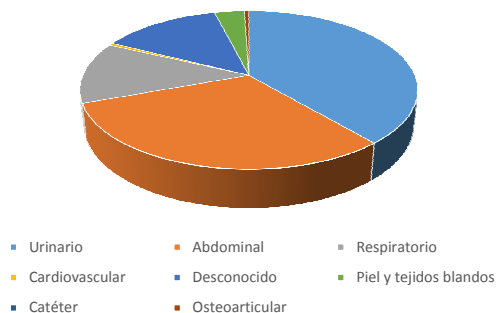
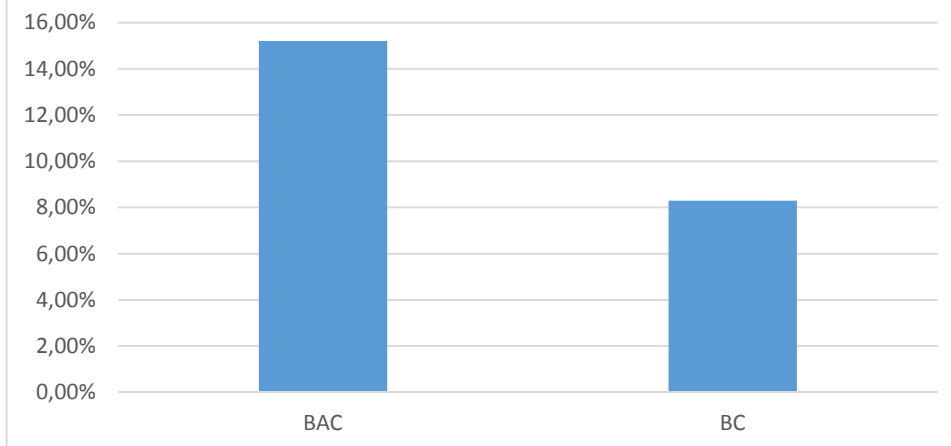


Figura 16. Foco clínico. BC.



No hubo diferencias en ambos grupos en relación con la expresividad clínica, predominando en ambos la sepsis sin criterios de gravedad, sin embargo la mortalidad fue casi el doble en la BAC (15,2% vs 8,3%); $P=0,369$).

Figura 17. Mortalidad según lugar de adquisición



3.3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

3.3.1. AISLAMIENTOS

La BAC y la BC presentaron una cifra similar de bacteriemias polimicrobianas, 9.9% y 8.3% respectivamente.

Bacteriemia	BAC No. 223	BC No. 206	p
Monomicrobiana	201 (90,1%)	189 (91,7%)	0,6799
Polimicrobiana	22 (9,9%)	17 (8,3%)	

Tabla 43. BAC vs BC: Bacteriemias polimicrobianas

Los principales aislados de ambos tipos de bacteriemias se resumen en la tabla 44.

	BAC No. 223	BC No. 206	p
<i>E. coli</i>	99 (44,4%)	124 (60,2%)	0,0015
<i>S. aureus</i>	32 (14,3%)	10 (4,9%)	0,0017
<i>Klebsiella spp</i>	25 (11,2%)	13 (6,3%)	0,1064
<i>P. aeruginosa</i>	11 (4,9%)	4 (1,9%)	0,1551
<i>E. faecium</i>	6 (2,7%)	1 (0,5%)	0,124
<i>E. faecalis</i>	10 (4,5%)	2 (1,0%)	0,0559
<i>S. pneumoniae</i>	5 (2,2%)	9 (4,4%)	0,3337

Tabla 44. BAC vs BC: Etiología

E. coli fue en principal agente etiológico de ambos tipos de bacteriemias, y se aisló con mayor frecuencia en la BC (60,2% vs 44,4%; p=0,0015).

En la BAC *S. aureus* fue el segundo aislado más frecuente (14,3%) y *Klebsiella spp* el tercero (11,2%).

En la BC además de *E. coli*, los aislamientos más frecuentes fueron *Klebsiella spp* (6,3%) y *S. aureus* (4.9%).

El porcentaje de aislamientos de *S. aureus* fue significativamente mayor en la BAC ($p=0.0017$). Hubo menor número de aislados de enterococos en la BAC, sin ser significativa dicha diferencia.

3.3.2. RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Las principales resistencias antibióticas según el lugar de adquisición se muestran en la tabla 45.

	BAC No. 223	BC No. 206	p
<i>Escherichia coli</i>	99(44,4%)	124(60,2%)	
BLEE	11(11,1%)	4 (3,2%)	0,0388
NO	88(88,9%)	120(96,8%)	
<i>Klebsiella spp</i>	25(11,2%)	13 (6,3%)	
BLEE	1 (4,0%)	0 (0,0%)	1
NO	24 96,0%)	13 (100,0%)	
<i>S. aureus</i>	32(14,3%)	10 (4,9%)	
SARM	8 (25,0%)	1 (10,0%)	
SAMS	24(75,0%)	9 (90,0%)	0,4164
<i>P. aeruginosa</i>	11 (4,9%)	4 (1,9%)	
MDR+XDR	3 (27,3%)	0 (0,0%)	
NO	8 (72,7%)	4 (100,0%)	0,5165

Tabla 45. BAC vs BC: Resistencia antibiótica

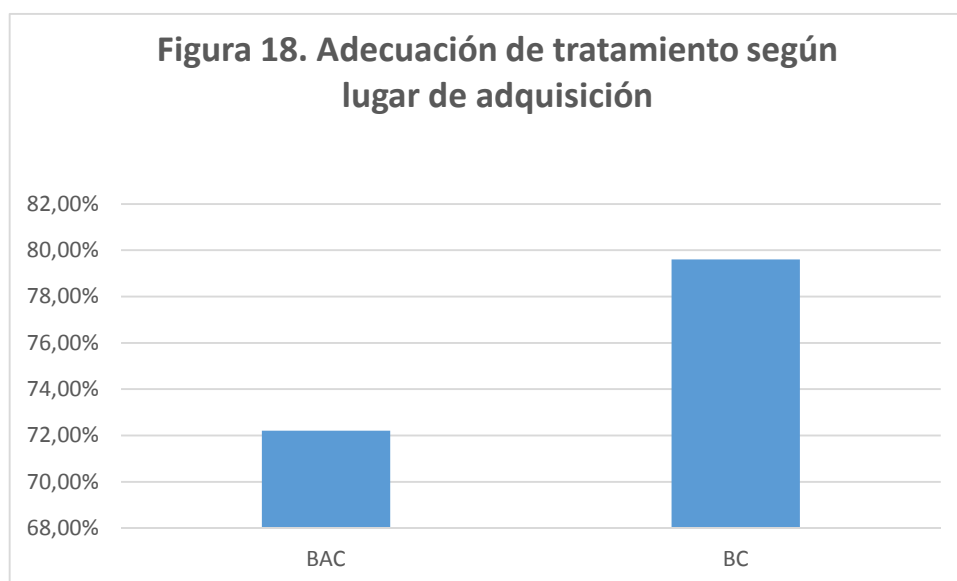
3.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La adecuación del tratamiento antibiótico en la BAC del 72,2 %, sin haber diferencias significativas con la BC.

El tratamiento antibiótico en la BAC se inició antes de una hora en el doble de pacientes que en la BC ($p=0,016$).

Tratamiento antibiótico	BAC No. 223	BC No. 206	p
Adecuación	161 (72,2%)	164 (79,6%)	0,0934
Tiempo			
<1h	37 (18,3%)	16 (9,1%)	0,016
<3h	58 (28,7%)	37 (21,1%)	0,11
>=3h	107 (53,0%)	122 (69,7%)	0,001

Tabla 46. BAC vs BC: Adecuación y tiempo de administración del antibiótico



4. BACTERIEMIAS EN PACIENTES SEGÚN GRUPO DE EDAD

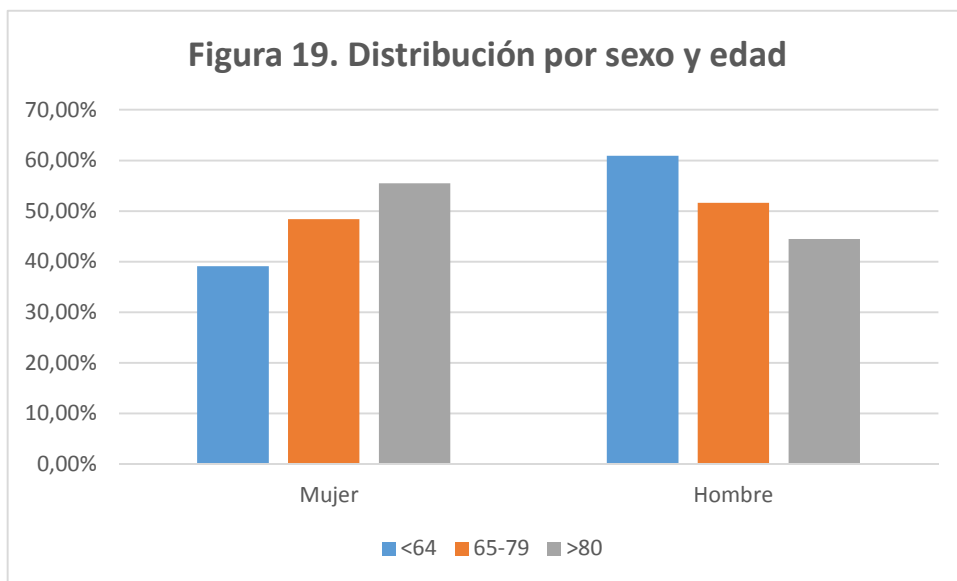
4.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La edad media de los pacientes fue de 75 años y solo un 25,645% de los pacientes tenían menos de 65 años, siendo el porcentaje de pacientes con una edad mayor de 80 años del 38,23%. Las principales características epidemiológicas de los pacientes según grupos de edad se detallan en la siguiente tabla 47.

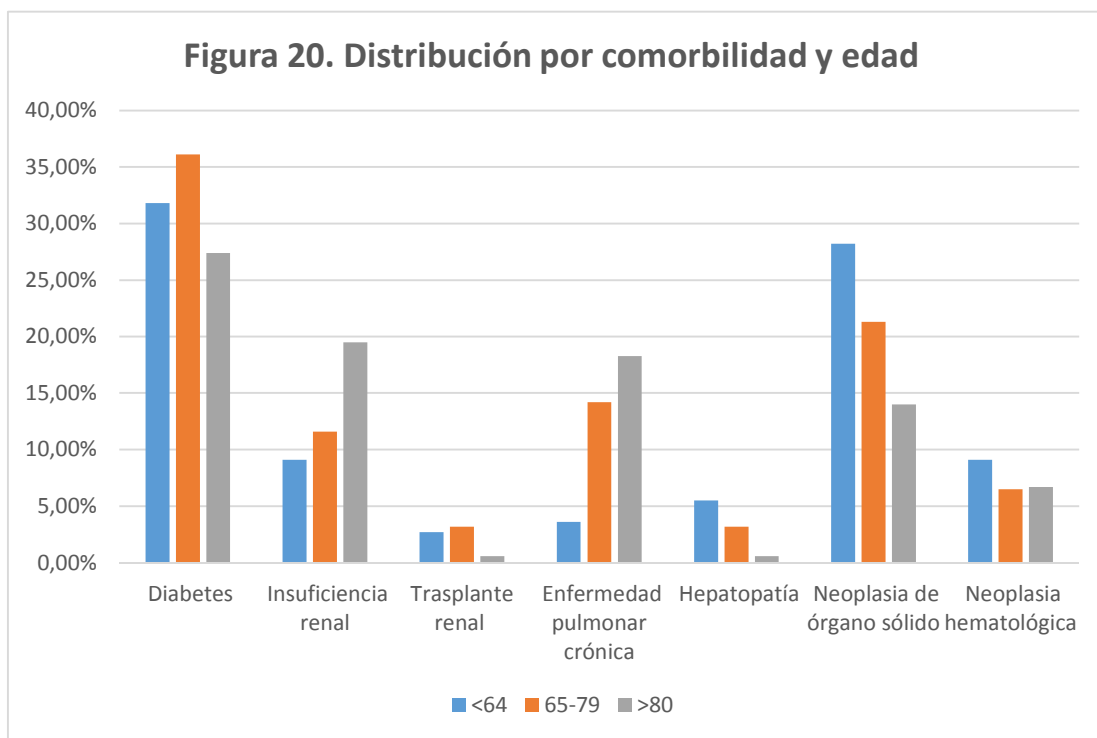
Edad	<64 No. 110	65-79 No. 155	≥80 No. 164	P
Sexo				
M	43 (39,1%)	75(48,4%)	91(55,5%)	0,0288
V	67 (60,9%)	80(51,6%)	73(44,5%)	
Comorbilidad				
Diabetes	35 (31,8%)	56(36,1%)	45(27,4%)	0,249
Insuficiencia renal	10 (9,1%)	18(11,6%)	32(19,5%)	0,029
Trasplante renal	3 (2,7%)	5 (3,2%)	1 (0,6%)	0,2169
Enfermedad pulmonar crónica	4 (3,6%)	22(14,2%)	30(18,3%)	0,0017
Hepatopatía	6 (5,5%)	5 (3,2%)	1 (0,6%)	0,0358
Neoplasia de órgano sólido	31 (28,2%)	33(21,3%)	23(14,0%)	0,0156
Neoplasia hematológica	10 (9,1%)	10 (6,5%)	11(6,7%)	0,6787
Inmunosupresión	33 (30,0%)	27(17,4%)	13(7,9%)	<0,0001
VIH	5 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0013
SIDA	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0594
Charlson				
Media/mediana	2/2,545	2/2,239	2/1,976	0,73
Lugar adquisición				
Comunitaria	46(41,82%)	72(46,45%)	88(53,66%)	0,139
Asociada	64(58,18%)	83(53,55%)	76(46,34%)	

