

Belén Arribas Entrala

# Estacionalidad de las bacteriemias en urgencias

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Ferrerías Ameiz, José María

<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

**ESTACIONALIDAD DE LAS BACTERIEMIAS EN  
URGENCIAS**

Autor

**Belén Arribas Entrala**

Director/es

Ferreras Amez, José María

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2020





# Universidad Zaragoza

**DEPARTAMENTO MEDICINA, PSIQUIATRÍA y  
DERMATOLOGÍA**



**ESTACIONALIDAD DE LAS BACTERIEMIAS EN  
URGENCIAS  
BELEN ARRIBAS ENTRALA**

**ZARAGOZA**

**2.019**



**Universidad**  
Zaragoza



©Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Enero 2019.

Autor: Belen Arribas Entrala.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico sin permiso por escrito del titular.



Tesis doctoral.

Estacionalidad de las  
Bacteriemias en un servicio de  
Urgencias

Tesis doctoral

Belen Arribas Entrala  
Hospital Miguel Servet



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

HOSPITAL MIGUEL SERVET  
SERVICIO DE URGENCIAS

“Estacionalidad de las bacteriemias en un servicio de  
Urgencias”

Tesis doctoral, 2019  
Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía



D. JOSÉ MARÍA FERRERAS ÁMEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Urgencia Hospitalaria del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**Estacionalidad de las Bacteriemias en un servicio de Urgencias**” que presenta la Dra Belen Arribas Entrala, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 20 de Junio del 2019.

Fdo. Doctor José María Ferreras Amez



## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi marido y a mis padres.

B. Arribas Entrala.





## **ÍNDICE.**

### **AGRADECIMIENTOS**

### **ÍNDICE**

<b>ABREVIATURAS</b>	15
<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	17
<b>2. HIPÓTESIS</b>	21
<b>3. OBJETIVOS</b>	25
<b>4. INTRODUCCIÓN</b>	29
4.1. Concepto de bacteriemia.	31
4.2. Epidemiología de la bacteriemia.	33
4.3. Clasificación de las bacteriemias.	34
4.4. Actualización de los criterios sepsis.	38
4.5. Indicación de Hemocultivos según sospecha clínica.	46
4.6. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia.	48
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	51
5.1. Emplazamiento.	53
5.2. Cronograma.	53
5.3. Diseño.	53

5.4. Asignación.	57
5.5. Variables.	57
5.6. Análisis estadístico.	59
5.7. Consideraciones éticas.	60
<b>6. RESULTADOS.</b>	<b>61</b>
6.1. Flujograma.	63
6.2. Descripción de la muestra.	65
6.3. Epidemiología. Aislamientos de los hemocultivos.	69
6.4. Análisis de estacionalidad.	72
6.5. Estadística analítica.	80
6.5.1. Curvas de supervivencia.	81
6.5.2. Análisis univariante.	92
6.5.3. Análisis multivariante.	93
6.6. Análisis de temperaturas.	94
<b>7. DISCUSION.</b>	<b>97</b>
7.1. Incidencia de bacteriemia.	99
7.2. Rentabilidad diagnóstica.	100
7.3. Sepsis 3.	107
7.4. Mortalidad.	109
7.5. Bacteriemia oculta.	115
7.6. Frecuencias en los distintos gérmenes.	117
7.7. Estacionalidad.	122
7.8. Limitaciones.	127
7.9. Comentarios respecto a los criterios de inclusión.	128

7.10. Consideraciones sobre la metodología del estudio.	129
7.11. Planteamiento de problemas y futuras soluciones.	129
<b>8.CONCLUSIONES.</b>	<b>134</b>
<b>9.ANEXOS.</b>	<b>137</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>154</b>



## **ABREVIATURAS.**

ACCP: American Collage of Chest Physicians.

American Collage of Chest Physicians (ACCP)

ATB: Antibioterapia.

ATS: American Thoracic Society.

BAC: Bacteriemia

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido.

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

CDC: Centro de control de enfermedades.

CS: Código sepsis.

CVC: Catéter venoso central.

DMO: Disfunción multiorgánica.

Ds: Desviacion estándar.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica.

ECN: *Staphylococcus* coagulasa negativo

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine.

HMO: Hemocultivo.

HRV: Hospital Royo Villanova.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

MALDI-TOF MS: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization  
Time-of- Flight mass spectrometry.

ml: mililitro.

MMR: microorganismos multirresistentes.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

NS: No significativo.

PAM: Presión arterial media.

SALUD: Servicio Aragonés de Salud.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SCCM: Society of Critical Care Medicine.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

SET: Sistema Español de Triage.

SCCM: Society of Critical Care Medicina.

SIS: Surgical Infection Society.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Evaluación del fallo orgánico secuencial.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatorio sistémico.

SS: Shock séptico.

SSC: Campaña sobrevivir a la sepsis.

SU: Servicio de urgencias.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.



# 1. JUSTIFICACIÓN.





# 1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.

Las infecciones representan una causa cada vez más frecuente de consulta en los servicios de urgencias (SU) de nuestro país, la prevalencia alcanza el 14%<sup>1</sup> del total de atenciones. La bacteriemia (BAC) conforma un síndrome clínico complejo que incluye la presencia de bacterias en sangre y determina la presencia de una infección. Durante los últimos años se ha producido un cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de estos pacientes. Se ha detectado un notable incremento de la incidencia de BAC en la población general, pasando de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1979 y 2000<sup>2</sup>. La presencia de BAC conlleva un incremento en el riesgo de mortalidad<sup>3,4,5</sup>, constituyendo un verdadero reto para la salud pública.

Actualmente, en muchas ocasiones ante la sospecha de una infección la obtención de hemocultivos constituye una práctica habitual. Dentro del diagnóstico de la sepsis, se incluye la obtención rutinaria de dos juegos de hemocultivos<sup>6</sup>. En nuestro país se estima que se presentan unos 50.000- 100.000 casos de sepsis/año, de los que un 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave (SG) o *shock* séptico (SS), con una mortalidad en torno al 20-25% para la SG y del 45% en el caso de SS<sup>3</sup>. Además, en los últimos años su incidencia ha aumentado a una tasa anual del 8-13% tanto en Europa como en Estados Unidos, lo que se relaciona con factores como aumento de la edad de la población, incremento de la realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, enfermos tratados con quimioterapia, etc<sup>8-11</sup>.

Por otro lado, está descrita la influencia que ejerce el clima sobre la incidencia de determinadas bacterias<sup>12</sup>. Sin embargo, no hay estudios en España que aportan datos de estacionalidad de BAC en los SU. La mayoría de los estudios sobre bacteriemias se han realizado en pacientes hospitalizados, pacientes críticos, o en BACs causadas por microorganismos concretos.



## 2. HIPÓTESIS.



## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El clima ejerce una influencia sobre las bacterias. En función de las estaciones del año, conoceremos las diferencias, si existen, entre los distintos aislamientos en las BAC. Conocer estas variaciones ayudará a una mejor previsión de recursos en función de los meses del año así como puede promover determinadas acciones de mejora en cuanto a las disminución de las contaminaciones.





### **3. OBJETIVO.**





## **3. OBJETIVO.**

### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.**

El objetivo principal de este estudio fue valorar la variabilidad de la estacionalidad en los episodios de BAC en nuestro medio.

### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1.-Describir las características clínicas de las BAC, comorbilidad, edad, dependencia...

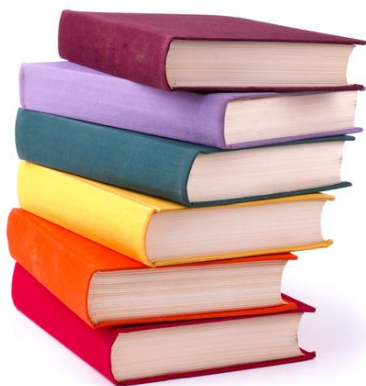
2.-Conocer el perfil microbiológico de las BAC: origen, foco, etiología etc.

3.-Determinar los microorganismos con mayor frecuencia aislados.

4.-Describir factores de peor pronóstico de las BAC.

5.-Mortalidad a 30 días.





## 4. INTRODUCCIÓN.



## 4. INTRODUCCIÓN.

### 4.1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA.

La bacteriemia (BAC) se define como la presencia de bacterias en sangre, para esto se precisa del aislamiento de éstas en los hemocultivos. Aunque el término funguemia se utiliza específicamente para designar la presencia de hongos en sangre, debido a lo infrecuente que resulta en un SU, por consenso de expertos, designaremos el término BAC para referirnos en general a cualquier microorganismo aislado en los hemocultivos<sup>13</sup>.

El aislamiento de cualquier germen en un hemocultivo, no significa de forma inherente que represente una BAC. En ocasiones, los microorganismos aislados en la sangre del paciente proceden de la contaminación durante la extracción de sangre o durante el procesamiento. Los más frecuentes corresponden a la flora saprofita presente en la piel. No existen criterios universales que permitan diferenciar una BAC verdadera de una contaminación, pero sí hay algunos factores que ayudan al clínico a interpretar los hemocultivos positivos<sup>14</sup>.

Falsa bacteriemia o contaminación: situación en que se detecta crecimiento en hemocultivos de uno o más microorganismos/bacterias que no estaban causando bacteriemia verdadera. Se debe a contaminación al tomar la muestra o al procesarla. Se consideran contaminantes los aislamientos de *Staphylococcus* coagulasa negativos (ECN), *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Micrococcus spp.*, *Bacillus spp.* y otros gérmenes de la flora habitual de la piel y las mucosas, aislados en una sola botella del hemocultivo. Salvo en aquellos casos en que se aísla la misma cepa en dos o más

hemocultivos, en ambos frascos del mismo hemocultivo o con crecimiento precoz (entre las primeras 24-48 h de su extracción).

Bacteriemia verdadera: presencia cierta de microorganismos en la sangre del paciente. Para su diagnóstico deben utilizarse criterios microbiológicos y clínicos. Se considera bacteriemia verdadera cuando: a) un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación de hemocultivos, por ejemplo *S. aureus*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, se aísla en al menos un hemocultivo en un paciente con un cuadro clínico compatible con bacteriemia, o b) un microorganismo que contamina habitualmente los hemocultivos, por ejemplo ECN, *estreptococos del grupo viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* y algunas especies de *Clostridium*, se aísla en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas de vena periférica o de vena periférica y catéter, en un paciente con un cuadro clínico compatible. En las bacteriemias por ECN es aconsejable comprobar que la especie y el antibiograma de ambos hemocultivos positivos sean idénticos.

Los casos más difíciles de clasificar son aquellos en los que en una sola tanda de hemocultivos tomada de una vena periférica se aísla un microorganismo potencialmente contaminante en un paciente con un cuadro clínico compatible y este es portador de un CV o un dispositivo intravascular. En estos casos es aconsejable repetir los hemocultivos. Algunos aspectos a tener en cuenta: a) si el catéter se retira y en el cultivo semicuantitativo de la punta se aísla el mismo microorganismo, debe tratarse como bacteriemia verdadera; b) si el cuadro clínico desaparece al retirar el catéter y éste no ha sido cultivado, debe considerarse como probable bacteriemia verdadera; c) si el hemocultivo se tomó del catéter, es más probable

la contaminación, aunque los hemocultivos deben repetirse, y d) si el cuadro clínico no es sugestivo de infección por estos microorganismos es más probable la contaminación.

Por tanto hemos visto que el número de cultivos, el tiempo y el germen son factores que determinan si se trata de una BAC verdadera<sup>15</sup>.

### 4.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA BAC.

En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las BAC. La incidencia de la bacteriemia en la población general se ha incrementado en un 8,7% anual en los EEUU, pasando de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1979 y 2000<sup>2</sup>. La incidencia de la BAC es variable dependiendo del ámbito de realización de los estudios, de la población analizada y del lugar de adquisición. En cualquier caso, los datos a nivel global son escasos.

En España, si nos referimos a los episodios cuya vía de entrada es un SU, en el estudio de Cisneros et al<sup>16</sup> obtiene 0,99 episodios por cada 1000 atenciones, lo que serían 99 episodios por cada 100.000 atenciones. Según otro estudio también en nuestro país, se ha pasado de 130 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 270 episodios por 100.000 en 2006<sup>17</sup>.

En una revisión de países europeos y norteamericanos la incidencia varía entre 80 y 189 episodios/100.000 habitantes/año<sup>18</sup>.

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<sup>8-11</sup>.

### 4.3. CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIEMIAS.

Existen diversos criterios para poder establecer diferentes clasificaciones atendiendo al lugar de adquisición, origen de la infección, foco, enfermedad de base, etc.

Una primera clasificación atendiendo al origen, que es actualmente la más referenciada, es la propuesta en el manual del proyecto ENVIN-HELICS<sup>19</sup>, siguiendo las indicaciones del CDC<sup>20</sup>. Se ha definido como BAC primaria a la presencia de cultivos positivos en sangre sin foco conocido de infección en un paciente portador de un catéter venoso central (CVC) y como BAC verdadera a aquellas en la que existía coincidencia entre el cultivo de sangre y los aislados en la punta del catéter, en la piel en el punto de inserción del catéter o en alguna de las conexiones. En el caso de patógenos de la piel (*S. epidermidis*, *Corynebacterium*, *Bacillus sp.*) se exigen para el diagnóstico de bacteriemia la presencia de 2 cultivos positivos de muestras diferentes o bien un cultivo positivo asociado a la presencia de clínica de sepsis en un paciente portador de CVC en el cual se ha instaurado un tratamiento antibiótico apropiado. Esta situación, es más infrecuente en un SU, por lo que, lo habitual es que se traten de BAC secundarias.