Tabla 47. Características epidemiológicas por grupos de edad

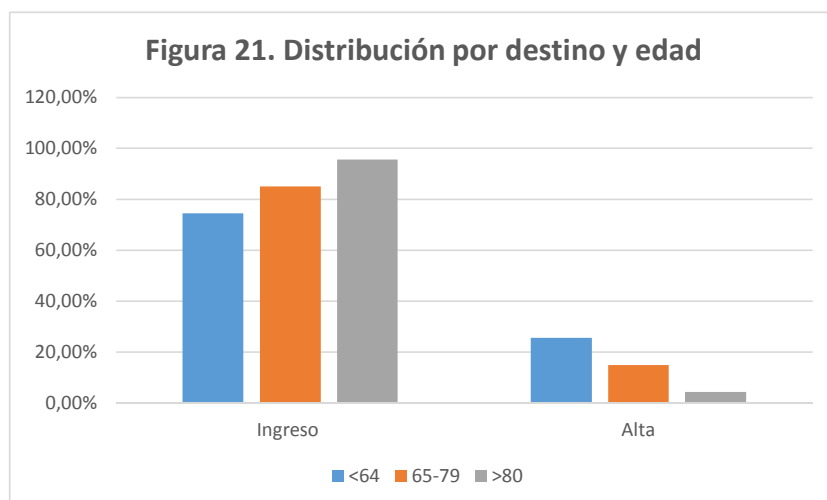
El sexo femenino fue mayor en los pacientes mayores de 80 años, que en edades menores (55,5%), siendo esta diferencia significativa.



La comorbilidad más frecuente en todos los grupos de edad fue la diabetes mellitus. En los pacientes mayores de 80 años la segunda comorbilidad más frecuente fue la insuficiencia renal siendo significativamente mayor que en los otros grupos de edad ($p=0,029$) y la tercera la enfermedad pulmonar crónica, presentando también una proporción mayor que en los otros grupos de edad ($p=0,0017$). Por el contrario los pacientes mayores de 80 años presentaban menor frecuencia de hepatopatía, neoplasia de órgano sólido, inmunosupresión, VIH y SIDA (ningún paciente de esta edad tenía VIH ni SIDA).



Un 4,3% de los pacientes de edad avanzada fueron dados de alta, mientras que los pacientes más jóvenes fueron dados de alta más frecuentemente; así los menores de 65 años fueron dados de alta el 25,5% y entre 64 y 79 años el 14,8%.



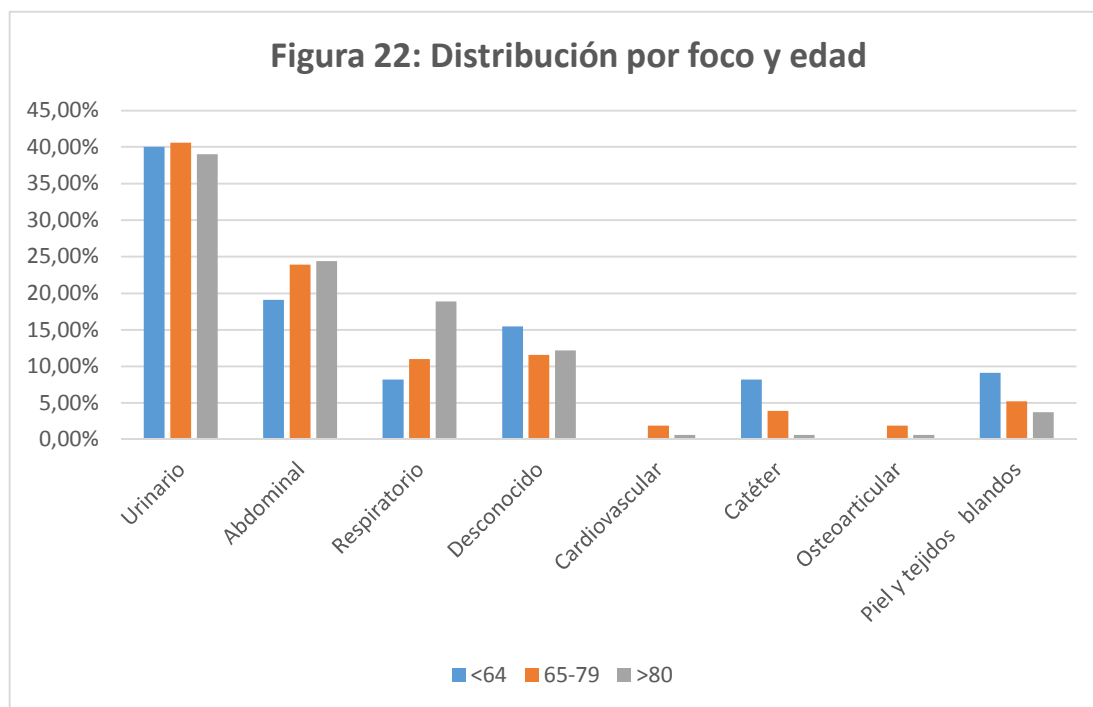
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de este grupo de edad se detallan en la tabla 48.

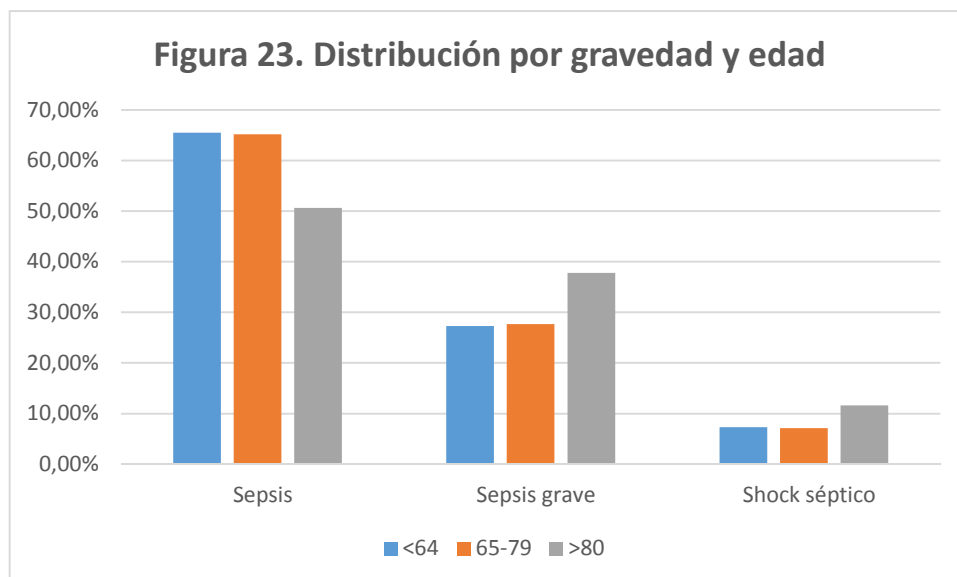
Edad	<64 No. 110	65-79 No. 155	>80 No. 164	p
Foco Clínico				
Urinario	44(40,0%)	63 (40,6%)	64 (39,0%)	0,957
Abdominal	21(19,1%)	37 (23,9%)	40 (24,4%)	0,550
Respiratorio	9 (8,2%)	17 (11,0%)	31 (18,9%)	0,021
Desconocido	17(15,5%)	18 (11,6%)	20 (12,2%)	0,624
Cardiovascular	0 (0,0%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0,377
Catéter	9 (8,2%)	6 (3,9%)	1 (0,6%)	0,003
Osteoarticular	0 (0,0%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0,377
Piel y tejidos blandos	10 (9,1%)	8 (5,2%)	6 (3,7%)	0,152
Gravedad				
Sepsis	72(65,5%)	101(65,2%)	83 (50,6%)	0,010
Sepsis grave	30(27,3%)	43 (27,7%)	62 (37,8%)	0,084
Shock séptico	8 (7,3%)	11 (7,1%)	19 (11,6%)	0,293
Exitus	5 (4,5%)	13 (8,4%)	33 (20,1%)	<0,0001

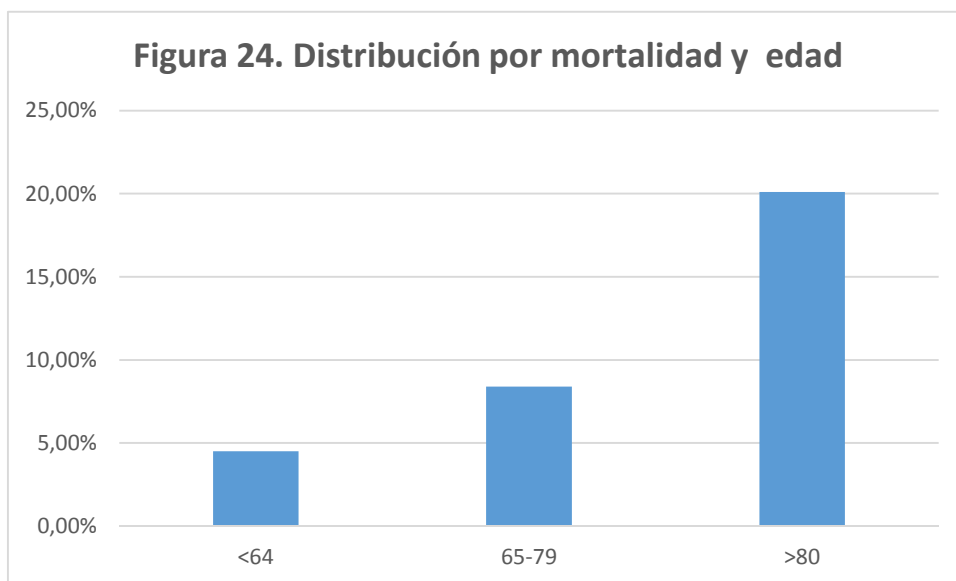
Tabla 48. Características clínicas por grupos de edad

El foco más frecuente en los pacientes añosos fue el urológico (39,0%), seguido del abdominal (24,4%) y el respiratorio (18,9%). En relación a los pacientes con menor edad presentaron bacteriemias con foco respiratorio más frecuentemente ($p=0,021$) y menos bacteriemia por catéter ($p=0,003$).