BAC secundaria: Cuadro clínico de sepsis/sospecha de infección, en el que se aísla uno o mas microorganismos en uno o más hemocultivos en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista: a) coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo; b) en ausencia de microorganismos en la infección conocida, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección (*Bacteroides fragilis* en sangre y foco de infección abdominal); c) la



bacteriemia relacionado con los líquidos de infusión se considera secundaria.

Bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en hemocultivo extraído percutáneamente. Se clasifica como bacteriemia secundaria.

Si atendemos al lugar de adquisición, podemos definir las BAC como comunitarias, nosocomiales o asociadas a cuidados sanitarios.

La BAC 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<sup>21</sup>.

En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias son de origen comunitario. La etiología de las BACs 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 BAC 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<sup>14</sup>.

La BAC nosocomial se define como aquella que se adquiere en el hospital. En general, se presenta a partir de 48 horas desde el ingreso<sup>22</sup>. 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<sup>23</sup>. En nuestro país, la prevalencia de la infección nosocomial en los últimos años según el 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 BAC nosocomial representa alrededor del 15% de todas las infecciones nosocomiales, ocupando el cuarto lugar en frecuencia<sup>24</sup>.

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<sup>25</sup> 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.

Este término de “asociado a cuidados sanitarios” se apoyó principalmente en datos retrospectivos de EE.UU., agrupando a una población no hospitalizada pero en frecuente contacto con el sistema sanitario y con mayor riesgo de infección por gérmenes multirresistentes. Se define este término en las siguientes situaciones: pacientes: a) hospitalizados durante 2 o más días en los 90 días previos, b) residentes en centros asistidos (residencias o sociosanitarios), c) en tratamiento ambulatorio endovenoso, con quimioterapia, hemodiálisis, o curas de lesiones cutáneas en los últimos 30 días, d) convivientes de portadores crónicos de patógenos resistentes<sup>26</sup>. En las guías americanas se propone diagnosticar y tratar la de forma similar al origen nosocomial, utilizando

empíricamente combinaciones de antibióticos de amplio espectro con cobertura para gérmenes multirresistentes.

No obstante, la controversia surge en Europa, con un patrón de gérmenes muy diferente a EEUU y la preocupación de la optimización del uso del arsenal empírico. Como argumentos de controversia en primer lugar “asociado a cuidados sanitarios” implica una población muy heterogénea sin tener en cuenta la gravedad, los factores de riesgo individuales para los gérmenes multirresistentes, ni la epidemiología local. En segundo lugar, en nuestro medio se disponen de datos microbiológicos diferentes a los EEUU. Por ejemplo, en adultos ingresados con neumonía asociada a cuidados sanitarios, el germen más frecuente siguió siendo el *Streptococcus pneumoniae* (28-39%) con una tasa de meticilin resistentes inferiores al 1% o *P. aeruginosa* del 1,5%, muy diferente al perfil microbiológico de EEUU con tasas del 26,5% de SARM y un 25% de *P. aeruginosa*<sup>27</sup>.

Por todo ello, actualmente se prefiere evitar el término “asociado a cuidados sanitarios” y valorar el riesgo individual por gérmenes multirresistentes, teniendo especialmente en cuenta el estado funcional, la gravedad y el uso de antibióticos previos.

Otra clasificación, según la etiología del microorganismo, dividiremos por grampositivos o negativos, preferentemente y en anaerobios. En la actualidad los microorganismos grampositivos son la causa más frecuente de BAC<sup>28</sup>. 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<sup>29</sup>. Entre los grampositivos, caben destacar, por su frecuencia e importancia clínica, *S. aureus*,

estafilococos coagulasa negativos (ECN), *S. pneumoniae* y *Enterococcus* spp.

En los últimos años, se han publicado varios estudios en los que se muestra que la frecuencia de BACs por bacilos gramnegativos está aumentando<sup>17</sup>. *E. coli* y *Klebsiella* spp son los gramnegativos mas frecuentemente productores de BAC. Además de las enterobacterias, también representa una causa importante de bacteriemias *Pseudomonas aeruginosa*.

La bacteriemia por anaerobios representa un 0,5–12% del total de las BACs<sup>30</sup>. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en estos procesos son bacilos gramnegativos, especialmente del grupo *Bacteroides fragilis*. El origen más común de la infección es intraabdominal en el 50–70% de los casos. La mortalidad de la bacteriemia por anaerobios es más elevada, oscila entre un 25 y un 44%<sup>31</sup>.

#### 4.4. ACTUALIZACIÓN DE CRITERIOS DE SEPSIS.

Sepsis y BAC van estrechamente relacionadas. Ante la invasión de las bacterias al torrente sanguíneo, el organismo presenta una respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) con unos síntomas y signos poco específicos. Clásicamente el SRIS causado por una infección se denominaba sepsis. Con las modificaciones en las definiciones actuales de sepsis, existe BAC sin disfunción y por tanto sólo BAC sin sepsis, como también existe sepsis sin BAC, sin crecimiento de bacterias en los hemocultivos. Esta aclaración, pone de manifiesto las diferencias entre las dos entidades, pero también refleja que a mayor gravedad en una BAC, mayor disfunción, y por tanto se cumplirán los criterios de sepsis. Actualmente se utiliza el término septicemia cuando coexisten sepsis y BAC. Vamos a

recordar, cómo la definición actual de sepsis ha requerido tres conferencias de consenso, y cómo ha ido modificándose a lo largo del tiempo.

La sepsis se define como la respuesta inmunológica del huésped a la infección. Esta respuesta, iniciada con fines defensivos, en algunas ocasiones es desmesurada y provoca lesión tisular en el huésped. La sepsis se caracteriza por una serie de estadios progresivos de la misma enfermedad en la que la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios, que pueden llevar a la disfunción orgánica<sup>32</sup>. En 1991, un panel de expertos del American Collage of Chest Physicians (ACCP) y de la Society of Critical Care Medicina (SCCM) publicó una reunión de consenso<sup>33</sup> para ayudar a caracterizar varios estados relacionados con la infección, y de esa manera, universalizar conceptos en el momento de definir situaciones clínicas particulares. Las definiciones de infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y shock séptico aparecen a continuación en **tabla 4.1**.

Levy propuso una nueva clasificación (PIRO) para el “proceso” de sepsis basado en el modelo de clasificación tumoral (TNM) bastante más útil para la práctica actual de la medicina. Así, en el 2001<sup>34</sup> se realizó una conferencia de consenso internacional para revisar las definiciones de la sepsis. En dicha conferencia participaron las siguientes sociedades científicas: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Collage of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) y Surgical Infection Society (SIS). Los participantes de la conferencia de consenso concluyeron en expandir la lista de signos y síntomas de sepsis para mejorar la

Denominación	Concepto
<b>Infección</b>	Invasión por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos de tejidos o fluidos normalmente estériles (sangre, cavidad pleural, etc.)
<b>SIRS</b>	Respuesta sistémica inespecífica ante una agresión que se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: 1.Fiebre (>38° C) o hipotermia (<36°C) 2.Taquicardia (FC >90/minuto) 3.Taquipnea (FR >20 /minuto) o bien hipocapnia (PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg) 4.Leucocitosis (>12.000/mm <sup>3</sup> ) o leucopenia (<4.000/ mm <sup>3</sup> ) o >10% de formas inmaduras.
<b>Sepsis</b>	Respuesta sistémica a la infección documentada (SRIS + foco claro de infección)
<b>Sepsis grave</b>	Sepsis que desarrolla disfunción de diferentes órganos (DMO)
<b>Shock séptico</b>	Sepsis grave que desarrolla hipotensión sostenida a pesar del adecuado aporte de volumen intravascular
<b>Disfunción multiorgánica</b>	Necesidad de fármacos vasoactivos. Hipoxemia grave (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200), o necesidad de ventilación mecánica. Plaquetas < 100.000 mm <sup>3</sup> , o recuento basal /2. Creatinina > 2 mg/dl o creatinina basal x 2, o diuresis < 0,5 ml/kg/h más de 2 horas. Bilirrubina > 2 mg/dl o bilirrubina basal x 2. Glasgow < 15 puntos.
<b>Tabla 4.1. Definiciones adaptadas según la conferencia de consenso 1991<sup>33</sup>.</b>	

interpretación de la respuesta clínica a la infección. Se muestra a continuación:

**Infección sospechada o documentada y alguno de los siguientes criterios:**

**Variables generales:**

Fiebre ( $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia (temperatura central  $< 36^{\circ}\text{C}$ )

Frecuencia cardíaca  $> 90$  lpm

Taquipnea ( $> 30$  rpm)

Alteración del estado mental

Edema significativo o balance positivo ( $> 20$  mL/kg en 24 hr)

Hiper glucemia: glucosa plasmática  $> 140$  mg/dL en ausencia de diabetes

**Variables inflamatorias**

Leucocitosis ( $> 12000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 4000/\text{mm}^3$ ), o recuento normal con más de un 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva plasmática más de 2 desviaciones (ds) por encima del valor normal

Procalcitonina en plasma más de 2 ds por encima del valor normal

**Variables hemodinámicas**

Hipotensión arterial: PAS  $< 90$  mm Hg, PAM  $< 70$  mm Hg, un descenso de la PAS  $> 40$  mm Hg en adultos, o menos de 2 ds por debajo del valor normal según la edad.

**Disfunción orgánica**

Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )

Oliguria aguda ( $< 0.5 \text{ mL/kg/hr}$  al menos durante 2 horas pese a fluidoterapia)

Aumento de creatinina  $> 0.5 \text{ mg/dL}$

Coagulopatía (INR  $> 1.5$  o aPTT  $> 60 \text{ s}$ )

Íleo (ausencia de ruidos intestinales)

Plaquetopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ )

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total  $> 4 \text{ mg/dL}$ )

### **Variables de hipoperfusión tisular**

Hiperlactacidemia ( $> 1 \text{ mmol/L}$ )

Disminución del relleno capilar

**SEPSIS GRAVE:** hipoperfusión tisular (shock séptico o hiperlactacidemia) o disfunción orgánica (DMO) por infección

### **Cualquiera de los siguientes:**

Hipotensión inducida por sepsis

Hiperlactacidemia (ácido láctico  $\geq 4 \text{ mmol/L}$ )

Oliguria ( $< 0,5 \text{ ml/Kg/h}$  pese a fluidoterapia)

Daño pulmonar agudo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ) en ausencia de neumonía como foco de infección

Daño pulmonar agudo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ) en presencia de neumonía como foco de infección

Creatinina  $> 2 \text{ mg/dl}$

Bilirrubina total  $> 2 \text{ mg/dl}$

Plaquetopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$

Coagulopatía: INR  $> 1,5$



Finalmente llegamos a la definición actual vigente, tercera conferencia de consenso Sepsis 3<sup>35</sup>. Desaparecen los criterios SIRS de la definición de sepsis: aunque pueden seguir siendo útiles para el diagnóstico de infección, se da una menor importancia a criterios únicamente de respuesta inflamatoria ya que no necesariamente indican una respuesta alterada y, sobre todo, amenazante para la vida de nuestros pacientes. Desaparece el concepto de sepsis grave, por parecer “*redundante*” en esta nueva situación: ahora, el diagnóstico de sepsis significa “*per se*” la aparición de, al menos, un fallo orgánico. Se resalta así la importancia que este hecho tiene en la mortalidad. Podríamos decir, si se permite la simplificación, que se ha elevado la categoría del actual concepto de “sepsis” al anterior de “sepsis grave”. La escala SOFA, toma un papel preponderante en el nuevo diagnóstico de esta situación: encuentra una mejor discriminación de mortalidad hospitalaria en los pacientes con sospecha de infección al utilizar esta escala en lugar de los criterios. De esta forma, una puntuación mayor o igual a 2 sobre el valor SOFA basal pasa a ser un criterio de mortalidad importante (dependiendo del estado basal del paciente, entre 2 y 25 veces más mortalidad que aquellos con un cambio de valor menor de 2 puntos en esta escala).

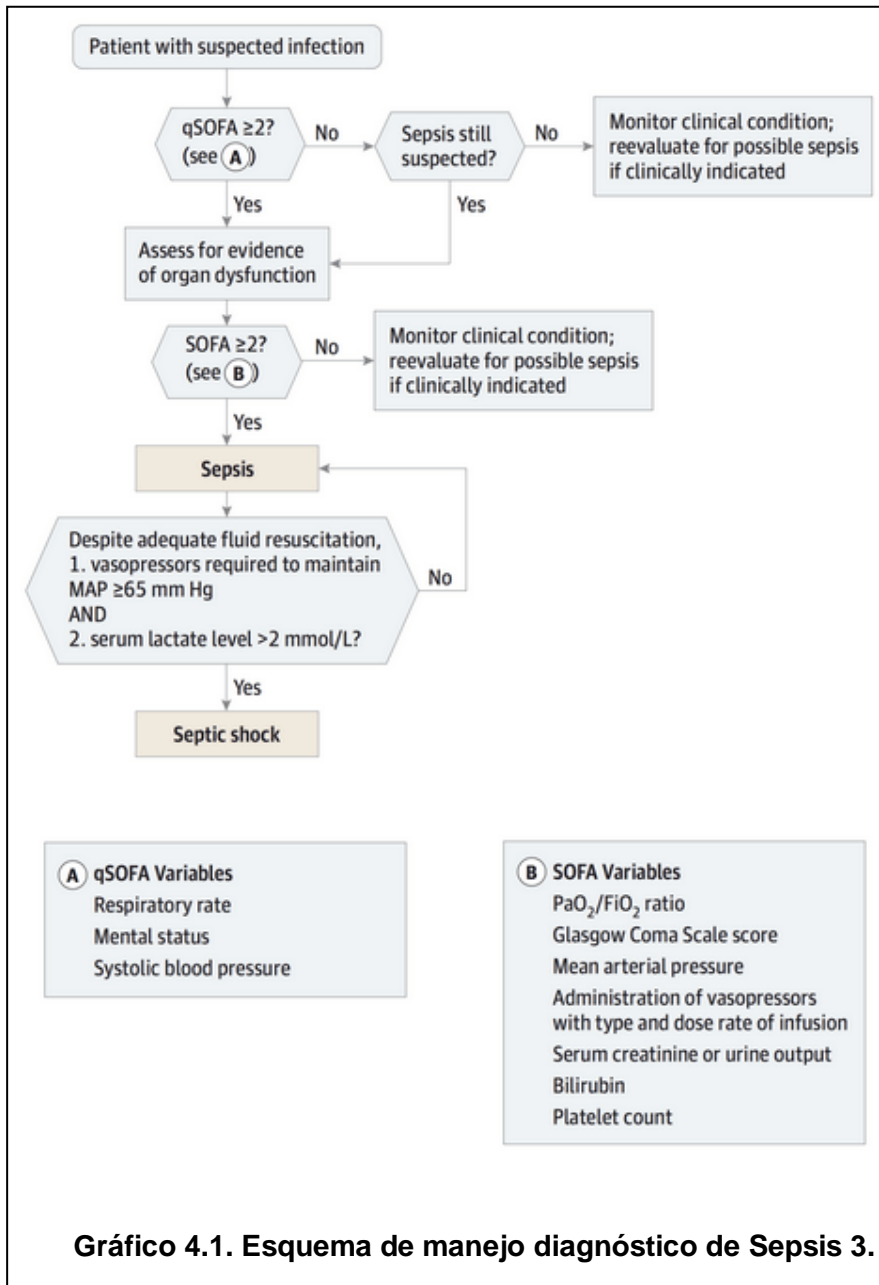
En relación con el anterior, un nuevo concepto (quick-SOFA o qSOFA) se apunta como útil para identificar pacientes de alto riesgo de sufrir eventos no deseados fuera del entorno de una UCI. Este concepto, implica la presencia de al menos 2 de los siguientes: una alteración del nivel de conciencia (valores de Glasgow menores de 15), un valor de presión arterial sistólica igual o menor de 100 mmHg, y una frecuencia respiratoria superior a 21 rpm. Se introduce esta valoración como “screening” al reconocer que es más accesible (no

	OLD	NEW
<b>SEPSIS</b>	<p>SIRS</p> <p>+</p> <p>Suspected Infection</p>	<p>SUSPECTED/DOCUMENTED INFECTION</p> <p>+</p> <p>2 or 3 on qSOFA (HAT):                      Hypotension (SBP ≤100 mmHg)                      AMS (GCS ≤13)                      Tachypnea (≥22/min)</p> <p>OR</p> <p>Rise in SOFA score by 2 or more</p>
<b>SEVERE SEPSIS</b>	<p>Sepsis</p> <p>+</p> <p>SBP &lt;90 mmHg or MAP &lt; 65 mmHg                      lactate &gt; 2.0 mmol/L                      INR &gt;1.5 or a PTT &gt;60 s                      Bilirubin &gt;34 μmol/L                      Urine output &lt;0.5 mL/kg/h for 2 h                      Creatinine &gt;177 μmol/L                      Platelets &lt;100 ×10<sup>9</sup>/L                      SpO<sub>2</sub> &lt;90% on room air</p>	
<b>SEPTIC SHOCK</b>	<p>SEPSIS</p> <p>+</p> <p>HYPOTENSION</p> <p>after adequate fluid resuscitation</p>	<p>SEPSIS</p> <p>+</p> <p>VASOPRESSORS needed for MAP &gt;65 mmHg</p> <p>+</p> <p>LACTATE &gt;2 mmol/L                      after adequate fluid resuscitation</p>

**Tabla 4.2. Comparativa en las definiciones antiguas con respecto a las actuales Sepsis 3.**

requiere de determinaciones analíticas) que la escala SOFA y puede obtenerse sólo con la exploración clínica. A partir de ahora, la presencia de estos parámetros nos deberán poner en guardia para buscar la presencia de fallos orgánicos.

La situación de shock séptico pasa a tener diferencias sustanciales. Si bien se mantiene, como anteriormente, que supone un subgrupo de pacientes sépticos con mayor mortalidad, ahora se asocia la necesidad de vasopresores para mantener una PAM igual o mayor a 65 mmHg con la necesidad de valores de Lactato iguales o superiores a 2 mmol/L a pesar de una adecuada reposición volémica.



### 4.5. INDICACIONES DE HEMOCULTIVOS SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA DE BAC.

Lo primero que hay que destacar, es que no están definidas todas las situaciones clínicas ni sintomatología en las que está recomendado extraer hemocultivos y aún en menor medida en el área de un SU.

La frecuencia de BAC aumenta en relación con la gravedad 17–31% en pacientes con sepsis y 25–35% o shock séptico<sup>36</sup>. Por tanto una manera de identificar a los pacientes con BAC es clasificar de acuerdo a la gravedad clínica inicial siguiendo la sintomatología descrita en el apartado previo. Si se sospecha sepsis/Shock séptico la indicación de extracción de hemocultivos es clara<sup>6</sup>.

También se recomienda<sup>14</sup> extraer hemocultivos en todo paciente con sospecha de endocarditis, brucelosis o fiebre tifoidea, con neutropenia o con inmunosupresión relevante (receptores de trasplante, infección por VIH con linfocitos CD4 <200 cel/μl, tratamiento con esteroides u otros inmunosupresores y pacientes con hemopatías malignas o asplenia) o con senilidad (por lo inespecífico en su presentación).

Son numerosas las situaciones no reflejadas en las que consideramos que también hay que valorar la extracción de hemocultivos en urgencias: fiebre prolongada de origen desconocido, shock o deterioro hemodinámico no filiado, síndrome confusional agudo, niños con disminución de la vitalidad, etc<sup>37</sup>. Asimismo, existen poblaciones de riesgo en las que la sola presencia de fiebre puede constituir una indicación de realizar hemocultivos (cirrosis hepática, hemodiálisis, lesión medular, adictos a drogas vía parenteral, diabetes mellitus, pruebas invasivas, hospitalización reciente...).

Shapiro et al<sup>38</sup>, valida unos criterios clínicos/analíticos predictores de BAC que con frecuencia son ignorados. Factores pronósticos de BAC en SU\*:

- Criterios Mayores:

Temperatura >39,4°C (3 puntos).

Sospecha clínica de endocarditis (3 puntos).

Portador de catéter vascular (2 puntos).

- Criterios menores:

Temperatura 38,3–39,3°C (1 punto).

Edad >65 años (1 punto).

Tiritona (1 punto).

Vómitos (1 punto).

Hipotensión (sistólica <90 mmHg) (1 punto).

Neutrofilia >80% (1 punto).

Leucocitosis >18.000/mm<sup>3</sup> (1 punto).

Porcentaje de cayados >5% (1 punto).

Trombopenia <150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (1 punto).

Creatinina >2 mg/dl (1 punto).

- Riesgo Alto: >5 puntos (hemocultivos positivos 15–25%).

- Moderado: 2–5 puntos (hemocultivos positivos 7–9%).

- Bajo: 0–1 punto (hemocultivos positivos <1%)

\* Según esta pauta de decisión estaría indicado la obtención de hemocultivos si se cumple un criterio mayor o al menos 2 menores.

En general y dada la relevancia clínica, terapéutica y pronóstica de la BAC y la frecuente inespecificidad de los datos clínicos, se justifica un bajo índice de sospecha para solicitar hemocultivos teniendo en cuenta que la frecuencia de BAC aumenta en relación a la gravedad del cuadro clínico.

### **4.6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA BACTERIEMIA<sup>39</sup>.**

Se debe tener en cuenta la escasa cantidad de microorganismos presentes en la sangre durante un episodio de BAC, que suele oscilar entre 10 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml y 10<sup>4</sup> UFC/ml pudiendo ser incluso inferior a 0,1 UFC/ml en un 20% de los casos. Esta característica hace que sólo las técnicas muy sensibles puedan ser utilizadas en el diagnóstico rápido de este proceso y que no sea posible utilizar el examen directo de la sangre mediante tinciones para el diagnóstico de la BAC. Por tanto, el hemocultivo sigue siendo actualmente el principal método de diagnóstico para determinar la etiología de una bacteriemia. Su fácil realización lo hace asequible a cualquier centro y es el único método que hasta el momento permite el aislamiento del microorganismo viable, necesario para determinar su sensibilidad antibiótica.

Su valor práctico en el diagnóstico se ve perjudicado por el retraso en la obtención de resultados y porque no es positivo en todos los pacientes, siendo su rendimiento más bajo en pacientes con tratamiento antibiótico o si la infección se produce por hongos, por bacterias de crecimiento lento o por aquellas con requerimientos especiales de crecimiento.

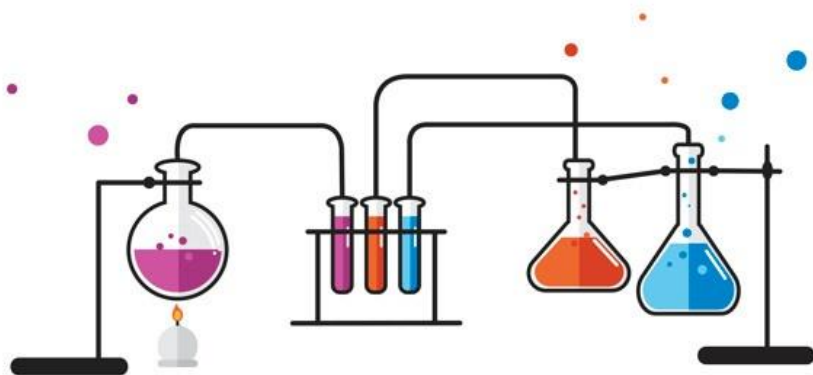
La sensibilidad de los hemocultivos está en gran medida relacionada con el volumen de la muestra, el momento de la extracción y la ausencia de tratamientos antibióticos previos.

Las muestras de hemocultivos son incubados en sistemas automatizados de monitorización continua en el laboratorio. Tras la positividad del hemocultivo sigue siendo obligado realizar una tinción de Gram a partir de una alícuota de dicho hemocultivo para confirmar la presencia de bacterias u hongos en el frasco, orientar los procedimientos a seguir y realizar un informe preliminar, muy útil en la práctica clínica ya que dicha información aporta una primera aproximación sobre la etiología de la infección y por lo tanto debe ser comunicada de forma inmediata al médico responsable del paciente. A partir de este momento la identificación del microorganismo causal se puede lograr siguiendo diversos algoritmos en función de las características de cada centro, pero en general se realizan subcultivos en medios sólidos y se utilizan sistemas rápidos no basados en el cultivo que permiten informar al clínico de forma precoz sobre la etiología del proceso y en ocasiones la sensibilidad antibiótica del microorganismo implicado. Independientemente del método de identificación usado, éste siempre debe acompañarse de la realización de un antibiograma directamente de la sangre del hemocultivo positivo.

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) al aplicarse directamente del hemocultivo, en el momento en que este es identificado como positivo<sup>40</sup>. 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. Esta técnica permite una rápida identificación del 80% de los patógenos con una precisión  $\geq 99\%$  <sup>41</sup>. Una de las limitaciones que posee es que las especies que poseen una 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.





## 5. MATERIAL Y MÉTODOS.



## 5. MATERIAL Y METODOS.

### 5.1. EMPLAZAMIENTO.

El estudio se realizó en el Hospital Royo Villanova, que es un hospital de segundo nivel con 235 camas, incluido en el Sector I de la ciudad de Zaragoza, con una población de referencia de 200.000 habitantes. Se considera un hospital de prestación especializada, de agudos, con finalidad asistencial general, con enfermos hematológicos agudos, pero no oncológicos agudos, y ausencia de obstetricia y ginecología y pediatría. Posee 10 camas de cuidados intensivos y atiende unas 75.000 urgencias anuales (datos de 2018).

### 5.2. CRONOGRAMA:

**Junio-Septiembre 2018:** Búsqueda bibliográfica, definición de objetivos, material y métodos del estudio.

**Octubre 2018:** Aprobación del Comité Ético de Aragón (CEICA). Exención de consentimiento informado.

**Noviembre 2018- Marzo 2019:** Recogida de datos y análisis estadístico.

**Abril 2019.** Redacción de artículo de revista científica.

**Mayo-Julio 2019.** Redacción de tesis doctoral.

### 5.3. DISEÑO:

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en el SU del Hospital Royo Villanova desde el 1 de enero de 2017 hasta 31 de diciembre de 2018. Las estaciones del año fueron definidas como primavera (marzo, abril y mayo), verano (junio, julio y agosto), otoño (septiembre, octubre y noviembre) e invierno (diciembre, enero y

febrero) según criterios del Instituto Nacional de Meteorología y Medioambiente<sup>42</sup>.

La selección de pacientes se realizó de forma retrospectiva a partir de la base de datos del Laboratorio de Microbiología. Criterios de inclusión: >18 años y BAC en la extracción de hemocultivos en el SU.

La extracción de los hemocultivos se realizó de forma estéril, consistió en extraer dos pares de frascos consecutivos (aerobios y anaerobios) en cada extremidad por paciente<sup>43</sup>.