La expresividad clínica más frecuente en este grupo de pacientes fue la sepsis (50,6%), siendo significativamente menor que en pacientes de menor edad ($p=0,010$). La mortalidad en este grupo de pacientes fue muy elevada (20,1%) en relación a la de los pacientes los pacientes más jóvenes ($p<0,0001$).





4.3 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

4.3.1 AISLAMIENTOS

Los pacientes mayores de 80 años presentaron una proporción de bacteriemias polimicrobianas similar al resto de pacientes y los agentes etiológicos más frecuentes fueron *E. coli*, *Klebsiella spp* y *S. aureus*.

Bacteriemia	<64 No. 110	65-79 No. 155	>80 No. 164	p
Monomicrobiana	103(93,6%)	142(91,6%)	145(88,4%)	0,3139
Polimicrobiana	7 (6,4%)	13 (8,4%)	19 (11,6%)	

Tabla 49. Bacteriemias polimicrobianas por grupos de edad

	<64 No. 110	65-79 No. 155	>80 No. 164	p
<i>E. coli</i>	50 (45,5%)	84 (54,2%)	89 (54,3%)	0,283
<i>Klebsiella spp</i>	10 (9,1%)	13 (8,4%)	15 (9,1%)	0,9671
<i>S. aureus</i>	17 (15,5%)	11 (7,1%)	14 (8,5%)	0,062
<i>P. aeruginosa</i>	4 (3,6%)	7 (4,5%)	4 (2,4%)	0,6282
<i>E. faecium</i>	1 (0,9%)	4 (2,6%)	2 (1,2%)	0,569
<i>E. faecalis</i>	1 (0,9%)	4 (2,6%)	7 (4,3%)	0,2744
<i>S. pneumoniae</i>	2 (1,8%)	6 (3,9%)	6 (3,7%)	0,6455
Anaerobio	5 (4,5%)	7 (4,5%)	11 (6,7%)	0,6225

Tabla50. Microorganismos más frecuentes aislados por grupos de edad

4.3.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

En relación con la resistencia antibiótica en este grupo de pacientes el 4,5 % de los aislamientos de *E. coli* en fueron BLEE, no hubo ninguna *Klebsiella* spp BLEE y (35.7%) de los aislados de *S. aureus* fueron SARM.

	<64 No. 110	65-79 No. 155	>80 No. 164	p
<i>E. coli</i>				
BLEE	5 (10,0%)	6 (7,1%)	4 (4,5%)	0,4327
NO	45 (90,0%)	78 (92,9%)	85 (95,5%)	
<i>Klebsiella</i> spp				
BLEE	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,6084
NO	10(100,0%)	12 (92,3%)	15(100,0%)	
<i>S. aureus</i>				
NO	13 (76,5%)	11(100,0%)	9 (64,3%)	0,0995
SARM	4 (23,5%)	0 (0,0%)	5 (35,7%)	
<i>P. aeruginosa</i>				
No	4 (100,0%)	5 (71,4%)	3 (75,0%)	0,75
XDR+MDR	0 (0,0%)	2 (28,6%)	1 (25,0%)	

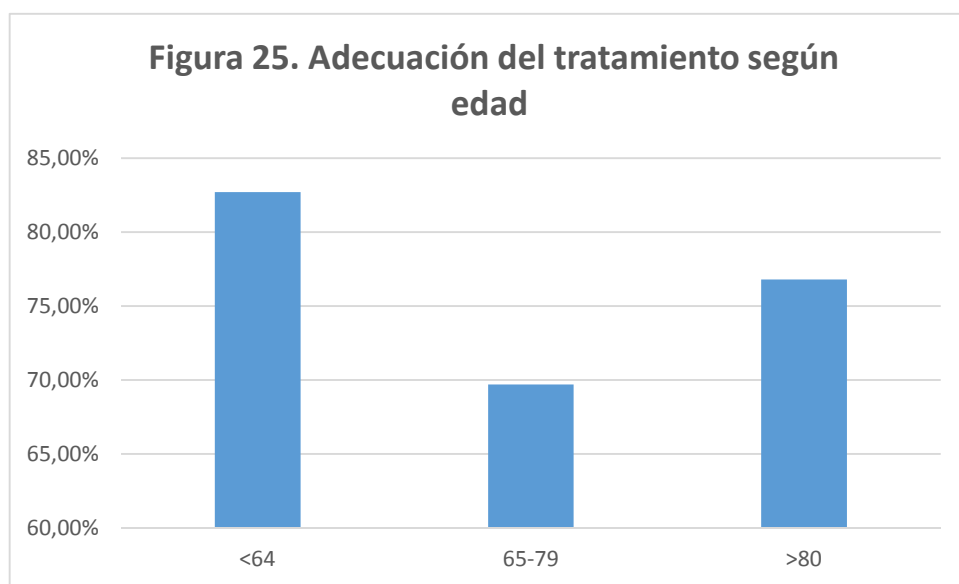
Tabla 51. Resistencia antibiótica por grupos de edad

4.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Respecto al tratamiento antibiótico empírico en este grupo de pacientes fue adecuado en el 76,8% de las bacteriemias, siendo superior al de los pacientes entre 65-75 años pero menor que en los pacientes más jóvenes. El tiempo de administración de dicho tratamiento fue en el 68,5% mayor de tres horas siendo significativamente superior a pacientes menores de 80 años.

Edad	<64 No. 110	65-79 No. 155	>80 No. 164	p
Adecuación	91 (82,7%)	108 (69,7%)	126 (76,8%)	0,0466
Tiempo				
<1h	14 (15,4%)	27 (20,5%)	12 (7,8%)	0,008
<3h	26 (28,6%)	33 (25,0%)	36 (23,4%)	0,662
>=3h	51 (56,0%)	72 (54,5%)	106 (68,8%)	0,027

Tabla 52. Adecuación y tiempo de administración antibiótico polimicrobianas por grupos de edad



5. IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF

De las 429 bacteriemias incluidas en nuestro estudio se realizó la identificación rápida mediante MALDI-TOF en 387 casos. De estas 387 identificaciones rápidas fueron realizadas mediante MALDI-TOF sobre muestra directa de sangre 326 (76%) y mediante MALDI-TOF tras un tiempo de incubación breve en 57 (13,29%).

5.1. MALDI-TOF SOBRE MUESTRA DIRECTA

De las 326 bacteriemias en las que se realizó MD, 294 fueron monomicrobianas y 32 polimicrobianas. En la tabla 53 se expone la identificación con MD.

Identificación MD	Bacteriemias			p
	Monomicrobiana No. 294	Polimicrobiana No. 32	Total No. 326	
SI	269 (91,5%)	31 (96,9%)	300(92,0%)	0,4916
NO	25 (8,5%)	1 (3,1%)	26 (8,0%)	

Tabla 53 Identificación MD. Bacteriemias monomicrobianas y polimicrobianas

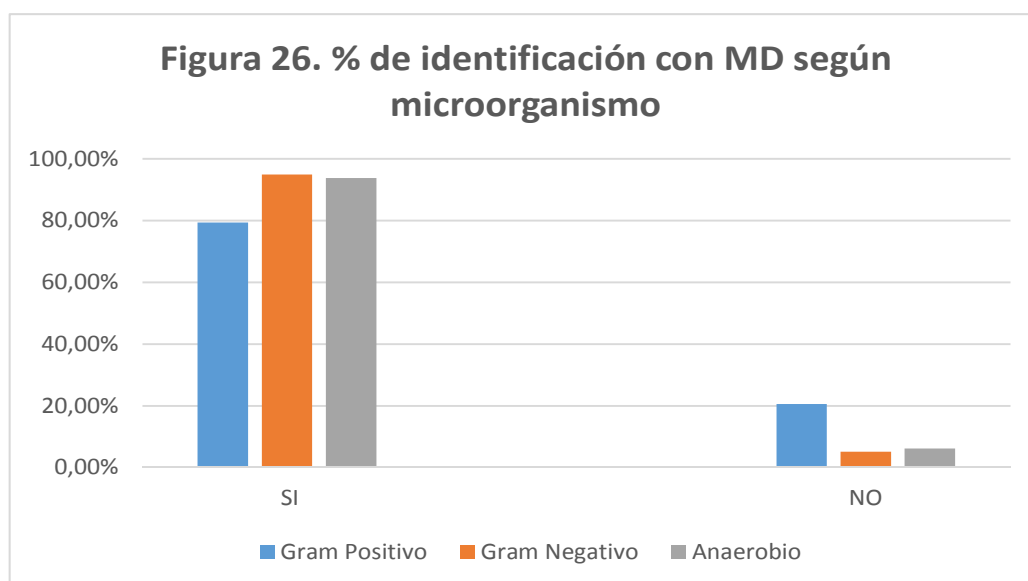
La identificación del agente etiológico fue globalmente del 92%, siendo en las monomicrobianas del 91,5% y en las polimicrobianas identificó al menos uno los microorganismos en el 96,9%.

Analizamos las identificaciones de los distintos microorganismos causantes de bacteriemias monomicrobianas:

En la tabla 51 se observa que hay diferencia significativas en el porcentaje de identificación según el agente etiológico de la bacteriemia sea Gram positivo, Gram negativo o anaerobio; El porcentaje de identificación es menor en los Gram positivos (79,4%) que en los Gram negativos (94,9%) y anaerobios (93,8%).

Identificación MD	Gram positivo No. 63	Gram negativo No. 215	Anaerobio No. 16	Total No. 294	p
SI	50 (79,4%)	204 (94,9%)	15 (93,8%)	269 (91,5%)	<0.0001
NO	13 (20,6%)	11 (5,1%)	1 (6,2%)	25 (8,5%)	

Tabla 54. Identificación MD según grupo microorganismo



Analizando los scores obtenidos también se observó que los Gram positivos tienen mayor porcentaje de identificaciones con score < 1,7 en comparación con los Gram negativos y los anaerobios.

Identificación MD	Gram positivo No. 50	Gram negativo No. 204	Anaerobio No. 15	Total No. 269	P
Score>=2	23 (46%)	181 (87,7%)	13 (86,6%)	217 (80,7%)	<0,0001
1.7<=Score<2	21 (42%)	20 (9,8%)	1 (6,7%)	42 (15,6%)	
<1.7	6 (12%)	3 (1,5%)	1 (6,7%)	10 (3,7%)	

Tabla 55. Score MD según grupo de microorganismo

En la tabla 56 se detalla la identificación con MD y score de los aislamientos más frecuentes.

Microorganismo	Identificación MD			
	SI			NO
	score>=2 No. 217	1,7<=score<2 No. 42	<1,7 No. 10	No. 25
Gram Positivos				
<i>S. aureus</i>	3 (12,5%)	7 (29,2%)	6 (25,0%)	8 (33,3%)
<i>S. pneumoniae</i>	3 (42,9%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)
<i>E. faecalis</i>	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>E. faecium</i>	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
S.N.C.	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otros Gram positivos	7 (33,3%)	11 (52,4%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)
Gram Negativos				
<i>E. coli</i>	145 (92,4%)	7 (4,5%)	1 (0,6%)	4 (2,5%)
<i>Klebsiella spp</i>	17 (77,3%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)
Proteus/Morganella/Providencia	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (44,4%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)
<i>Enterobacter spp</i>	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otros Gram negativos	7 (43,8%)	8 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)
Anaerobios				
<i>Bacteroides distasonis</i>	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Bacteroides fragilis</i>	6 (85,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
<i>Clostridium perfringens</i>	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
<i>Clostridium ramosum</i>	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Parvimonas micra</i>	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Prevotella buccae</i>	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tabla 56. Score MD

En los Gram positivos *S. aureus* y *S. pneumoniae* fueron los microorganismos en los que menos identificaciones se obtuvieron, 76,7% y 71,4% respectivamente. En los Gram negativos se obtuvo un porcentaje de identificación mayor del 90% en todos excepto en *P. aeruginosa* que no se identificó en 1 de 5 casos, lo que representa un identificación del 66%. En los anaerobios la identificación fue del 100% en todos ellos excepto en *B. fragilis* que no identifico a 1 de 7, lo que supone un porcentaje de identificación del 85,7%.