Pasos guiados:

1. Consentimiento informado oral de la técnica a realizar al paciente.
2. Preparar todo el material necesario para la realización de la técnica.
3. Elección del acceso venoso para la extracción de la muestra.
4. Colocar el compresor venoso.
5. Palpar la vena y localizar punto de punción.
6. Limpiar con una gasa empapada en alcohol 70° antes de preparar el campo y dejar secar. Después aplicar clorhexidina alcohólica al 2%. En caso de hipersensibilidad utilizar povidona yodada. Dejar Secar.
7. Colocar Mascarilla quirúrgica y gorro.
8. Lavado de manos con solución hidroalcohólica (Sterilium®).
9. Esperar secado

10. Colocar guantes estériles.
11. Insertar la aguja o catéter (abocath®) en la vena seleccionada.
12. Técnico en cuidados auxiliares: retirar la cobertura externa del tapón de los frascos de hemocultivos limpiándolos con alcohol o clorhexidina.
13. Extraer con jeringa de 20 cc desde el abocath® (en su defecto 2 de 10cc) antes de los tubos de analítica.
14. Colocar aguja amarilla en la jeringa e introducir la sangre en los frascos de hemocultivos (primero anaerobio) en posición vertical. 10 cc en cada frasco. Evitar la entrada de aire en el anaerobio.
15. Preparación nuevamente para la extracción del segundo hemocultivo siguiendo los mismos pasos anteriores. No es necesario esperar.
16. Se debe extraer en la extremidad contraria
17. Extraer la sangre introduciendo el frasco en la campana del dispositivo de vacío (Vacutainer®) o aspire la sangre con la jeringa hasta obtener el volumen deseado (20 cc) e inocularla en los frascos correspondientes.
18. Si la sangre se extrae con el sistema Vacutainer-palomilla, colocar verticalmente el frasco y rellenar primero el AEROBIO (marcar primero en la botella el nivel de llenado deseado).
19. Agitar suavemente los frascos para homogeneizar la muestra.
20. Etiquetar correctamente la muestra.

21. Una vez extraída la muestra aflojar el compresor y retirar la aguja si no va a ser utilizada ejerciendo presión en el punto de punción.

22. Recoger todo el material utilizado y desecharlo en los contenedores correspondientes.

23. Retirarse los guantes.

24. Realizar una nueva higiene de manos.

Se consideró una extracción para hemocultivo a la sangre extraída de una única venopunción, independientemente de los frascos en los que fuera inoculada. El número de extracciones considerado óptimo para la documentación de un episodio de BAC fue de dos hemocultivos<sup>44</sup>.

Los hemocultivos fueron incubados y seleccionados para el crecimiento de microorganismos durante 5 días o hasta su detección, utilizando el sistema Bactec<sup>®</sup> 9240 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EE. UU.). En el caso de hemocultivos positivos se realizó una tinción de Gram y posteriormente se inocularon, tanto en medios habituales como -en determinadas circunstancias- en paneles Combo directamente (Microscan Walkaway, Beckman<sup>®</sup>). Posteriormente se procedía a la determinación de la sensibilidad mediante confirmación en disco difusión y/o con paneles Combo. En los años del estudio no se disponía en nuestro centro de la técnica MALDI-TOF (Brucker<sup>®</sup>), aunque sí existía la posibilidad de remitir para determinados aislados al hospital de referencia (Hospital Miguel Servet de Zaragoza). Posteriormente a la identificación y sensibilidad antibiótica se elabora el informe y la interpretación facultativa, que se registra en el SIL (valoración del hemocultivo como positivo, negativo o contaminación, fundamentalmente).

### 5.4. ASIGNACIÓN.

Para el diagnóstico de BAC se siguieron las recomendaciones de las guías clínicas de la SEIMC<sup>45</sup>. Se incluyeron sólo las BAC consideradas significativas (BAC verdaderas), en las que se aisló un microorganismo patógeno en al menos un hemocultivo obtenido por venopunción estéril. Se consideraron contaminantes los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp. y otros gérmenes de la flora habitual de la piel y las mucosas. Salvo en aquellos casos en que se aisló la misma cepa en dos o más hemocultivos, en ambos frascos del mismo hemocultivo o con crecimiento precoz (entre las primeras 24-48 h de su extracción). Además, se valoraron datos del contexto clínico en cualquiera de las situaciones anteriormente descritas. En los casos en los que existía persistencia del foco o tratamiento previo inadecuado se consideraba sólo el episodio inicial. En caso contrario fue considerado como un nuevo episodio. Para el análisis microbiológico, de rentabilidad y estacionalidad se tuvieron en cuenta episodios de BAC. Para el análisis univariante, mortalidad se tuvieron en cuenta pacientes, tomando los datos del primer episodio.

Se definió como BAC polimicrobiana al aislamiento de dos o más patógenos en la misma toma de hemocultivos (excluidos contaminantes).

### 5.5. VARIABLES.

Se recogieron variables demográficas (sexo, edad).

Enfermedades asociadas para determinar el grado de comorbilidad (índice de Charlson), situación funcional basal (índice de Barthel), datos de constantes vitales y de laboratorio necesarios

para determinar el SIRS (leucocitos, temperatura, FC y FR), el índice SOFA (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, creatinina, diuresis, bilirrubina, PAM, plaquetas, escala de Glasgow y dosis de fármacos vasoactivos) y qSOFA. Pitt Score<sup>46</sup> y regla de Shapiro<sup>37</sup>.

Se definió shock séptico como la presencia de ácido láctico 2 mmol/L y necesidad de vasopresores para mantener una PAM de 65 mmHg tras una resucitación adecuada de volumen<sup>35</sup>.

Variables microbiológicas: tasa de solicitud de hemocultivos (% de solicitud respecto del total de pacientes), la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos (número de BAC/número de solicitudes de hemocultivos), tasa de contaminación (gérmenes contaminantes/número de hemocultivos), antecedentes de colonización por microorganismos multirresistentes (MMR) (resistencia a una o más clases de antibióticos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos)<sup>47</sup>, más de tres tratamiento antimicrobianos en el último año, origen (comunitario, asociado a cuidados sanitarios<sup>48</sup> o nosocomial), tratamiento empírico inadecuado resistencia al antimicrobiano “in vitro” frente al germen y el foco de infección según el diagnóstico final codificado en el informe de alta. Asociado a cuidados sanitarios<sup>48</sup>:

- Hospitalización previa en los últimos 3 meses.
- Vivir en residencia asistida.
- Diálisis crónica.
- Tratamiento intravenoso ambulatorio.



- Curas ambulatorias.
- Familiar colonizado o infectado por microorganismos multirresistentes.

Variable proceso ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), otros servicios, sala de observación o alta hospitalaria directa (BAC oculta).

Variable resultado mortalidad a 30 días.

### 5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de estacionalidad se requieren al menos de dos años consecutivos (2017 y 2018) para determinar las posibles variaciones en función de los distintos meses del año.

Se estima una mortalidad media por bacteriemia del 14%<sup>49</sup>, por lo que con una rentabilidad del 20%<sup>16</sup>, se precisan como mínimo 650 hemocultivos y 130 episodios de bacteriemia, potencia 90% y error alfa 5% hipótesis bilateral. A lo largo de los dos años se presupone alcanzar este tamaño muestral mínimo para determinar mortalidad.

Se describieron los resultados mediante la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Para el análisis univariante se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para las cuantitativas en función del cumplimiento de los criterios de normalidad según el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron las diferencias como estadísticamente significativas si el valor de p era  $< 0,05$ . Finalmente se realizó un análisis multivariante mediante

la regresión de Cox (test de Wald) para ajustar por diversas variables de los pacientes y su relación con la presencia de efecto adverso. Las covariables se seleccionaron en función de su disponibilidad y el análisis bivalente previo. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS versión 23.0.

### 5.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

**Garantía de anonimato:** El registro de pacientes incluidos serán el número de episodio de urgencias (es un número asignado por orden cronológico de forma automática). En ningún caso se registrarán las iniciales del enfermo ni ninguna otra información dirección, número de teléfono, etc.

**Confidencialidad y acceso a los datos:** los datos obtenidos serán confidenciales. El acceso a los datos clínicos y personales del paciente serán realizados únicamente por el equipo investigador siendo codificados por el número de episodio permaneciendo de forma anónima en la base de datos, cumpliendo la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

**Ley de autonomía del paciente.** Sobre el paciente no se realiza ninguna intervención guiada por el grupo investigador.

Para la elaboración del proyecto se ha tenido en cuenta que los objetivos del estudio supondrán avances en el conocimiento del problema estudiado y que la información disponible justifica la realización del estudio.

Se obtuvo autorización del Comité de Ética de Aragón (CEICA) para la exención del consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo y de no intervención. (Anexo 1).



## 6. RESULTADOS.



## 6. RESULTADOS.

### 6.1. FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO.

Durante el periodo de estudio se realizaron 4384 solicitudes de hemocultivos, que representa una tasa de solicitud del 4,06%, es decir por cada 1000 atenciones se solicitan hemocultivos en 40,6 de los casos (**Figura 6.1**).

La extracción de hemocultivos fue óptima en el 99,6% de las solicitudes, es decir, se extrajeron 8752 hemocultivos en total.

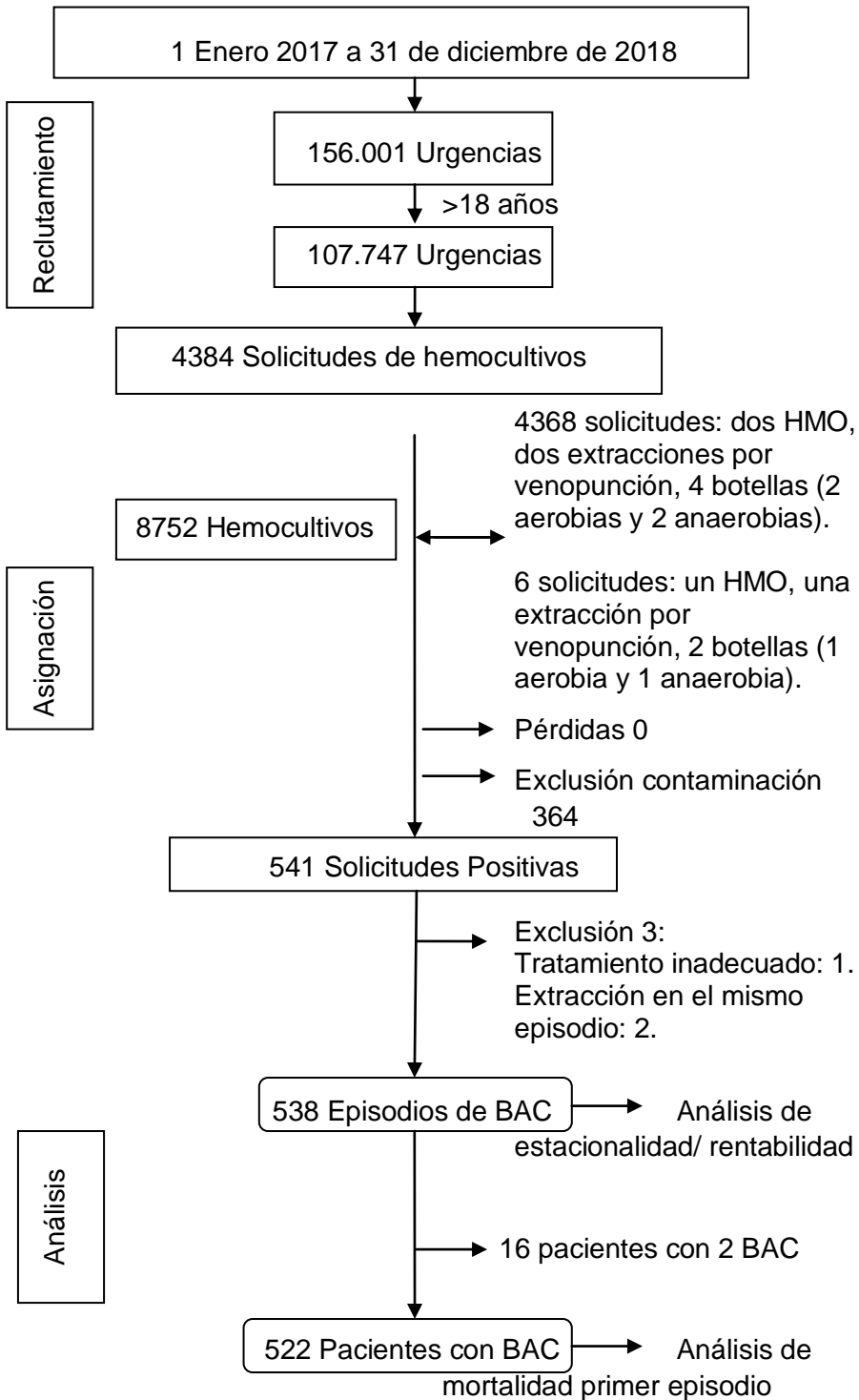
Las BAC que resultaron electivas para el estudio fueron 538, que corresponden a 522 pacientes. Tal y como se ha descrito en material y métodos, para el análisis microbiológico se tuvieron en cuenta episodios de BAC y para el análisis univariante se tuvieron en cuenta pacientes, es decir, únicamente se tomaron en cuenta los datos del primer episodio.

La rentabilidad global diagnóstica de toda la muestra fue del 12,2%. **Tabla 6.1.** La tasa de contaminación fue del 4,1% (364 hemocultivos contaminados).

La incidencia de BAC fue de 4,9 episodios por cada 1000 atenciones.

La media de episodios de BAC mensual fue  $22,5 \pm 5,9$  ([IC 95%] 20,1-24,8).