5.2. MALDI- TOF TRAS UN TIEMPO DE INCUBACIÓN BREVE.

De las 429 bacteriemias incluidas en nuestro estudio se realizó MALI- TOF tras un corto tiempo de incubación (MI) en 57 (13,29%). El porcentaje de identificación fue del 96,5%, llegando a ser del 100% en las bacteriemias polimicrobianas (al menos identificó a uno de los aislamientos) y del 96% en las monomicrobianas.

Identificación MI	Bacteriemias		Total No. 57	p
	Monomicrobiana No. 51	Polimicrobiana No. 6		
SI	49 (96,1%)	6 (100,0%)	55 (96,5%)	1
No	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (3,5%)	

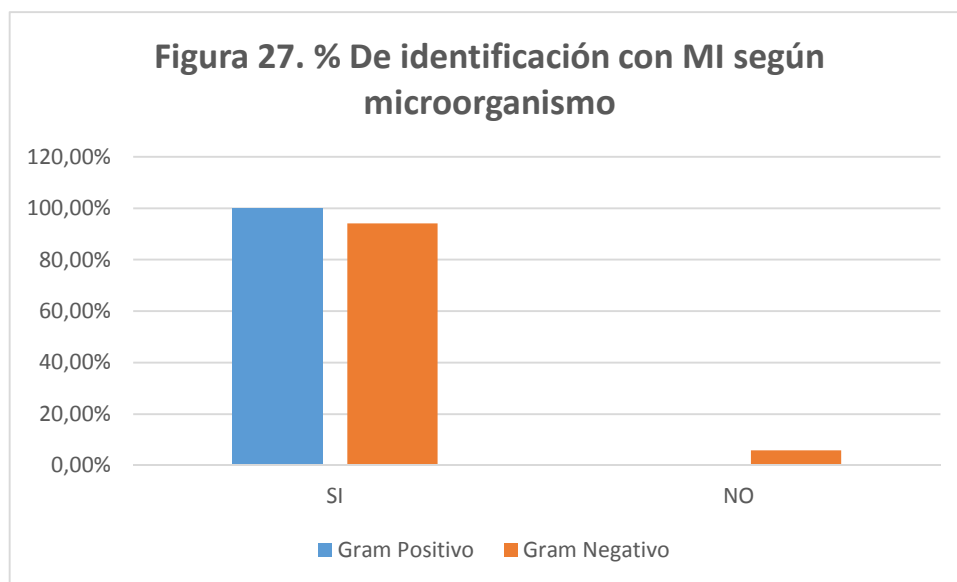
Tabla 57. Identificación MI. Bacteriemias monomicrobianas y polimicrobianas

Analizamos las identificaciones de los distintos microorganismos causantes de bacteriemias monomicrobianas:

El porcentaje de identificación fue muy similar en los Gram positivos y los Gram negativos, del 100% y del 94,1% respectivamente.

Identificación MI	Gram Positivo No. 17	Gram Negativo No. 34	Total No. 51	p
SI	17 (100,0%)	32 (94,1%)	49(96,1%)	0,5411
NO	0 (0,0%)	2 (5,9%)	2 (3,9%)	

Tabla 58. Identificación MI según grupo microorganismo.



Analizando los scores obtenidos en los microorganismos identificados en el 90,2 % de los casos el score fue ≥ 2 , sin existir diferencias significativas entre Gram positivos y Gram negativos en los scores.

Identificación MI	Gram Positivo No. 17	Gram Negativo No. 32	Total No. 49	P
Score \geq 2	14(82,4%)	32(100%)	46(90,2%)	0,1297
1.7 \leq Score<2	2(11,8%)	0 (0,0%)	2 (3,9%)	
Score <1.7	1 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	

Tabla 59. Score MI según grupo microorganismo

En la tabla 60 se detalla la identificación con MI y scores de los aislamientos más frecuentes.

Destaca la correcta identificación de todos los *S. aureus* (6de 6) y *S. pneumoniae* (4 de 4) con un score mayor o igual a 2 del 75% y 100% respectivamente.

Microorganismos	Identificación MI			
	SI			NO
	Score\geq2 No. 46	1,7\leqScore<2 No. 2	<1,7 No. 1	No picos No. 2
Gram Positivos				
<i>S. aureus</i>	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
<i>E. faecalis</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)
<i>E. faecium</i>	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
SNC	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
Otros Gram positivos	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
Gram Negativos				
<i>E. coli</i>	22 (95,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(4,3%)
<i>Klebsiella spp</i>	6 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
<i>Enterobacter spp</i>				
<i>P. aeruginosa</i>	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
<i>Proteus/Morganella/Providencia</i>				
Otros Gram negativos	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(50,0%)
Anaerobios				

Tabla 60 Score MI

5.3. IMPACTO IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE

MALDI-TOF

De las 429 bacteriemias incluidas en nuestro estudio, se realizó una identificación rápida mediante MALDI-T-OF (sobre muestra directa o tras un corto tiempo de incubación) en 383. De estas 383 bacteriemias se pudo transmitir telefónicamente al médico responsable de ese paciente en el mismo día en que se obtuvo en 323 (84,3%).

Del total de las 429 bacteriemias analizadas se informó solamente la tinción del Gram (sin identificación) en 44 bacteriemias (porque no se hizo MALDI-TOF o bien porque aunque se hizo sólo se informó la tinción de Gram).

Así del total de las 429 bacteriemias se pudo transmitir la información al médico responsable en 367 bacteriemias (85,54%), mientras que en 62 casos (14,45%) no se realizó comunicación con el médico responsable (porque fue imposible contactar por distintos motivos, o bien porque el informe de la identificación de los SCN no se realizó hasta confirmar que es una bacteriemia verdadera)

Informe	Nº	%
SI	367	85,54
NO	62	14,45

Tabla 61. Informe microbiológico

De las 367 bacteriemias informadas telefónicamente, se informó la identificación en 323 y se informó la tinción de Gram en 44.

Informe microbiológico	No	%
Gram	44	21,09
MALDI	323	88,01

Tabla 62. Informe microbiológico. Gram y MALDI-TOF

5.3.1. IMPACTO EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

El impacto en la modificación del tratamiento empírico tras el primer informe microbiológico se pudo obtener en 338 bacteriemias y observa en la tabla 63.

Modificación	Gram No, 39	MALD- TOF No. 299	Total No. 338	p
NO	36 (92,3%)	252 (84,3%)	288 (85,2%)	0,2765
SI	3 (7,7%)	47 (15,7%)	50 (14,8%)	

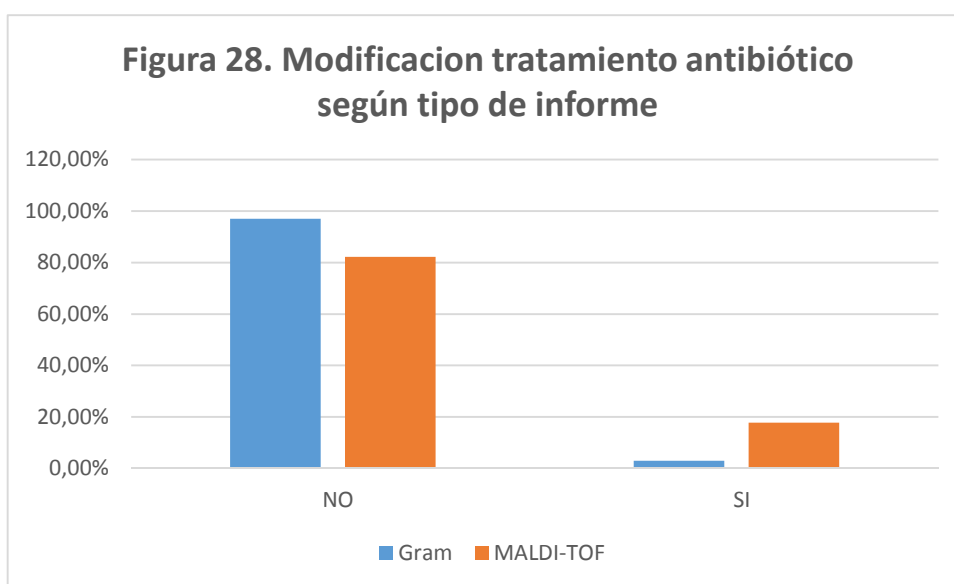
Tabla 63. Impacto MALDI-TOF en modificación antibiótico.

Tras la llamada con la identificación mediante MALDI-TOF el porcentaje de modificación del tratamiento antibiótico el mismo día de la llamada fue el doble que cuando se informó solamente la tinción de Gram (14,8% vs 7,7%) sin demostrarse significación estadística.

Si analizamos solamente los pacientes ingresados (ya que solo en un caso de los pacientes trasladados se modificó el tratamiento) se puede observar que tras el informe de MALDI-TOF se modificó el antibiótico en 17,8% frente al 3% tras el informe de la tinción de Gram ($p=0,0543$).

Modificación	Gram No. 33	MALDI-TOF 258	Total No. 291	p
NO	32 (97,0%)	212 (82,2%)	244 (83,8%)	0,0543
SI	1 (3,0%)	46 (17,8%)	47 (16,2%)	

Tabla 64. Impacto MALDI-TOF en modificación antibiótico en pacientes ingresados.



Se analizó con detalle el tipo de modificación en los pacientes ingresados tras el informe con la identificación con MALDI-TOF: En 32 pacientes se amplió la cobertura (71,1%), se desescaló en 8 (17,7%) y se inició tratamiento en 5 (11,2%).

5.3.2. IMPACTO EN LA MORTALIDAD

Se analizaron las 367 bacteriemias en las que se realizó llamada telefónica el mismo día de la positivización, sin objetivarse diferencias significativas en la mortalidad entre el informe con Gram y el informe con MALDI-TOF.

Mortalidad	Gram No. 44	MALDI No. 323	Total No. 367	p
NO	40 (90,9%)	286 (88,5%)	326 (88,8%)	0,8014
SI	4 (9,1%)	37 (11,5%)	41 (11,2%)	

Tabla 65. Impacto MALDI- TOF en la mortalidad

Analizamos solamente los pacientes ingresados, observando que el porcentaje de mortalidad fue similar en los pacientes en los que se informó la tinción de Gram frente a los que se informó la identificación mediante MALDI-TOF.

Mortalidad	Gram No. 38	MALDI- TOF No. 264	Total No. 302	p
NO	35 (92,1%)	231 (87,5%)	266 (88,1%)	0,5933
SI	3 (7,9%)	33 (12,5%)	36 (11,9%)	

Tabla 66. Impacto MALDI-TOF en la mortalidad en pacientes ingresados

VII. DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE BACTERIEMIAS

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

1.1.1. INCIDENCIA

La incidencia de bacteriemia en nuestro SUH ha sido de 3,10 episodios por 1000 pacientes asistidos en urgencias, lo que corresponde a una incidencia de 22,17/1000 pacientes ingresados desde urgencias.

La incidencia de la bacteriemia es variable dependiendo fundamentalmente de del ámbito de realización de los estudios y de la población analizada. Además en las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las bacteriemias incrementándose su incidencia en la población general (4).

Por todo ello, es difícil hacer comparaciones con los datos de otras series. En Estados Unidos la incidencia de sepsis se estima en 2,0 episodios por 1000 pacientes atendidos en urgencias (55), datos similares a los nuestros.

En un estudio realizado por Cisneros en el hospital Virgen del Rocío, hospital español de tercer nivel como el nuestro, la incidencia de bacteriemia fue de 0,99 episodios por cada 1.000 pacientes atendidos en el servicio de urgencias y de 10,3 episodios por cada 1.000 ingresos (59).