La media de episodios de BAC diaria fue  $0,7 \pm 1$  ([IC 95%] 0,8-0,6).



**Figura 6.1. Flujograma. HMO: hemocultivo.**

<b>Tabla 6.1.</b>	Total
Atenciones URG	107747
BAC n (%t)	538 (0,4)
Solicitudes HMO (n %t)	4384 (4)
BAC n (%h)	538 (12,2)
Hemocultivos	8752
Contaminaciones n (%b)	364 (4,1)
<p><b>Tabla 6.1.</b> Incidencia de BAC en el periodo de estudio. URG: Urgencias. BAC: bacteriemia. HMO: hemocultivos. (%t) Porcentaje ajustado respecto al total de atenciones. (%h) Porcentaje ajustado respecto al total de solicitudes de hemocultivos. (%b) Porcentaje ajustado respecto al total de hemocultivos.</p>	

## 6.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

En la siguiente **tabla 6.2** se exponen las características globales de la muestra. Recordamos que la muestra se trata de 522 pacientes, se tiene en cuenta únicamente el primer episodio de BAC.

<b>Tabla 6.2.</b>	Muestra (n=522)
<b>Datos demográficos</b>	
Hombre, n (%)	248 (47,5)
Edad, (años) media $\pm$ DE	75,7 $\pm$ 16,1

<b>Continúa tabla 6.2.</b>	
<b>Comorbilidad</b>	
Charlson, media $\pm$ DE	4,2 $\pm$ 2
EPOC, n (%)	81 (15,5)
Enfermedad hepática, n (%)	12 (2,2)
Neoplasia, n (%)	26 (4,9)
SIDA, n (%)	6 (1,1)
Diabetes, n (%)	102 (19,5)
Meta sólida, n (%)	21 (4)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	57 (10,9)
Demencia, n (%)	132 (25,2)
ACV/AIT, n (%)	64 (12,2)
<b>Situación funcional</b>	
Barthel, media $\pm$ DE	70,8 $\pm$ 35,7
<b>Escalas de riesgo</b>	
SRIS, media $\pm$ DE	1,9 $\pm$ 0,6
SOFA, media $\pm$ DE	1,8 $\pm$ 1,6
qSOFA, media $\pm$ DE	0,3 $\pm$ 0,6
Pitt Score, media $\pm$ DE	1,3 $\pm$ 1,6
Predictores de BAC Shapiro, media $\pm$ DE	2,1 $\pm$ 1,3
<b>Perfil de infección</b>	
Respiratorio, n(%)	107 (20,4)

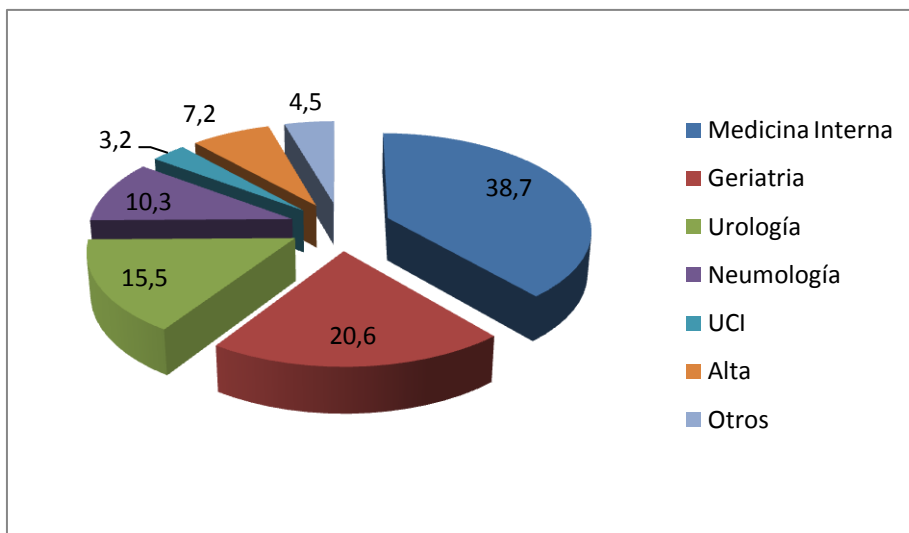


<b>Continúa tabla 6.2.</b>	
Urinario, n(%)	257 (49,2)
Abdominal, n(%)	109 (20,8)
Piel, n(%)	25 (4,7)
ORL, n(%)	5 (0,9)
SNC, n(%)	2 (0,3)
Osteoarticular, n(%)	5 (0,9)
Cardiovascular, n(%)	5 (0,9)
Sin foco, n(%)	7 (1,3)
Comunidad, n(%)	361 (69,1)
Asociado a cuidados sanitarios, n(%)	138 (26,4)
Nosocomial, n(%)	23 (4,4)
Colonización previa por MMR	26 (4,9)
Más de 3 ATB último año	14 (2,6)
Tratamiento empírico inadecuado, n(%)	31 (5,9)
Shock Séptico, n (%)	10 (1,9)
Sepsis, n (%)	185 (35,4)
<b>Mortalidad</b>	
Exitus 30d (n %)	75 (14,3)
<b>Datos clínicos y analíticos, media ± DE</b>	
PAM (mmHg)	93,5±18,3
Frecuencia cardiaca (lpm)	102±25,4

<b>Continúa tabla 6.2.</b>	
Temperatura (°C)	37,8±0,7
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	288,9±80,2
Ac láctico	2,7±1,3
Creatinina	1,3±0,5
Actividad de Protrombina	75,1± 25,3
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /L	205,4±79,2
Bilirrubina (mg/dL)	0,6±1,2
<b>Destino final</b>	
Ingreso en UCI, n (%)	17 (3,2)
Alta, n (%)	38 (7,2)
<p><b>Tabla 6.2. Variables de la muestra. Incluye demográficas, comorbilidad, situación funcional, modelo de infección, mortalidad, ubicación.</b> n=522. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACV: accidente cerebro vascular. AIT: accidente isquémico transitorio. %exitus: respecto al total de muertes. ATB: Antibiótico. MMR: microorganismo multirresistente.</p>	

El foco más frecuente de forma global fue el urinario (49,2%), seguido del abdominal (20,8%) y el respiratorio (20,8%).

El destino más frecuente fue el ingreso en planta de Medicina Interna, 38,7% de los casos, seguido del ingreso en Geriatría 20,6%. La incidencia de BAC oculta fue del 7,2% de los episodios.



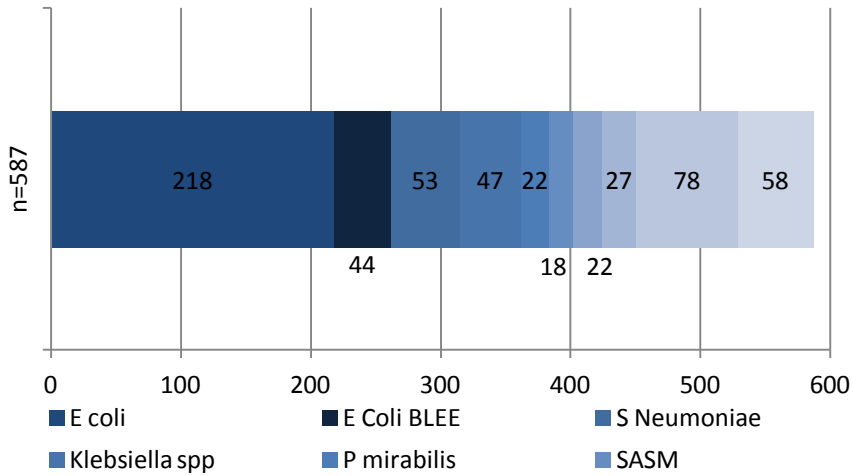
**Gráfico 6.1. Distribución por destinos de las BAC.**

### **6.3. Epidemiología. Aislamientos en los Hemocultivos.**

Recordamos que para los aislamientos tenemos en cuenta episodios. Un mismo paciente puede presentar varios episodios de BAC durante el estudio.

Del total de episodios de BAC, 538 en 522 pacientes, se aislaron 589 gérmenes diferentes (**gráfico 6.2 y 6.3**).

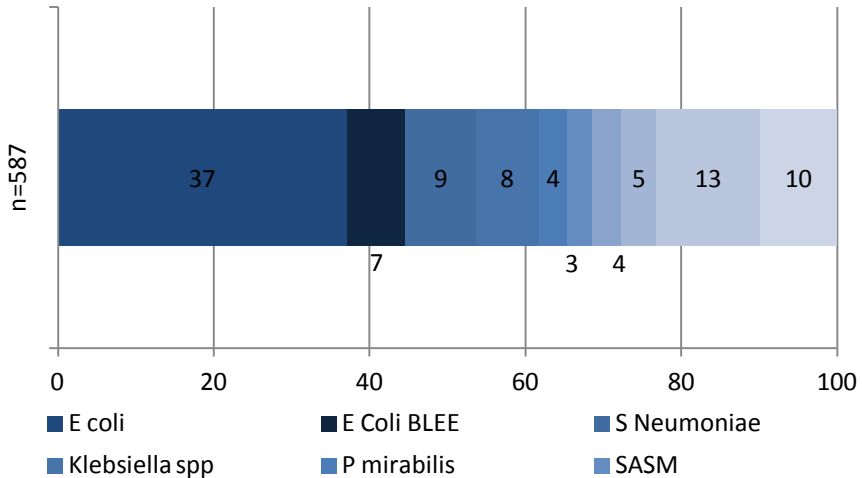
Los aislamientos más frecuentes fueron por orden *E. coli* (44,4%), *Klebsiella spp.* (8,9%) seguido del *Streptococcus pneumoniae* (7,9%) y *Staphylococcus aureus* (6,7%). El número de casos de SARM fue más incidentes respecto a los que presentaron sensibilidad a penicilina (3,7% vs 3%) y los aislamientos BLEE en total fueron 8,1%. Únicamente se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* en el 1,1% de los asilamientos.



**Gráfico 6.2. Aislamientos de las BAC.** Se muestran los datos en valores absolutos. En un mismo episodio pueden presentar BAC por varios gérmenes. (n)=589. No representado: funguemia por *Candida albicans*: 2. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible.

No se representan dos episodios de funguemia por *Cándida albicans*.

4 Episodios de BAC se aislaron 3 gérmenes diferentes y en 43 episodios 2 gérmenes, por tanto 8,7% de episodios fueron polimicrobianos



**Gráfico 6.3. Aislamientos de las BAC.** Se muestran los datos en % respecto total de aislamientos. En un mismo episodio pueden presentar BAC por varios gérmenes. (n)=589. No representado: funguemia por *Candida albicans*: 2 (0,3). SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible. A continuación valores globales absolutos (% total aislamientos): *Escherichia coli*: 218 (37). E coli BLEE: 44 (7,4). *Streptococcus pneumoniae*: 47 (7,9). *Klebsiella spp*: 53 (8,9): *Klebsiella pneumoniae*: 32 (5,4), *Klebsiella oxytoca*: 17(2,8), *Klebsiella pneumoniae BLEE*: 4 (0,6). *Proteus mirabilis*: 22 (3,7). SASM: 18 (3). SARM 22 (3,7). *Enterococcus spp*: 27 (4,5). Otros Gram -: 78 (13,2), incluye *Pseudomonas aeruginosa*: 7 (1,1), *Enterobacter spp.*: 9 (1,5), *Hemophilus influenzae*: 6 (1), *Bacteroides sp.*: 12 (2), *Salmonella entérica*: 1 (0,1) y otros gram -: 43 (7,3).

Otros Gram +: 58 (9,8): incluye *Clostridium* sp.: 9 (1,5), *Streptococcus agalactiae* (beta hemolítico grupo B): 7 (1,1), *Streptococcus gallolyticus*: 6 (1), *Streptococcus anginosus*: 8 (1,3), *Streptococcus* (otros): 21 (3,5) y otros gram +: 7 (1,1).

#### 6.4. ANALISIS DE ESTACIONALIDAD.

La **tabla 6.3** refleja la incidencia de BAC según estacionalidad. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de BAC en las distintas estaciones.

En invierno, respecto a la media del resto de estaciones, resultaron significativos:

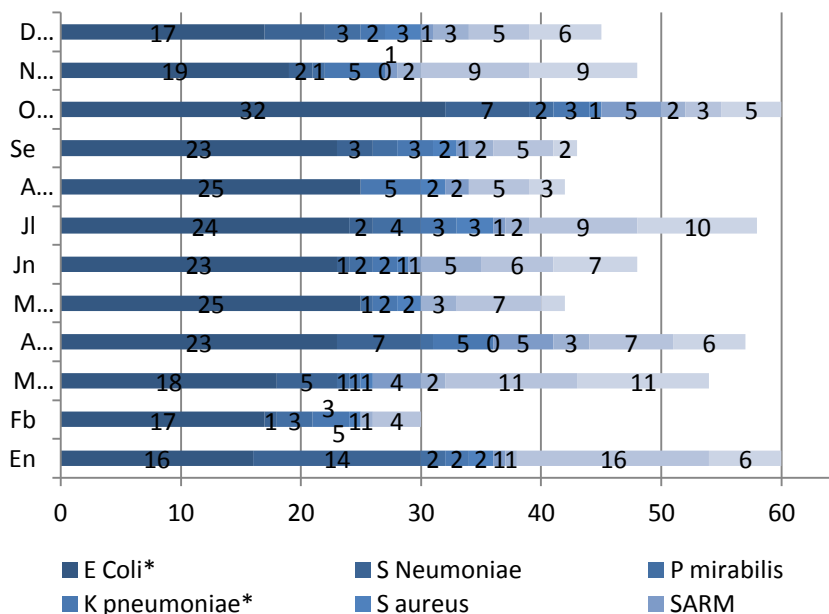
- El incremento en la solicitud de hemocultivos (4,6% vs 3,8%,  $p < 0,0001$ ).
- El descenso de la rentabilidad diagnóstica (10,2% vs 13%,  $p = 0,01$ ).
- El incremento en la tasa de contaminación (4,9 % vs 3,8%,  $p = 0,02$ ).

En otoño fue la estación con menor solicitud de hemocultivos (3,6% vs 4,2  $p < 0,0001$ ).

No se encontraron más diferencias significativas entre las distintas estaciones.

<b>Tabla 6.3.</b>	<b>Invierno</b>	<b>Primavera</b>	<b>Verano</b>	<b>Otoño</b>	<b>Total</b>
Atenciones URG	26930	27258	26735	26824	107747
BAC (n %t)	127 (0,4)	142 (0,5)	136 (0,5)	133 (0,4)	538 (0,4)
Solicitudes HMO (n %t)	<b>1239</b> <b>(4,6)*</b>	1130 (4,1)	1030 (3,8)	<b>985</b> <b>(3,6)*</b>	4384 (4)
BAC (n %h)	127 (10,2)	142 (12,5)	136 (13,2)	133 (13,5)	538 (12,2)
HMO	2475	2257	2056	1964	8752
Contamina (n %b)	<b>122</b> <b>(4,9)*</b>	78 (3,4)	81 (3,9)	83 (4,2)	364 (4,1)

**Tabla 6.3. Incidencia de BAC según estacionalidad.** URG: Urgencias. BAC: bacteriemia. HMO: hemocultivos. Contamina: Contaminaciones. (%t) Porcentaje ajustado respecto al total de atenciones. (%h) Porcentaje ajustado respecto al total de solicitudes de hemocultivos. (%b) Porcentaje ajustado respecto al total de hemocultivos. \*Valores de p significativos respecto de la media del resto de estaciones.

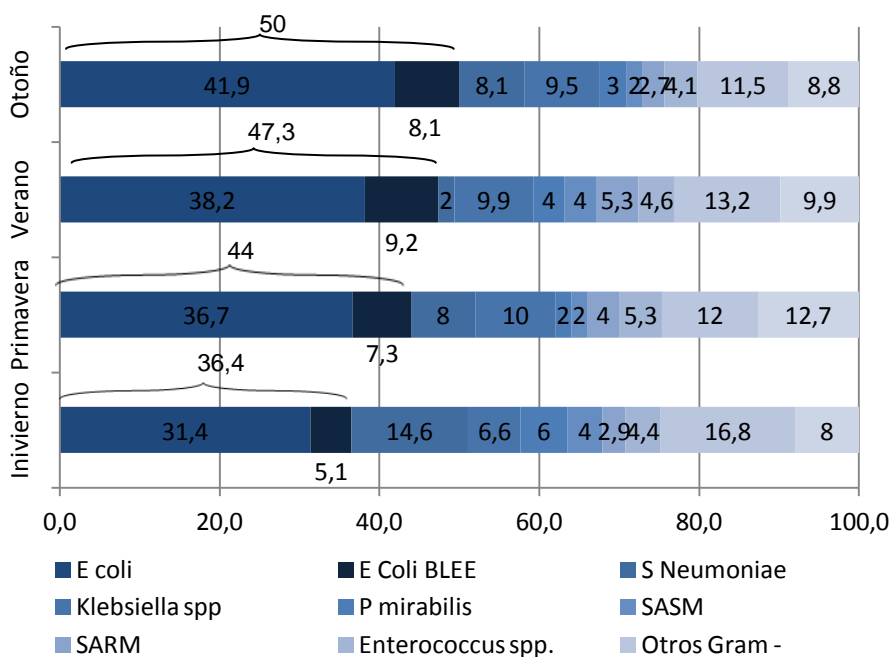


**Gráfico 6.4. Perfil microbiológico de las bacteriemias según estacionalidad.** En: Enero. Feb: Febrero. Mz: Marzo. Ab: Abril. My: Mayo. Jn: Junio. Jl: Julio. Ag: agosto. Se: Septiembre. Oc: Octubre. No: Noviembre. Dic: Diciembre. Se muestran los datos en valores absolutos. En un mismo episodio pueden presentar BAC por varios gérmenes. (n)=589.\*Incluye BLEE (48). Otros Gram -: incluye Pseudomonas aeruginosa (7), Enterobacter spp. (9), Hemophilus influenzae (6), Klebsiella oxytoca (17), Bacteroides sp. (12), Salmonella entérica (1) y otros gram - (35). Otros Gram +: incluye Clostridium sp. (9), Streptococcus agalactiae (beta hemolítico grupo B) (7), Streptococcus (otros) (35) y otros gram + (15). SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina. No representado: Candida albicans (2).



En el análisis de la estacionalidad de los aislamientos, n=589, no hubo diferencias en cuanto a número, en Invierno (n)= 137, Primavera (n)=150, Verano (n)=152 y Otoño (n)=148. Pero se objetivaron diferencias significativas en dos gérmenes. En invierno se aislaron menos E. coli que la media del resto de meses (36,4 % vs 46,9%, p=0,03) y más S. pneumoniae (14,5% vs 5,9%, p=0,001).

**Gráfico 6.4 y 6.5.**



**Gráfico 6.5. Perfil microbiológico de las bacteriemias según estacionalidad.** Se muestran los datos en % respecto total de aislamientos por estaciones. En un mismo episodio pueden presentar BAC por varios gérmenes. (n)=589. No representado: funguemia por *Candida albicans*: 2 (0,3). Invierno (n)= 137. Primavera (n)=150. Verano (n)=152. Otoño (n)=148. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SASM:

*Staphylococcus aureus* sensible. A continuación valores globales absolutos (% total aislamientos): *Escherichia coli*: 218 (37). *E coli BLEE*: 44 (7,4). *Streptococcus pneumoniae*: 47 (7,9). *Klebsiella spp*: 53 (8,9): *Klebsiella pneumoniae*: 32 (5,4), *Klebsiella oxytoca*: 17(2,8), *Klebsiella pneumoniae BLEE*: 4 (0,6). *Proteus mirabilis*: 22 (3,7). *SASM*: 18 (3). *SARM* 22 (3,7). *Enterococcus spp*: 27 (4,5). Otros Gram -: 78 (13,2), incluye *Pseudomonas aeruginosa*: 7 (1,1), *Enterobacter spp*.: 9 (1,5), *Hemophilus influenzae*: 6 (1), *Bacteroides sp.*: 12 (2), *Salmonella entérica*: 1 (0,1) y otros gram -: 43 (7,3). Otros Gram +: 58 (9,8): incluye *Clostridium sp.*: 9 (1,5), *Streptococcus agalactiae* (beta hemolítico grupo B): 7 (1,1), *Streptococcus gallolyticus*: 6 (1), *Streptococcus anginosus*: 8 (1,3), *Streptococcus* (otros): 21 (3,5) y otros gram +: 7 (1,1).

Se analizaron distintas variables clínicas según estacionalidad **(tabla 6.4)**.

En invierno, fue el foco urinario (38,2%) en primer lugar seguido del respiratorio (36,5%) y el abdominal (19,5%). Hubo diferencias en invierno respecto a la media del resto de meses, 38,2% foco urinario en invierno vs 52,7% foco urinario media del resto de meses ( $p=0,006$ ).

En otoño hubo menor comorbilidad 3,4 2,3 4,3 2,3,  $p=0,002$  dependencia 80,7 30,6 69,9 36,3  $p=0,002$  y el origen fue comunitario 78,1% en otoño vs 66,1% de media  $p=0,01$  y asociado a cuidados sanitarios 17% vs 29,5%  $p=0,007$ . No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad estacional, si bien otoño fue el mes que tuvo menos tasa de exitus frente a la media del resto (% vs ,  $p<0,14$ ).

<b>Tabla 6.4</b>	Invierno (n=123)	Primavera (n=138)	Verano (n=132)	Otoño (n=129)	p*
<b>Datos demográficos</b>					
Hom, n (%)	58 (47,2)	66 (47,8)	68 (51,5)	67 (51,9)	NS
Edad,(años) m ± DE	75,7±14,2	74,3±15,5	74,8±15,7	72±17,4	NS
<b>Comorbilidad</b>					
Charlson, m ± DE	4,6±2,5	4,1±2,3	4,2±2,2	<b>3,4±2,3*</b>	,002
<b>Situación funcional</b>					
Barthel, m ± DE	68,1±34,3	72,4±36	69,3±38,6	<b>80±30,6*</b>	,002
<b>Escalas de riesgo</b>					
SRIS, m ± DE	2±0,5	2,1±0,5	2,1±0,7	2±0,4	NS
SOFA, m ± DE	1,5±1,9	1,3±1,5	1,3±1,6	1,1±1,3	NS
qSOFA, m ± DE	0,3±0,6	0,3±0,5	0,2±0,5	0,2±0,5	NS
<b>Perfil de infección</b>					
Urinario, n(%)	<b>47 (38,2)*</b>	74 (53,6)	64 (48,4)	72 (55,8)	,006
Abdominal, n(%)	24 (19,5)	27 (19,5)	32 (24,2)	26 (20,1)	NS

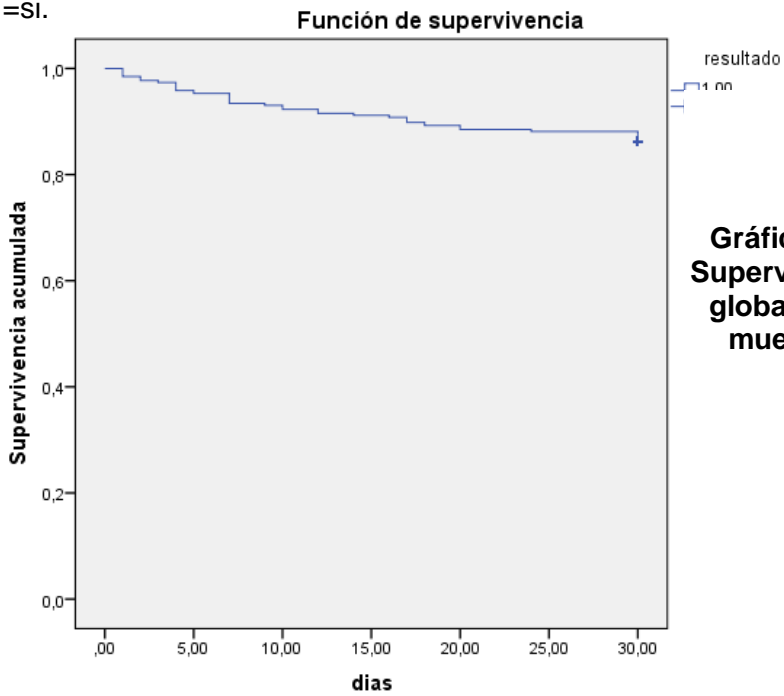
<b>Continúa tabla 6.4.</b>					
	Invierno (n=123)	Primavera (n=138)	Verano (n=132)	Otoño (n=129)	p*
Respiratorio n(%)	<b>45 (36,5)*</b>	25 (18,1)	18 (13,6)	19 (14,7)	<0,0001
Piel, n(%)	3 (2,4)	5 (3,6)	11 (8,3)	6 (4,6)	NS
ORL, n(%)	3 (2,4)	1 (0,7)	0	1 (0,7)	NS
SNC, n(%)	1 (0,8)	1 (0,7)	0	0	NS
Osteo, n(%)	0	0	2 (1,5)	3 (2,3)	NS
CV, n(%)	0	3 (2,1)	1 (0,7)	1 (0,7)	NS
Des, n(%)	0	2 (1,4)	4 (3)	1 (0,7)	NS
Comunidad, n(%)	77 (62,6)	96 (69,5)	87 (65,9)	<b>101 (78,2)</b>	0,01
ACS, n(%)	42 (34,1)	34 (24,6)	40 (30,3)	<b>22 (17)</b>	0,01
Nosocomial, n(%)	4 (3,2)	8 (5,7)	5 (3,7)	6 (4,6)	NS
MMR, n(%)	7 (5,6)	5 (3,6)	8 (6)	6 (4,6)	NS
3ATB, (n%)	3 (2,4)	2 (1,4)	5 (3,7)	4 (3,1)	NS
Inade, n(%)	9 (7,3)	10 (0,7)	7 (5,3)	5 (3,8)	NS
SS, n (%)	3 (2,4)	2 (1,4)	2 (1,5)	3 (2,3)	NS
S, n (%)	51 (41,4)	50 (36,2)	45 (34)	39 (30,2)	NS
<b>Mortalidad</b>					
Exitus (n %)	20 (16,2)	19 (13,7)	23 (17,4)	13 (10)	NS

<b>Continúa tabla 6.4.</b>					
	Invierno (n=123)	Primavera (n=138)	Verano (n=132)	Otoño (n=129)	p*
<b>Destino final</b>					
UCI, n (%)	7 (5,6)	3 (2,1)	3 (2,2)	4 (3,1)	NS
Alta, n (%)	6 (4,8)	11 (7,9)	12 (9)	9 (6,9)	NS
<p><b>Tabla 6.4. Variables clínicas de la muestra según estacionalidad.</b>  Hom: Hombre. m: media. DE: desviación estándar. Osteo: osteoarticular. CV: Cardiovascular. Des: foco desconocido. ACS: Asociado a cuidados sanitarios. MMR: colonización previa por microorganismos multirresistentes. 3ATB: tres tandas de antibiótico en el último año. Inade: tratamiento empírico inadecuado. SS: Shock séptico. S: Sepsis. Éxitus: exitus a 30 días. *En negrita valores significativos. Resultado de p: comparativa valor resaltado en negrita respecto de la media del resto de meses. NS: no significativo. Éxitus 30d: mortalidad a 30 días. ATB: Antibiótico. MMR: microorganismo multirresistente.</p>					