La mayor incidencia en nuestro SUH puede ser debida a que nuestro hospital dispone de una unidad de Quemados, servicio de Hematología, Oncología y es hospital de referencia para Aragón en de trasplante renal, cardiaco y médula ósea; por lo tanto, atiende a una población con una incidencia elevada de infecciones.

1.1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.

Las bacteriemias analizadas en este estudio han tenido lugar en una población de edad avanzada (media de 72,1 años, mediana de 64), con una proporción ligeramente mayor en hombres (51,28%) que en mujeres (48,72%) y con importante comorbilidad asociada. Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus (cerca de un tercio de la población) y la neoplasia de órgano sólido (20,28%). Estos resultados son superponibles a los observados en otras series, aunque la edad media de nuestros pacientes es ligeramente mayor (56, 57,59, 97).

En relación con el lugar de adquisición el porcentaje de bacteriemias comunitarias y asociadas a cuidados sanitarios fue muy similar, 51,98% y 48,02% respectivamente. Estas bacteriemias, junto con las bacteriemias de los pacientes de edad más avanzada y las bacteriemias de los pacientes dados de alta se han analizado en profundidad y serán discutidas más adelante.

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En relación con el origen de la bacteriemia el foco urológico fue el más frecuente (39,86%), seguido del abdominal (22,84%) y el respiratorio (13,29%), coincidiendo con los resultados del hospital Virgen del Rocío (59).

La identificación del foco de origen de la bacteriemia es trascendental ya que permite sospechar la etiología y de esta forma ayudar a la elección del tratamiento empírico. La capacidad de determinar el foco de la bacteriemia sigue siendo un problema importante; en las bacteriemias de nuestro SUH la primaria ocurrió el 12,82% de los pacientes, ocupando así el quinto lugar. Sin embargo en otros estudios la proporción de bacteriemias con foco desconocido es mayor (57, 60, 100). Estas discrepancias pueden ser debidas a que en nuestro estudio al igual que en el estudio de Cisneros (59) hemos considerado el origen clínico de la bacteriemia, mientras que en otros estudios sólo incluyen como bacteriemias secundarias a aquellas con foco de origen documentado microbiológicamente.

La relevancia clínica de la bacteriemia radica en la gravedad de su evolución a una sepsis grave o shock séptico, proceso que causa una alta mortalidad. En nuestro estudio predominó la sepsis con un 59% y el 41% de los pacientes cumplieron criterios de sepsis grave o shock séptico (31,47% y 8,86% respectivamente), lo que se expresa la

gravedad de los pacientes incluidos en este estudio. Estas cifras son similares a las obtenidas en el estudio de Cisneros (59).

1.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1.3.1 FACTORES DE RIESGO DE TRATAMIENTO INADECUADO.

El tratamiento antibiótico empírico pautado en urgencias fue inadecuado en 104 bacteriemias de las 429 incluidas en nuestro estudio (24,24%). Treinta y cuatro pacientes (6,54%) no recibieron ningún tratamiento antibiótico y en las 70 bacteriemias restantes el tratamiento antibiótico pautado era activo frente al microorganismo aislado. En un estudio español sobre bacteriemia el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado se encuentra en torno a un 25% (10), cifra similar a la nuestra. En un estudio realizado en hospital de Taiwán sobre el impacto del tratamiento antibiótico inapropiado exclusivamente en urgencias (103), también se obtuvieron datos similares al nuestro con un 27,2% de inadecuación al tratamiento en el SUH.

En el análisis univariante se asociaron con mayor tratamiento inadecuado el padecer una enfermedad pulmonar crónica, ingreso los tres meses previos al episodio de bacteriemia y en relación con la etiología las bacteriemias causadas por *E. coli* BLEE, *SARM*, *P.*

aeruginosa, por *E. faecalis*, por *E. faecium* y por un microorganismo anaerobio.

Tras realizar el análisis multivariante los factores asociados de manera independiente con el tratamiento inadecuado fueron: edad mayor de 80 años, padecer una enfermedad pulmonar crónica, haber presentado un ingreso en los tres meses previos y *P. aeruginosa* como agente etiológico.

En el trabajo de McDonald y colaboradores (129) el tratamiento empírico inapropiado de las bacteriemias es más frecuente en las siguientes circunstancias: bacteriemia de adquisición nosocomial, asociada a cuidados sanitarios, administración previa de antibióticos, ausencia de consulta a un especialista en enfermedades infecciosas y presencia de microorganismos multirresistentes. En el trabajo realizado sobre inadecuación antibiótica centrado en los pacientes de urgencias al que nos hemos referido con anterioridad los factores que se relacionaron con tratamiento antimicrobiano inadecuado fueron: ingreso previo, procedencia de residencia, bacteriemia por catéter, endocarditis, infección polimicrobiana, bacteriemia por Gram negativo, por *S. P. pneumoniae* y bacteriemia de foco abdominal (103).

Estas diferencias pueden tener relación con la heterogeneidad de los criterios para etiquetar el tratamiento inadecuado.

1.3.2. ADMINISTRACIÓN PRECOZ DEL ANTIBIÓTICO.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que hablan de la importancia que tiene administrar el tratamiento antibiótico de manera precoz tras la llegada de los pacientes al SUH y la toma inmediata de otras decisiones diagnósticos terapéuticas, lo que repercute directamente en la supervivencia de los mismos, especialmente en pacientes con sepsis grave (62). En nuestro estudio el 17,6% de los paciente con bacteriemia recibió el antibiótico en la primera hora y en más del 60% de los casos se le administró pasadas las tres primeras horas.

La precocidad en el tratamiento antimicrobiano en nuestro trabajo no presentó cifras muy elevadas, lo que podría indicar la necesidad de instaurar en el SUH de nuestro hospital un sistema de alertas para detectar los pacientes con sepsis.

1.4 MORTALIDAD DE LAS BACTERIEMIAS

La bacteriemia es una enfermedad grave, con una mortalidad a los 30 días del 15% -30%. La mortalidad cruda de las bacteriemias en nuestro SUH a los 30 días fue 11.89%. Esta cifra es inferior a la objetivada en el Hospital Virgen del Rocío (22%) (59); pero equiparable a otros estudios que muestran cifras en torno al 11% (97, 98,99 ,100).

Múltiples estudios han tratado de identificar los factores predictores de mortalidad. En casi todos estos estudios hay una serie de variables que se repiten y que hacen referencia a las características de los pacientes. Tanto la edad como la comorbilidad del paciente influyen en el pronóstico de la bacteriemia. La mortalidad en las bacteriemias de los pacientes ancianos suele ser mayor (105). Las bacteriemias de los pacientes con cáncer, con neutropenia y las de los trasplantados presentan mayor mortalidad (3). La insuficiencia renal crónica también se ha relacionado un pronóstico adverso (106).

La expresividad clínica más grave al diagnóstico del episodio de bacteriemia se ha relacionado como factor predictor de mortalidad por bacteriemia en numerosos trabajos (107, 108).

Las bacteriemias con foco respiratorio y abdominal se asocian a mayor mortalidad, mientras que la bacteriemia de foco urinario y la relacionada con el catéter suelen tener mejor pronóstico (26)

En relación con el análisis microbiológico los microorganismos que se han relacionado con un pronóstico desfavorable son: los anaerobios, *Candida* spp. *P. aeruginosa* y SARM (109,110)

Otro factor relacionado con el pronóstico adverso de la bacteriemia es la inadecuación del tratamiento empírico (103,111).

En el estudio realizado por Cisneros del SUH en el Hospital Virgen del Rocío (59) la diabetes mellitus y la sepsis grave/shock séptico

fueron las variables que se asociaron de forma independiente con mayor mortalidad.

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio era analizar cuáles eran los factores que influían en el pronóstico de las bacteriemias del SUH de nuestro hospital.. Tras realizar en análisis multivariante los factores que se asociaron de manera independiente con la mortalidad fueron: edad mayor de 80 años, tener una neoplasia de órgano sólido, presentar sepsis grave/shock séptico, bacteriemia polimicrobiana, agente etiológico *S. aureus*, toma de corticoides y tratamiento empírico inadecuado. Por lo tanto la mayoría de los factores identificados como predictores de mortalidad en nuestro estudio coinciden con los identificados en la literatura (26, 105,107, 108, 109, 111).

1.5. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

1.5.1. AISLAMIENTOS

La gran mayoría de las bacteriemias fueron monomicrobianas (90,91%), predominaron lo bacilos Gram negativos (69,64%) y no hubo ningún aislamiento de levaduras. Los microorganismos Gram positivos representaron el 25, 27% de los aislamientos y los anaerobios el 5,1%

Los aislamientos más frecuentes fueron *E. coli* (69,64%), *S. aureus* (8,9%) y *Klebsiella spp* (8,1%). Estos datos son similares a los publicados en otros estudios, incluido el de Cisneros, (59, 60, 99,100 102); *S. pneumoniae* representó el cuarto lugar (2,97%), a diferencia con algunos estudios en donde es el segundo aislamiento más frecuente (98,101 ,104). Por otra parte, *P. aeruginosa* fue el quinto aislamiento más frecuente, con un porcentaje del 3,18%, cifra similar a la obtenida en estudios similares al nuestro (59, 60,99, 100,). *E. faecalis* y *E. faecium* representaron el 4,46 % de los aislamientos. Los anaerobios representaron el 5,15% de los aislamientos, cifra ligeramente superior a otros trabajos (59, 60, 90,100 ,102). Estas pequeñas variaciones en la etiología de las bacteriemias en los distintos estudios pueden justificarse por las distintas características de los hospitales.

1.5.2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

La resistencia antibiótica ha sido reconocida como un importante problemas desde hace años por múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas en todo el mundo, siendo considerado actualmente uno de los principales problemas de salud pública, lo que ha motivado el diseño e implantación de estrategias dirigidas a paliar el problema (87). Por ello, la vigilancia se considera una prioridad en todos los países y existen redes específicas, como la red europea de vigilancia de

resistencia a los antimicrobianos (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* ;EARSS-Net); que monitoriza la evolución de la sensibilidad antimicrobiana de microorganismos relacionados con la multirresistencia.

Microorganismos Gram positivos.

Durante el periodo de estudio el porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina fue del 21,43%, lo que supone una incidencia de SARM de 6,27/100.000 pacientes atendidos en el SUH. Esta cifra se encuentra entre el 12%-17% obtenido en otros SUH (56, 60,103). Según los datos EARS-NET la tendencia es decreciente en los últimos años (2010-2013) siendo en 2013 el porcentaje de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina en muestras invasivas resistentes del 18% y en España del 22,6%.

La tasa de resistencia a clindamicina fue del 7%, a eritromicina del 8%, a ciprofloxacino del 28,57%. No hubo ninguna resistencia frente a trimetropim-sulfametoxazol, tetraciclina, rifampicina, glucopéptidos ni linezolid.

Todos los aislados de *E. faecalis* y *E. faecium* resultaron sensibles a vancomicina y teicoplanina. Ninguna de las cepas aisladas mostró resistencia a los glucopéptidos. En España, la prevalencia de enterococos resistentes a los glucopéptidos es baja y se sitúa en torno al 2,2% (113).

S. pneumoniae presentó un porcentaje de resistencia a penicilina del 14,29%. En EARS-net se observa una tendencia al incremento de cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina, especialmente en niños. La proporción de cepas resistentes a amoxicilina-clavulánico fue del 7,14% y a eritromicina del 14,29%. Todos los aislados fueron sensibles a ceftriaxona, levofloxacino y vancomicina.

Microorganismos Gram negativos

Los problemas de resistencia más relevantes que afectan a los bacilos gramnegativos no sólo son la resistencia a betalactámicos mediada por la producción de BLEE y el incremento de la resistencia a quinolonas sino también la emergencia de la resistencia a carbapenemas mediada por la producción de carbapenemasas.

El 30,94% de los aislados de *E. coli* fueron sensibles a todos los antibióticos testados. La tasa de BLEE fue del 6,7 %; cifra muy inferior a los datos de EARS-net en Europa y España, 22.5% y 34.9% respectivamente. Ciprofloxacino tuvo una resistencia mayor del 30%. Los carbapenémicos fueron los antibióticos más sensibles, no detectándose ninguna resistencia. Según EARS-net existe un aumento en la resistencia de *E. coli* a la mayoría de los antimicrobianos, entre los que se encuentra las cefalosporinas de tercera generación, sobre todo por la producción de BLEEs.

Klebsiella spp presentó solo una cepa BLEE (2,63%); que pertenecía a una BAC. Ciprofloxacino mantuvo una sensibilidad del 84,21%. Todos los aislados tuvieron una sensibilidad del 100% a los carbapenémicos y a piperacilina-tazobactam.

EARS-net ha objetivado una aumento de la resistencia de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y carbapenémicos, así como a la combinación de resistencia de cefalosporinas de tercera generación con fluoroquinolonas y con aminoglicósidos.

El Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos ha puesto de manifiesto la emergencia de carbapenemasa en *E. coli* y *K. pneumoniae* durante los últimos años. En nuestro estudio en ninguna enterobacteria se detectó carbapenemasa.

Uno de los aislados (6,6%) de *P. aeruginosa* fue multirresistente (sólo sensible a colimicina y amikacina) y dos (13,33%) extremadamente resistentes, manteniendo la sensibilidad únicamente a colimicina. En los tres casos se trataba de bacteriemias relacionados con cuidados sanitarios. La tasa de resistencia a ciprofloxacino fue de 13,33%; Los datos de EARS-net muestran una resistencia del 20,0 y 22,7% en Europa y España respectivamente. La proporción de cepas con resistencia a la ceftazidima fue del 26,67%. Entre los aminoglucósidos, amikacina y tobramicina presentaron mayor tasa de sensibilidad

(86,67%) que amikacina (66,67%). El principal problema resistencia de *P. aeruginosa* es la resistencia a carbapenemas. En nuestro estudio, el 13,33% y el 6,67% de las cepas presentaron resistencia sensibilidad intermedia respectivamente. Todos los aislados fueron sensibles colimicina. España presenta unas cifras en el ERAS-net equiparables de *P. aeruginosa* portadoras de carbapenemasas a la media europea, 17,6%.

Con nuestros resultados podemos concluir que la etiología de las bacteriemias de nuestro centro predominaron los bacilos gramnegativos, siendo la alta tasa de resistencia a quinolonas uno de los principales problemas de resistencia observados.

2. BACTERIEMIAS EN PACIENTES DADOS DE ALTA DESDE URGENCIAS

La bacteriemia constituye un marcador de gravedad de los procesos infecciosos que suele asociarse a peor pronóstico, por lo que parecería poco probable que el tratamiento pudiera llevarse a cabo de forma ambulatoria. Sin embargo en los últimos años se han publicado diversos artículos sobre pacientes en los que se extraen hemocultivos en Urgencias y tras un periodo de observación y en situación de estabilidad clínica, son dados de alta estando pendiente el resultado de los mismos (63-66).

De los 429 episodios de bacteriemias detectadas en el SUH, 58 (13,52%) fueron dadas de alta. El porcentaje en distintos trabajos oscila entre el 2-29% (63,104).

La distribución por sexos fue similar, coincidiendo con la mayoría de los estudios previos (63, 64,104). La edad media de estos pacientes (61,25 %) fue significativamente menor que en los pacientes que ingresaron.

El índice de Charlson fue significativamente mayor en los pacientes dados de alta en relación a los ingresados ya que todas las comorbilidades fueron menos frecuentes en los pacientes dados de alta, siendo la más la diabetes mellitus. Estos datos coinciden con la literatura

revisada (65). Las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios fue ligeramente superior al 50%, cifra mayor a la encontrada en algún estudio (114).

2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El foco urológico fue el más frecuente (62,1%), seguido del desconocido. Este dato se repite en estudios anteriores (63, 66,114). En relación con la expresividad clínica, el 94,8% de estos pacientes presentaron criterios de sepsis, cinco cumplieron criterios de sepsis grave y ningún de shock séptico. Así pues nuestro estudio confirma que los pacientes dados de alta presentan escasa gravedad, dato ya recogido en otros estudios (63, 65).

La mortalidad cruda a los treinta días fue del 0%, coincidiendo con todas las series, en donde se constata una mortalidad muy baja que se sitúa en el 0-5% (63, 65,114). De lo anterior podemos deducir que remitir a un paciente con hemocultivos cursados desde Urgencias a domicilio, en situación de estabilidad clínica, es una práctica segura siempre que exista un circuito que permita localizar y revalorar al paciente en caso de positividad de los mismos. En nuestro hospital el servicio de Microbiología comunicó telefónicamente el resultado del hemocultivo positivo al médico de Atención Primaria.

En los pacientes dados de alta los principales agentes etiológicos fueron *E. coli* (62,1%), *Klebsiella* spp (19%) y *S. aureus* (10,3%). No se objetivó en dichos pacientes episodios de bacteriemia cuya etiología fuese *P. aeruginosa*, ni *Enterococcus* spp ni *S. pneumoniae*.

Las bacteriemias de los pacientes dados de alto presentaron aislados con menor resistencia, de *E. coli* ni *Klebsiella* spp que fuese BLEE y tan solo un aislamiento de *S. aureus* fue SARM (16,%).

Estos pacientes no presentaron aislados de *E. coli* ni *Klebsiella* spp que fuese BLEE y tan solo un aislamiento de *S. aureus* fue SARM (16,%).

3. BACTERIEMIA ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS

En nuestra cohorte de pacientes la BAC fue ligeramente menos frecuente que la BC, este dato discrepa con el obtenido por Friedman y colaboradores (12) y con un reciente estudio multicéntrico llevado a cabo en 15 hospitales andaluces en España (115) en donde predomina la BAC. Estas diferencias pueden ser debidas a que nuestro estudio se limita a los hemocultivos extraídos en el SUH.

En estas bacteriemias predominó el sexo masculino, al igual que en la literatura previa revisada (117).

En relación con la comorbilidades como era de esperar hubo diferencias con la BC. Coincidiendo con estudios previos (13) el índice de Charlson fue mayor que en la BC. La neoplasia tanto de órgano sólido como la hematológica y la inmunosupresión significativamente mayores en la BAC, este hecho ya fue descrito en los primeros estudios que hacían referencia a estas bacteriemias (12,13) y en estudios posteriores como el realizado en los hospitales de Andalucía (115).

En relación con el origen de las bacteriemias, el urinario fue el más frecuente tanto en la BAC como en la BC, lo cual coincide con la mayoría de las series revisadas (13, 14, 115, 117). La BAC en comparación con la BC presentó menor foco abdominal y por supuesto todas las bacteriemias de catéter fueron BC.

En nuestro trabajo la expresividad clínica fue similar entre la BAC y la BC, al igual que el trabajo de Retamar y colaboradores (116).

En cuanto a la mortalidad cruda, en nuestra cohorte la BAC presentó mayor mortalidad que la BC (15,2% vs 8,3%), coincidiendo con la mayoría de las series publicadas (12, 13, 14), sin embargo, en el estudio de Retamar y colaboradores (116) no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos tipos de bacteriemias.

En relación con la etiología en función del lugar de adquisición, los microorganismos gramnegativos predominaron en ambas bacteriemias. En nuestra cohorte, *E. coli* ha sido el agente etiológico más frecuente de la BAC (44,4%) y de la BC (60,2%), conociendo con la mayoría de las series (14, 115,117). Sin embargo, en el trabajo de Friedman y colaboradores. (12) *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente en las BAC, este resultado está justificado por el hecho de que el principal foco de esta serie fue el catéter, mientras que en la nuestra como ya hemos dicho anteriormente lo fueron las infecciones urinarias. El aislamiento de *S. aureus* fue el segundo agente etiológico en la BAC, siendo su aislamiento significativamente mayor que en la BC (14,3% vs 4,9%).

El aspecto diferencial importante entre las BAC y las BC es la mayor resistencia antibiótica que presentan las primeras (22). En

relación a este hecho, en nuestro SUH hemos observado diferencias entre las BAC y las BC. Por una parte en la BAC *E. coli* BLEE fue significativamente más frecuente. Por otra 8 de los 9 aislamientos de SARM que hubo en nuestra cohorte pertenecían a BAC y se aislaron dos cepas multirresistentes y una extremadamente resistente de *P. aeruginosa* en la BAC frente a ninguna en la BC.

En resumen nuestro estudio confirma que la BAC tiene mayor mortalidad y presenta unas características propias diferenciales de la BC presentando diferencias en las comorbilidades, el foco, la etiología y en la resistencia. Este hecho debe de tenerse en cuenta a la hora de la elección del tratamiento empírico.

. 4. BACTERIEMIA EN PACIENTES MUY ANCIANOS

La población con bacteriemia muy anciana (≥ 80 años) en nuestra serie coincidiendo con la literatura previa (118) estuvo constituida predominantemente por mujeres, siendo significativamente más frecuente en este grupo de pacientes que en los otros grupos de menor edad. Este hecho era previsible, si tenemos en cuenta los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) que nos muestran un predominio del sexo femenino en la población mayor (119).

La comorbilidad más frecuente en todos los grupos de edad, fue la diabetes mellitus. Cabe destacar que los pacientes mayores de 80 años presentaban menor frecuencia de hepatopatía, neoplasia de órgano sólido, y cualquier tipo de inmunosupresión que los pacientes con una edad comprendida en 65 y 79 años; este dato ya fue aportado por el estudio de Payeras y colaboradores (47). Este autor describió que los pacientes con bacteriemia muy ancianos no tenían enfermedades de base fatales y tendían a padecer menos comorbilidades que los ancianos más jóvenes. Estos hallazgos pueden deberse a la selección natural y a los sesgos de selección asistencial que podrían haber limitado la obtención de muestras de sangre para cultivos en los ancianos más deteriorados.

En nuestros pacientes muy mayores la insuficiencia renal crónica y la enfermedad pulmonar crónica fueron significativamente más prevalentes que en los pacientes mayores más jóvenes.

Un dato que aporta nuestro estudio y que no ha sido recogido en otros trabajos es que en los pacientes más anciano el alta a domicilio tras la asistencia en el SUH fue menos frecuente que en los pacientes de menor edad.

El principal foco de las bacteriemias atendidas en el Servicio de Urgencias en los pacientes más ancianos fue el urológico, seguido del abdominal y el respiratorio. Estos resultados concuerdan con los descritos previamente sobre la bacteriemia no hospitalaria en un trabajo multicéntrico realizado en 14 hospitales del Sureste de Francia (120).

El pronóstico en los pacientes añosos fue significativamente peor que en los pacientes jóvenes y ancianos jóvenes, presentando una mortalidad cruda del 20,1%. Esta cifra está dentro de las cifras del 20% al 40% en las que oscila la mortalidad según las series publicadas (47).

Es probable que diferentes factores asociados a la edad contribuyan a esta mayor mortalidad. Así la disfunción de la inmunidad condicionaría una peor respuesta del huésped frente a la infección y por otra parte la frecuencia de presentaciones atípicas llevaría a un mayor retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento (121).

En nuestra cohorte los pacientes mayores de 80 años presentaron una proporción de bacteriemias polimicrobianas similar al resto de pacientes y los agentes etiológicos más frecuentes fueron *E. coli*, *Klebsiella* spp y *S. aureus*. Estos datos son similares a los descritos en

otra serie (118). En relación con la resistencia antibiótica este grupo de edad no presentó diferencias con los pacientes de menor edad.

5. IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF

5.1. MALDI-TOF SOBRE MUESTRA DIRECTA

La identificación del agente etiológico se obtuvo en el 92% de los casos, coincidiendo a si con la mayoría de los estudios previos que muestran que la realización de MALDI-TO F directamente sobre la sangre del hemocultivo tras su positivización permite una rápida identificación del 80% de los patógenos con una precisión de $\geq 99\%$ (76, 79, 124).