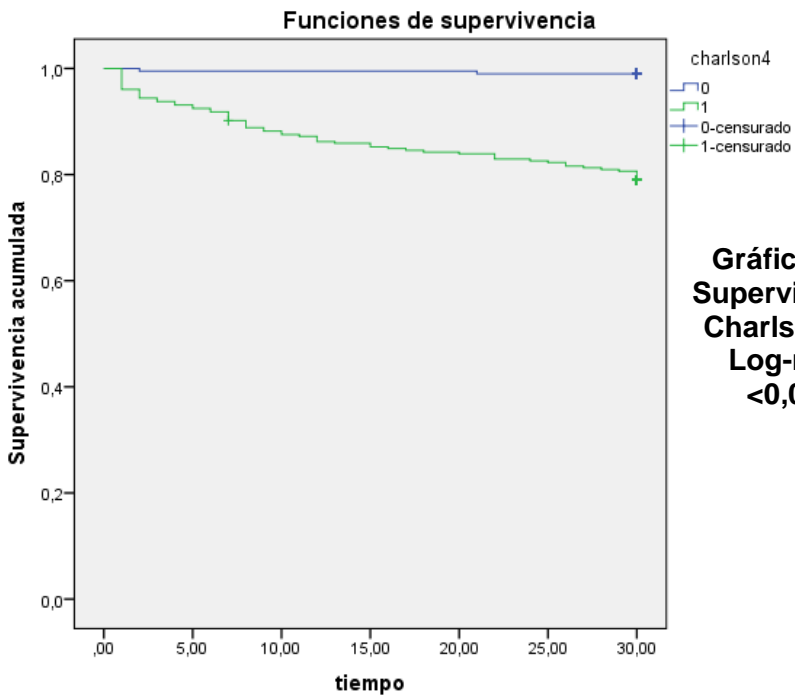
## 6.5. ESADÍSTICA ANALÍTICA.

### 6.5.1. Curvas de Supervivencia. Exitus a 30 días. 0=no, 1=si.

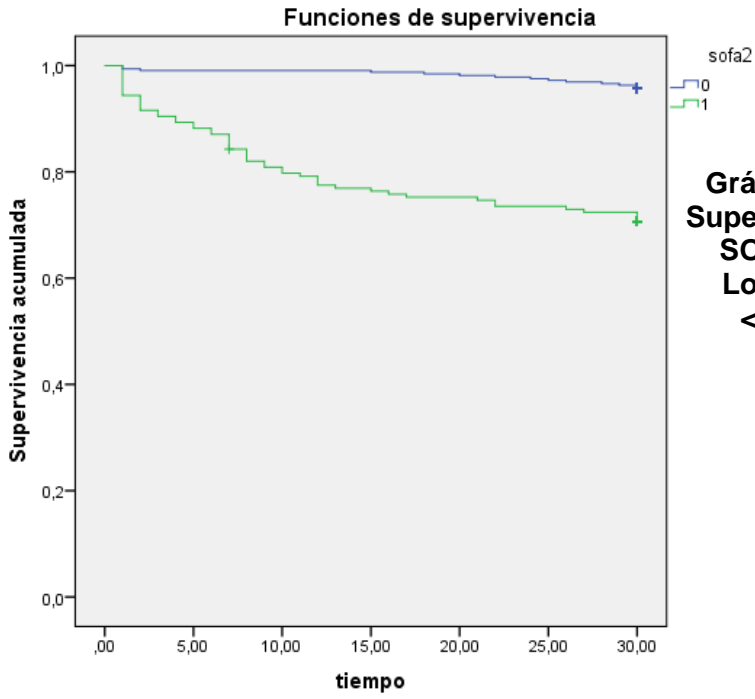
1=si.



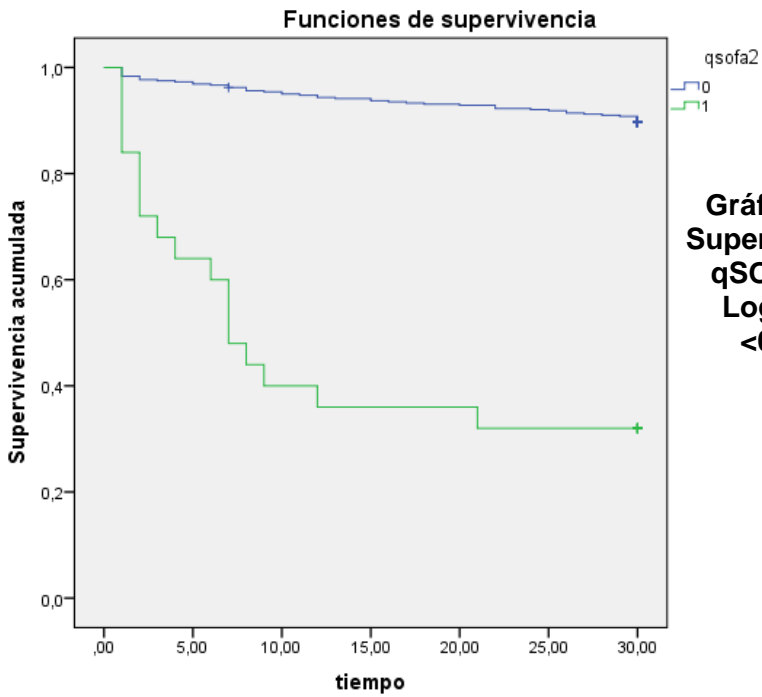
**Gráfico 6.6.  
Supervivencia  
global de la  
muestra.**



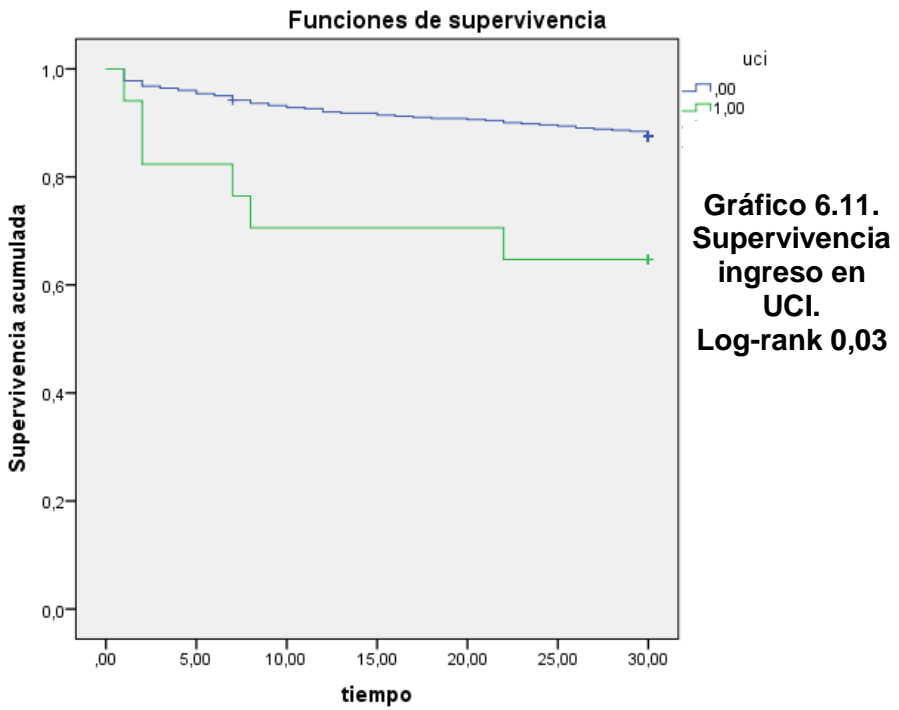
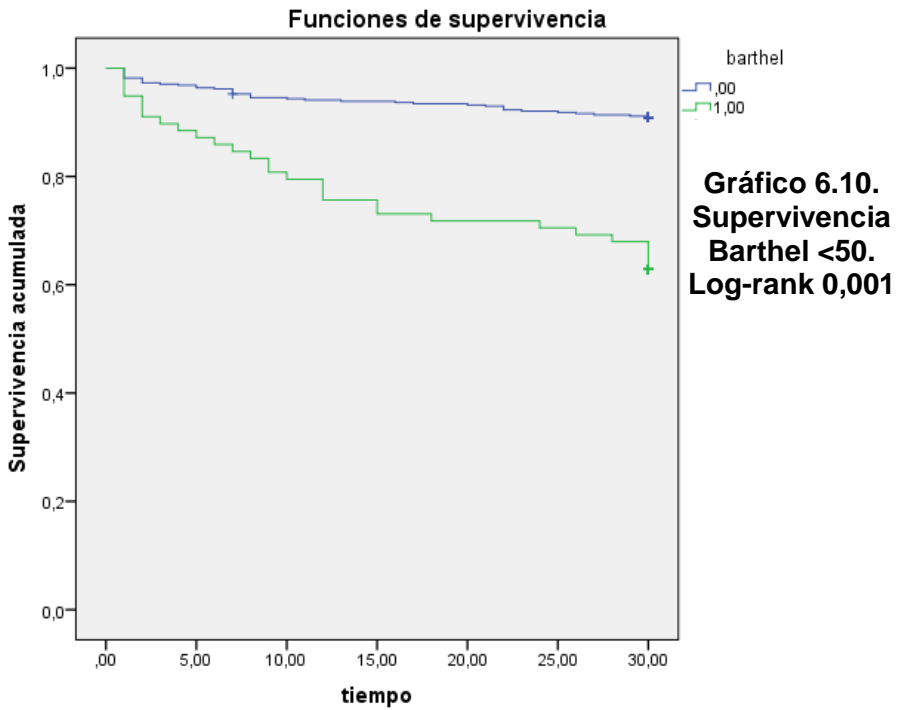
**Gráfico 6.7.  
Supervivencia  
Charlson >4.  
Log-rank  
<0,001**



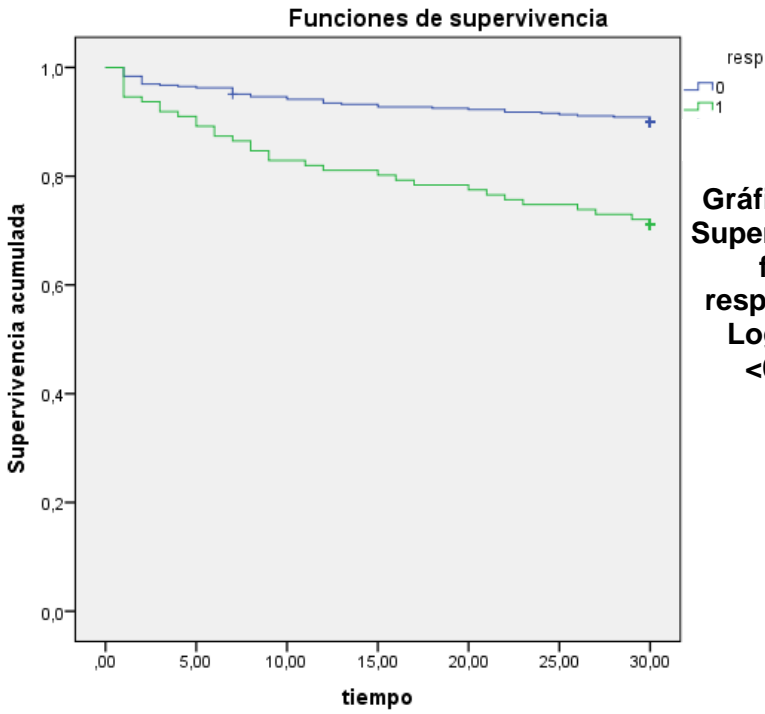
**Gráfico 6.8.**  
**Supervivencia**  
**SOFA >2.**  
**Log-rank**  
**<0,001**



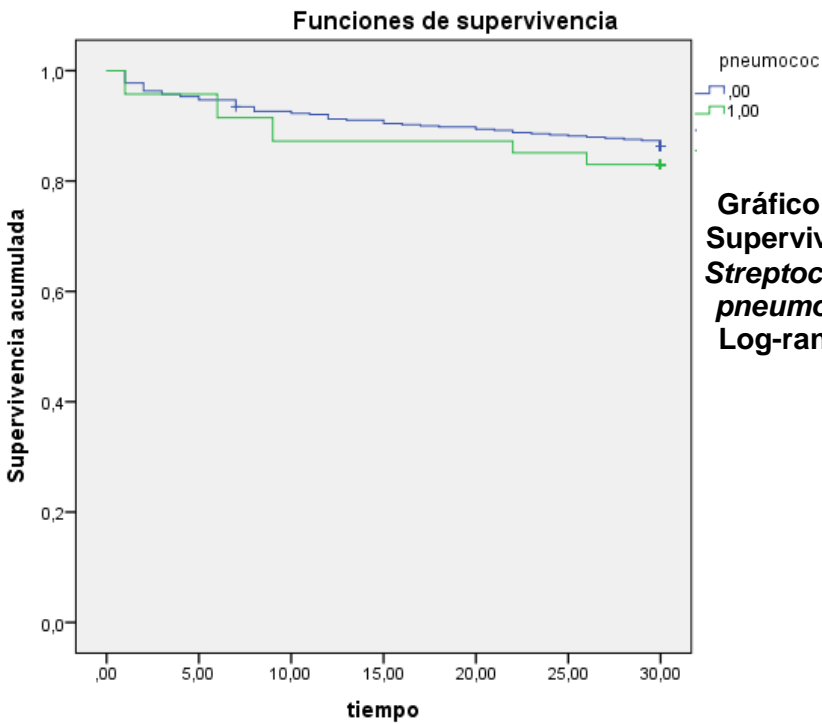
**Gráfico 6.9.**  
**Supervivencia**  
**qSOFA >2.**  
**Log-rank**  
**<0,001**