Un dato que nos llamó la atención en nuestro trabajo es que en las bacteriemias polimicrobianas se consiguiera una identificación del 100%, cifra muy superior a otros estudios publicados, en que los que la identificación de bacteriemias polimicrobianas fue inferior al 50% (81). Esto puede ser debido en primer lugar a que en nuestro trabajo hemos considerado la identificación como correcta si identificaba al menos uno de los microorganismos implicados en la bacteriemia polimicrobiana y por otra parte hay que tener en cuenta que el número de bacteriemias polimicrobianas a las que se realizó MD es pequeño, ya que solo se realizó en 6 bacteriemias polimicrobianas.

Los microorganismos Gram positivos obtuvieron un porcentaje de identificación menor (79,4%) que en los Gram negativos (94,9%) y anaerobios (93,8%). Además la identificación se obtuvo con scores más

bajos. Estos resultados coinciden con todos los estudios previos (76, 77, 79, 124). Estos scores más bajos pueden ser debidos a que los Gram positivos tienen una pared bacteriana más compacta que los Gram negativos.

En los Gram positivos *S. aureus* y *S. pneumoniae* fueron los microorganismos en los que menos identificaciones se obtuvieron, 76,7% y 71,4% respectivamente. Estos resultados son equiparables a los obtenidos en un estudio con puntos de corte de identificación similar al nuestro (76).

Hay que destacar que en nuestro estudio las identificaciones que dieron como resultado *S. pneumoniae* se confirmaron en el 100% de los casos al día siguiente el disco de optoquina. Así pues, en nuestro estudio a diferencia de otros trabajos no se objetivó la limitación de MALDI-TOF respecto a la dificultad para diferenciar *S. pneumoniae* y streptococos del grupo *mitis* (75), pero este dato hay que interpretarlo con precaución ya que solo se realizó MD en 4 cepas de *S. pneumoniae*.

En los Gram negativos se obtuvo un porcentaje de identificación mayor del 90% en todos excepto en *P. aeruginosa* que no se identificó en 1 de los 5 casos, lo que representa un identificación del 66%. Este menor porcentaje de identificación aunque no se observa en todos los estudios, si se objetivo en un trabajo realizado en bacteriemias por

bacilos Gram negativos (126), aunque de nuevo el número de cepas en las que se realizó MD es pequeño para poder obtener conclusiones.

Al analizar los scores obtenidos la mayoría eran superiores a 2 y sólo en un caso se identificó con un score $< 1,7$, esta identificación al igual que el resto se confirmó al día siguiente mediante MALDI-TOF de colonia.

Al haber solamente una identificación con un score < 1.7 no hemos podido demostrar que el bajar el score aumentara el número de identificaciones correctas.

De todo lo anterior podemos concluir que la incorporación de la MALDI-TOF en el trabajo diario de nuestro laboratorio de microbiología permitió una precisa identificación en una amplia variedad de bacterias cuando se aplicó directamente sobre la sangre del hemocultivo positivado.

5.1. MALDI-TOF TRAS UN TIEMPO DE INCUBACIÓN BREVE (MI).

Al realizar el MI se observó que el porcentaje de identificación era muy similar en los Gram positivos y los Gram negativos, del 100% y del 94,1% respectivamente, confirmándose así los datos obtenidos en dos artículos recientemente publicados (84, 127).

En nuestro trabajo hemos podido demostrar que el mayor número de identificaciones obtenidas con MD que con MI es significativo, lo

que supondría una ventaja sobre MD. Pero hay que tener en cuenta que al requerir un tiempo de incubación se retrasa el tiempo de identificación en relación con el MD, hecho que no hemos analizado en nuestro trabajo.

En nuestro estudio no hubo ninguna discrepancia en las identificaciones obtenidas con MD y MI y los resultados aportados con MALDI-TOF de colonia realizado al día siguiente.

5.3. IMPACTO DE LA IDENTIFICACIÓN RÁPIDA MEDIANTE MALDI-TOF.

Existen numerosos estudios sobre la alta precisión en la identificación del agente etiológico de la bacteriemia en los laboratorios de Microbiología mediante MALDI-TOF (76, 77, 79, 124). Sin embargo son pocos los trabajos que han evaluado su impacto en el manejo y pronóstico de la bacteriemia.

En nuestro trabajo se pudo observar que en los pacientes que ingresaban en nuestro hospital desde urgencias la modificación en el tratamiento empírico era significativamente mayor cuando se informaba la identificación rápida por MALDI-TOF que cuando se informaba la tinción de Gram (17,8% frente al 3%). En la mayoría de las ocasiones se amplió el espectro (71,1%). Esta aportación se observó en el trabajo de Clerc y col (126) en el que analizaban solamente las bacteriemias por

Gram negativos. En dicho trabajo se realizaron modificaciones en el tratamiento antibiótico empírico con MALDI-TOF en el 35,1% de los casos. Esta cifra tan alta puede estar justificada porque es su trabajo el aislamiento más frecuente (85%) de los casos era *Enterobacter* spp, por lo que tras el informe de la identificación se ampliaba el espectro. En relación con el tratamiento antibiótico en un estudio anterior Vlerk y col en 2012 también demostraron que tiempo medio de identificación del microorganismo era 28,8 horas menor con MALDI-TOF y se mejoraba el tratamiento antibiótico correcto en las primeras 24 horas (75.3% vs 64%, $P=0.01$) (81). Otro estudio publicado en 2013 por Huang y col. ha demostrado que MALDI-TOF junto con un equipo de intervención en gestión de antimicrobianos disminuía el tiempo de intervención (84.0 vs 55.9 horas, $P< 0.001$) y mejoraba el tiempo de antibioterapia efectiva (30.1 vs 20.4) (83).

Sin embargo este impacto en el tratamiento empírico no se tradujo en nuestra serie en una disminución de la mortalidad cruda a los 30 días. En el estudio publicado en 2013 por Huang y col. MALDI-TOF junto con un equipo de intervención en gestión de antimicrobianos disminuía el tiempo de intervención , mejoraba el tiempo de antibioterapia efectiva y disminuía la mortalidad del 20,3% al 12,7%, aunque en el análisis multivariante no se demostró significación (83). A diferencia de este trabajo en nuestro hospital en el momento de la realización del presente

estudio no existía ningún equipo de intervención, y las bacteriemias se informaban al médico responsable del paciente, sin ninguna intervención por parte de un infectólogo. Este hecho podría justificar el no impacto en la mortalidad, ya que diferentes trabajos confirman que la consulta con un infectólogo mejora el pronóstico de los pacientes con bacteriemia (128). Recientemente se ha implando en nuestro hospital un programa de optimización el uso de antimicrobianos y dentro de sus actuaciones se está implantado la inclusión de la intervención del un infectólogo en los episodios de bacteriemia. Esta intervención se inicia cuando el microbiólogo transmite la información de las bacteriemias detectadas en el laboratorio al infectólogo y no al médico responsable del paciente. Sería necesario realizar posteriores estudios para objetivar si la asociación de la rapidez diagnóstica que aporta MALDI-FOT junto con la intervención de un infectólogo produce una disminución de la mortalidad.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo presenta las siguientes limitaciones:

- Se ha desarrollado durante un tiempo limitado de un año, sin conocer los datos de años anteriores.
- La captación de los episodios de bacteriemia se ha realizado a través de los resultados microbiológicos. Por lo tanto todos aquellos pacientes con clínica susceptible de bacteriemia en los que no se solicitaron hemocultivos o estos fueron negativos no han sido incluidos en este estudio.
- Se ha calculado la mortalidad cruda a los 30 días, no pudiendo diferenciar la mortalidad atribuida a las bacteriemias.
- No se ha analizado el tiempo de estancia hospitalaria, los posibles reingresos y sus causas.
- La toma de antibióticos previos no se ha podido registrar.
- La situación funcional previa de los pacientes y la limitación del esfuerzo terapéutico no se han sido tenidos en cuenta.
- El número de identificaciones realizadas mediante MALDI- TOF tras una incubación corta es pequeño en comparación con las identificaciones realizadas con MALDI-TOT directo.
- En el momento de realización del estudio, la información microbiológica se ha comunicado al médico responsable del

paciente o al médico de guardia y no a un infectólogo. Este hecho puede haber limitado el impacto de identificación rápida del agente causal de la bacteriemia mediante MALDI-TOF.

VIII. CONCLUSIONES

1. La incidencia global de las bacteriemias diagnósticas en el servicio de Urgencias fue superior a la descrita en otros estudios.
2. Las bacteriemias analizadas han predominado en población de edad avanzada y con importante comorbilidad asociada.
3. En relación con el origen de la bacteriemia el foco urológico fue el más frecuente, seguido del abdominal y el respiratorio.
4. Cumplieron criterios de sepsis grave o shock séptico el 41% de los pacientes, lo que expresa la gravedad de los pacientes incluidos en este estudio.
5. El tratamiento antibiótico empírico pautado en urgencias fue inadecuado en el 24,24% de los casos y los factores que se relacionaron con este hecho fueron edad mayor de 80 años, enfermedad pulmonar crónica, ingreso en los tres meses previos y *P. aeruginosa* como agente etiológico.
6. En nuestro estudio el 17,6% de los pacientes recibió el antibiótico en la primera hora y en más del 60% de los casos se administró pasadas las tres primeras horas. La implantación en el servicio de Urgencias de un sistema de alertas para la detección de los pacientes con sepsis podría mejorar la administración precoz del tratamiento antimicrobiano.

7. Los aislamientos más frecuentes fueron *E. coli* (69,64%), *S. aureus* (8,9%) y *Klebsiella* spp (8,1%). *E. coli* presentó una tasa de BLEE del 6,7 %; y una resistencia a quinolonas mayor del 30%. El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina fue del 21,43%.
8. La mortalidad cruda de las bacteriemias a los 30 días fue del 11,89%. Los factores que se asociaron de manera independiente a un pronóstico adverso fueron edad mayor de 80 años, neoplasia de órgano sólido, presentar sepsis grave/shock séptico, bacteriemia polimicrobiana, agente etiológico *S. aureus*, toma de corticoides y tratamiento empírico inadecuado.
9. En la bacteriemia de los pacientes mayores de 80 años predominó el sexo femenino, su principal foco fue el urológico y el pronóstico fue significativamente peor, presentando una mortalidad cruda del 20,1%.
10. Nuestro estudio confirma que la BAC tiene mayor mortalidad y características propias diferenciales de la BC, presentando mayor comorbilidad y mayor resistencia. Estos datos deben de tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento empírico.
11. El 13,52% de los pacientes con bacteriemia fueron dados de alta desde urgencias. Estos pacientes eran más jóvenes, tenían menos

comorbilidades y presentaban menor gravedad. No hubo mortalidad en este grupo, por lo que podemos decir que remitir a un paciente con hemocultivos cursados desde Urgencias a domicilio, en situación de estabilidad clínica, es una práctica segura siempre que exista un circuito que permita localizar y revalorar al paciente en caso de positividad de los mismos.

12. Demostramos la precisión de MALDI-TOF en la identificación precoz del agente etiológico de la bacteriemia, con una identificación sobre muestra directa y tras una incubación breve del 92% y 96,5% respectivamente. Esta identificación se tradujo, en los pacientes ingresados en nuestro hospital, en una tasa mayor de cambio de tratamiento antibiótico tras el primer informe microbiológico. Sin embargo no se redujo la mortalidad en los pacientes con bacteriemia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Loza Fernández E, Planes Reig A, Rodríguez Créixems M. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2003.
2. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. Clin Microbiol Rev. 2006;19(4):788-802.
3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(2):111-30.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-54.
5. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. Clin Microbiol Infect. 2013;19(6):492-500.
6. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. Medicine 2008;87(4):234-49.
7. Goto M, Al-Hasan M.N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2013 Jun;19(6):501-9
8. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez- Acebal J. Current management of bloodstream infections Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2010;8(7):815-29.
9. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother, 2010; 54:4851-63
10. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, et al: Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56(1):472-8.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-40.

12. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-97.
13. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R 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):1431-39
14. Lenz R, Leal RL, Church DL, Gregson DB, Ross T, et al. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases.* 2012;12: 85.
15. Wenzel RP. Health care-associated infections: major issues in the early years of the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (Supl 1):S85-8.
16. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *Journal of Hospital Infection.* 2005;59(1):33-40
17. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):190-7.
18. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S y Cots F. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):137-42.
19. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-317.
20. Semosph. EPINE 2014. [consulta Agosto 2015] Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
21. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis.* 2000;31 (Supl 4):S139-43.
22. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, et al. Reappraisal of community acquired bacteremia: a proposal for a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002;34(11):1431-39.
23. Shorr AF, Tabak YP, Killian A, Gupta V, Liu L, et al: Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. Database. *Crit Care Med.* 2006,34(10):2588-95.

24. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect*; 2008;6(1):27-34.
25. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. *J Inf*. 2011;62(2):130-5
26. Vallés J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2000;123(5):1615-24.
27. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(8):3655-60.
28. Jenny-Avital ER. Catheter-related bloodstream infections. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1267.
29. Muñoz P, Blanco JR, Rodríguez-Créixems M, García E, Delcan JL, et al. Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2110-5.
30. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4127-37.
31. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362-86.
32. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. 27. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-61.
33. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005. 293(24):3012-3021.
34. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003.163: 2066–2072.
35. Tokars JL. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):333-41.

- 36.Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
- 37.Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* .1997.
- 38.Conde- Estévez D et al. Differentiating clinical characteristics in bacteremia caused by *Enterococcus faecalis* or *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):342–348
- 39.Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez P, Gutiérrez-Macias A, Arriola-Martínez P, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:503–7.
- 40.Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2006; 166(12):1289-94.
- 41.Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, et al. Risk factor for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. *Microb Drug Resist*. 2011; 2011;17(2):305-12.
- 42.Gómez J, Alcántara M, Sisamorro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, et al. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. *Rev Esp Quimioter*. 2002; 15(4):360-5
- 43.Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1996; 23 Suppl 1:S97-101.
- 44.Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;44:895–900
- 45.Wilson J, Limaye A. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):310–6.
- 46.Fortún J, Sanz MÁ, Madero L, López J, de la Torre J, Jarque I, Vallejo C et al. Update on bacteraemia in oncology and hematology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 4):48-53.
- 47.Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan I, Roca M, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteremia in very elderly patients: risk factors, clinical characteristics and mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 ;25(10):612-8.

48. Rebelo et al. International Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine ward. *Archives of Medicine* 2011, 4:33.
49. Muñoz-Gamito G, Calbo-Sebastián E, Riera-García M, Xercavins-Valls M, Rodríguez-Carballeira M, Garau-Alemaný. Bloodstream infection in the up to 80 year-old-patients *Rev Clin Esp.* 2012;212(6):273-80.
50. Huson MA, Stolp SM, van der Poll T, Grobusch MP. Community-acquired bacterial bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2014 ;58(1):79-92
51. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2000 ;31 :1357-61.
52. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* 2004;32:155-60
53. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6):1644-55.
54. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4):1250-6.
55. Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med.* 2006 ;48(3):326-31.
56. Chase M, Klasco RS, Joyce NR, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro. NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1691-7.
57. Su CP, Chen TH, Chen SY, Ghang WC, Wu GH, Sun HY et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(6):449-55.
58. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments, *Med Intensiva.* 2007;31(7):375-87
59. Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Prados-Blanco MT, Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martín E, Soto-Espinosa de los Monteros B, et

al.Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(3):135-9

60. Kao CH, Kuo YC, Chen CC, Chang YT, Chen YS, Wann SR, Liu YC. Isolated pathogens and clinical outcomes of adult bacteremia in the emergency department: a retrospective study in a tertiary Referral Center. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):215-21.

61. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.

62. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:861-6.

63. Mòdol Deltell JM, Tudela Hita P. Occult bacteremia or bacteremia in adult patients discharged from the Emergency Department. *Med Clin* . 2014;142(3):111–113.

64. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. Adult Patients with Occult Bacteremia Discharged from the Emergency Department: Epidemiological and Clinical Characteristics. *Clin Infect Dis.* 2001; 15;32(4):559-65.

65. Lee CC, Hong MY, Chan TY, Hsu HC, Ko WC. The impact of appropriateness of antimicrobial therapy in adults with occult bacteraemia. *Emerg Med J* 2014 31: 53-58.

67. Muñoz Bellido JL, Vega Castaño S, Ferreira L, Sánchez Juanes F, González Buitrago JM. Aplicaciones de la proteómica en el laboratorio de Microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(7):383-93.

68. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 blood culture methods shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):790-7.

69. Westh, H., G. Lisby, F. Breysse, B. Boddingtonhaus, M. Chomarat, et al. Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(6):544-51.

70. Giebel R, Worden C, Rust SM, Kleinheinz GT, Robbins M, Sandrin TR. Microbial fingerprinting using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) applications and challenges. *Adv Appl Microbiol.* 2010;71:149-84.

71. Seng P, Rolain JM, Fournier PE, La Scola B, Drancourt M, et al. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology *Future Microbiol.* 2010;5(11):1733-54.
72. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 ;36(2):380-407.
73. Fenselau C, Demirev PA. Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev.* 2001;20(4):157-71.
74. Conway GC, Smole SC, Sarracino DA, Arbeit RD, and Leopold PE. Phyloproteomics: Species Identification of Enterobacteriaceae Using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2001; 3(1):103-112.
75. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012;93(3):965-74.
76. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009; 4:e8041.
77. Prod'hom G, Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets. *J Clin Microbiol.* 2010; 48:1481-3.
78. Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis. Clin Infect Dis.* 2009 May 15;48 Suppl 4:S238-45.
79. Christner M, Rohde H, Wolters M, Sobottka I, Wegscheider K, Aepfelbacher M. Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting *Clin Microbiol.* 2010;48(5):1584-91.
80. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV. Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol.* 2003;41:495-7.
81. Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Improves Appropriateness of Antibiotic Treatment of Bacteremia. *PLoS One.* 2012;7(3):e32589.
82. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship

significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1247-54.

83. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, Collins CD, et al. Impact of rapid organism identification via matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1237-45.

84. Idelevich EA, Schüle I, Grünastel B, Wüllenweber J, Peters G, Becker K. Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(2):405-13.

85. Verroken A, Defourny L, Lechgar L, Magnette A, Delmée M, Glupczynski Y. Reducing time to identification of positive blood cultures with MALDI-TOF MS analysis after a 5-h subculture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(2):405-13.

86. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th Century. *JAMA.* 1999; 6;281(1):61-6.

87. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.

88. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(8):543-51.

89. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 2):25-31.

90. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22(9):505-6.

91. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1):52-9.

92. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26 Suppl 13:19-24.

93. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; EARS-Net, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/>

Pages/database.aspx

94. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
95. Moussaoui W, Jaulhac B, Hoffmann AM, Ludes B, Kostrzewa M, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry identifies 90% of bacteria directly from blood culture vials. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1631-8.
96. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
97. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AM, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S. Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *European Journal of Emergency Medicine.* 2014 [Epub ahead of print]
98. Lindvig KP, Nielsen SL, Henriksen DP, Jensen TG, Kolmos HJ, et al. Mortality and prognostic factors of patients who have blood cultures performed in the emergency department: a cohort study. *European Journal of Emergency Medicine.* 2015 [Epub ahead of print]
99. Lee CC, Lee CH, Hong MY. Risk factors and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among adults visiting the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30(6):852-60.
100. Lee CC, Chang CM, Hong MY, Hsu HC, Ko WC. 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(2):282-90.
101. Mallat H, Grohs P, Levy A, Mainardi JL. Retrospective study of bacteremia diagnosed in an emergency department: frequency, susceptibility of microorganisms, and impact on therapeutic management. *Med Mal Infect.* 2004;34(7):310-5.
102. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, Lee NY, Chen PL, Lee HC, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(2):168-73.
103. Hang-Cheng Chen, Wen-Ling Lin, Chi-Chun Lin, Wen-Han Hsieh, Cheng-Hsien Hsieh, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:947-53.

104. Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, Tor J., .Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin*. 2010;135(15):685-690.
105. Noguerado Asensio A, Ruiz Giardin JM, Pizarro Portillo A, Méndez García J, la Hulla Pastor F, Fernández Escribano M, et al. Análisis de factores pronóstico de mortalidad de las bacteriemias y fungemias en un Hospital Universitario. Evolución en 10 años. *Rev Clin Esp*. 2001; 201(3):122-9.
106. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000; 58(4):1758-64.
107. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010; 25(2):276-81.
108. kumar A. Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr infect Dis rep*. 2010;12(5):336-44.
109. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(8):1118-26.
- 110 Gudiol f. BJ, Lizasoain M, Carratalá J. Capdevila J. A. Evaluación y tratamiento de los episodios febriles en los pacientes neutropénicos En; Aguado, JM, Almirante, B Fortún J (Eds) Infecciones en el paciente neutropénico. *Protocolos Clínicos SEIMC*. 2000
111. Pazos Anon R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, et al. Factores pronóstico de bacteriemia: estudio prospectivo. *An Med Interna*. 2001;18(8):415-20.
112. Rusconi AM, Bossi I, Lampard JG, Szava-Kovats M, Bellone A, Lang E Early goal-directed therapy vs usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1101-7.
113. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(10):617-28.
114. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Occult bloodstream infections in adults: a “benign” entity. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1408-13.

115. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, 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;16:1408-1413.
116. Retamar P, López-Prieto Md, Nátera C, Cueto M, Nuño D, Herrero M, Fernández-Sánchez F, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a prospective cohort study *BMC Infectious Diseases*. 2013, 13:344
117. Ortega M, Almela M, Martínez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(7):453-7.
118. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, Chen SC, Wu SC. Comparison of Clinical Manifestations and Outcome of Community-Acquired Bloodstream Infections Among the Oldest Old, Elderly, and Adult Patients. *Medicine* 2007;86:138–144.
119. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y censos demográficos. [consultado en Febrero de 2014]. Disponible en :http://www.ine.es/censos2011_datos/cen11_datos_inicio.htm
120. Gavazzi g, Mallaret M.R, Counturier P, Iffenecker A ,Franco A. Bloodstream Infection: Differences between Young-Old, Old and Old-Old patients. *J Am Geriatr soc*. 2002.;50(10):1667-73.
121. Yoshikawa TT. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):931-3
122. Khayr WF, CarMichael MJ, Dubanowich CS, Latif RH..Epidemiology of Bacteremia in the Geriatric Population. *American Journal of Therapeutics Am J Ther*. 2003;10(2):127-3.
123. 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.
124. Stevenson LG, Drake SK, Shea YR, Zelazny AM, Murray PR. Evaluation of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Clinically Important Yeast Species. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3482-6.

125. Schubert S, Weinert K, Chris Wagner C, Gunzl B, Wieser A, Thomas Maier T, et al. Novel, Improved Sample Preparation for Rapid, Direct Identification from Positive Blood Cultures Using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry Clin Infect Dis. 2013;56(8):1101-7.
126. Clerc O, Guy Prod'hom G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: A prospective observational Study. Clinical Infectious Diseases 2013;56(8):1101-7
127. Kohlmann R, Hoffmann A, Geis G, Gatermann S. MALDI-TOF mass spectrometry following short incubation on a solid medium is a valuable tool for rapid pathogen identification from positive blood cultures. Int J Med Microbiol. 2015;305(4-5):469-79.
128. Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, Tenenbaum MJ, MacGregor MC, Schmidt ME, et al. The value of an infectious diseases specialist. Clin Infect Dis. 2003 15;36(8):1013-7.
129. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. Arch Intern Med. 2005; 165(3):308-13.