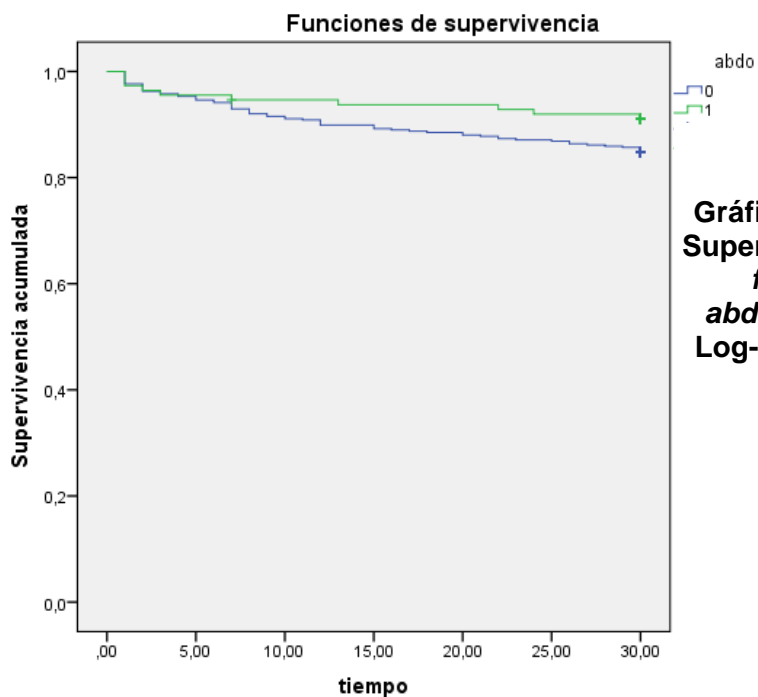




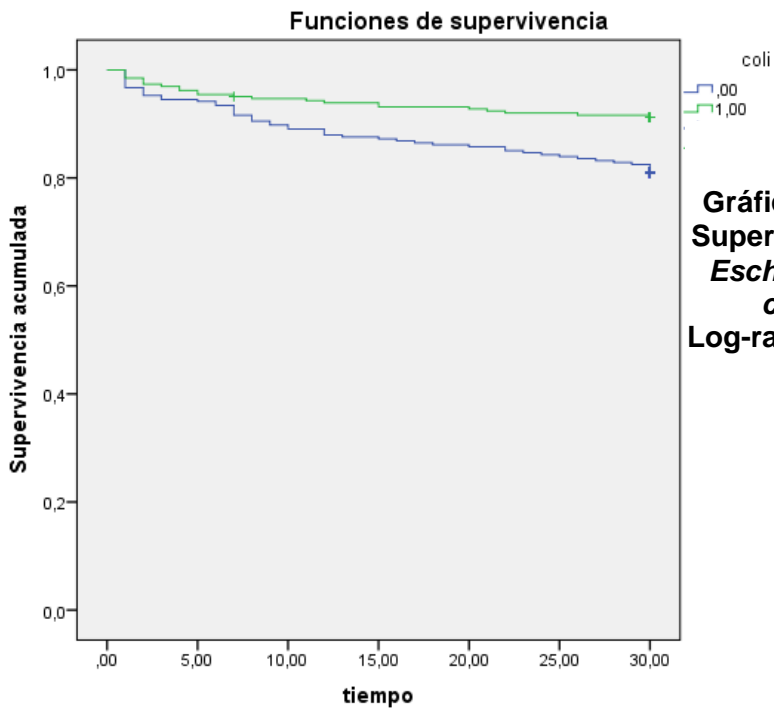
**Gráfico 6.12.**  
**Supervivencia**  
**foco**  
**respiratorio.**  
**Log-rank**  
**<0,001**



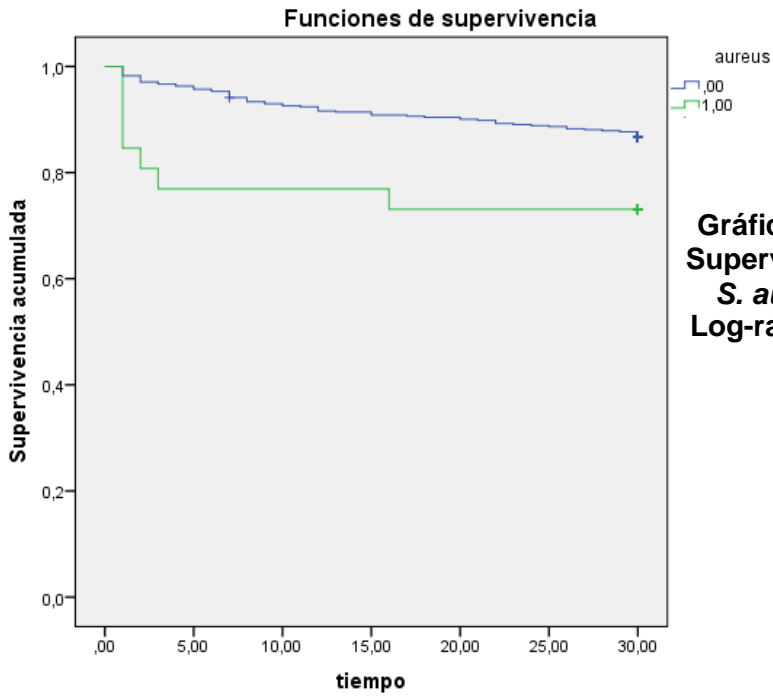
**Gráfico 6.13.**  
**Supervivencia**  
***Streptococcus***  
***pneumoniae.***  
**Log-rank 0,5**



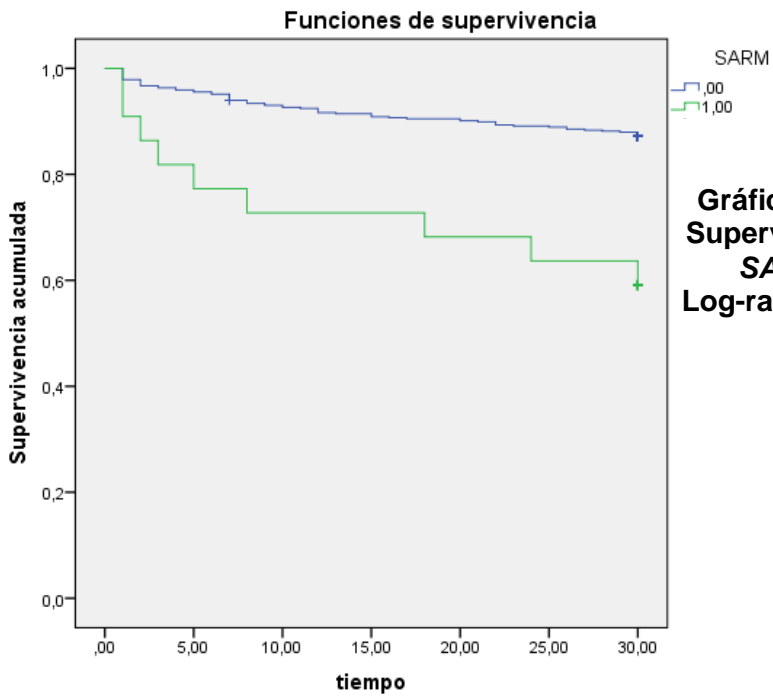
**Gráfico 6.14.**  
**Supervivencia**  
**foco**  
**abdominal.**  
**Log-rank 0,9**



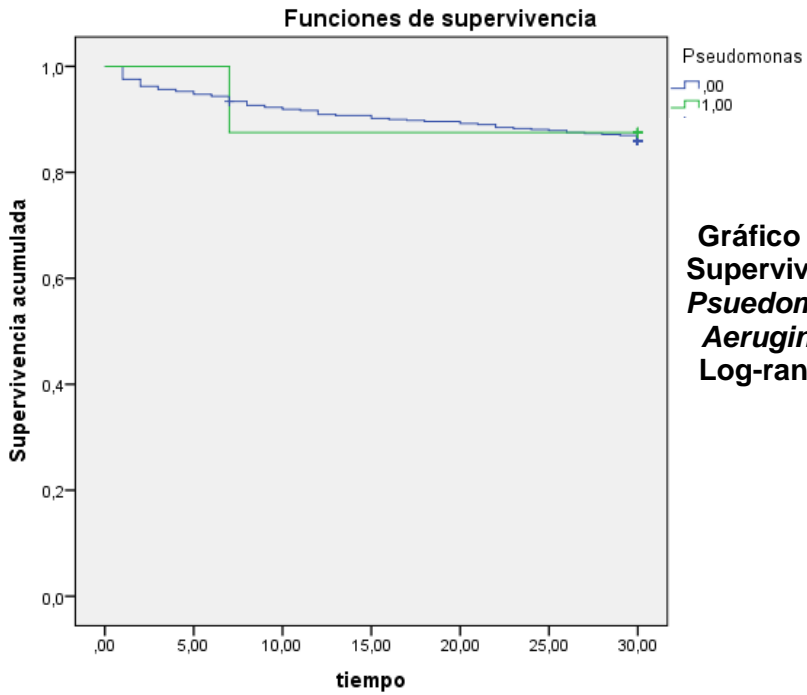
**Gráfico 6.15.**  
**Supervivencia**  
**Escherichia**  
**coli.**  
**Log-rank 0,001**



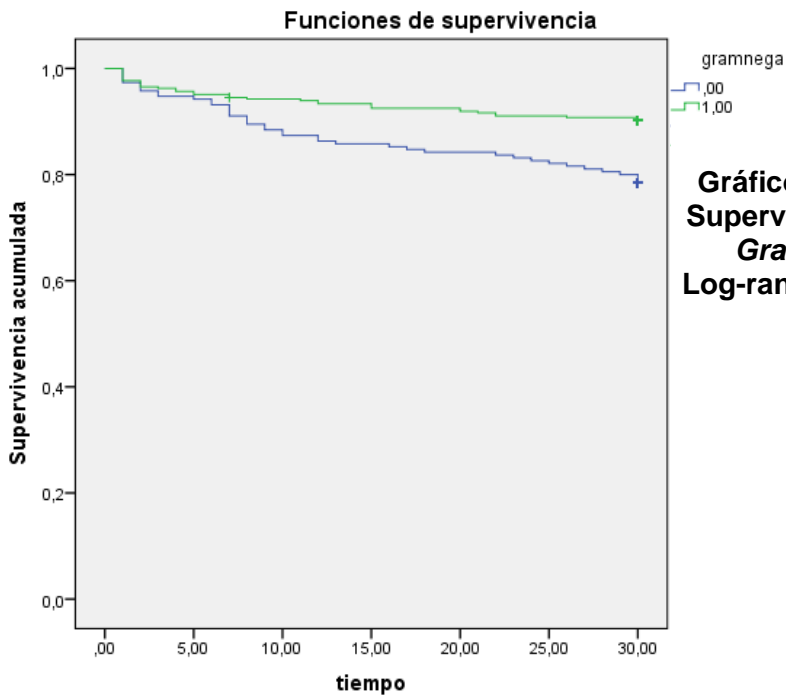
**Gráfico 6.16.**  
Supervivencia  
*S. aureus*.  
Log-rank 0,02



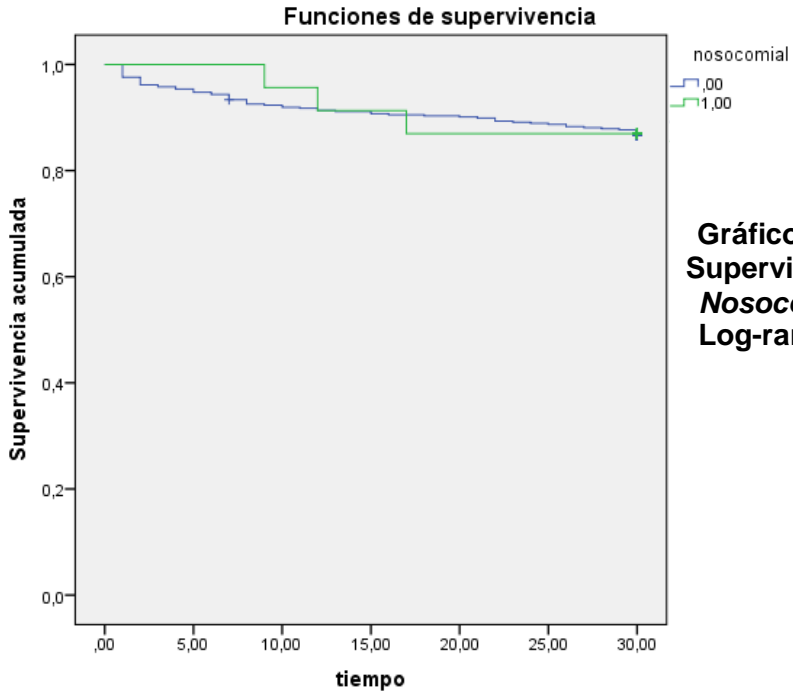
**Gráfico 6.17.**  
Supervivencia  
*SARM*.  
Log-rank 0,001



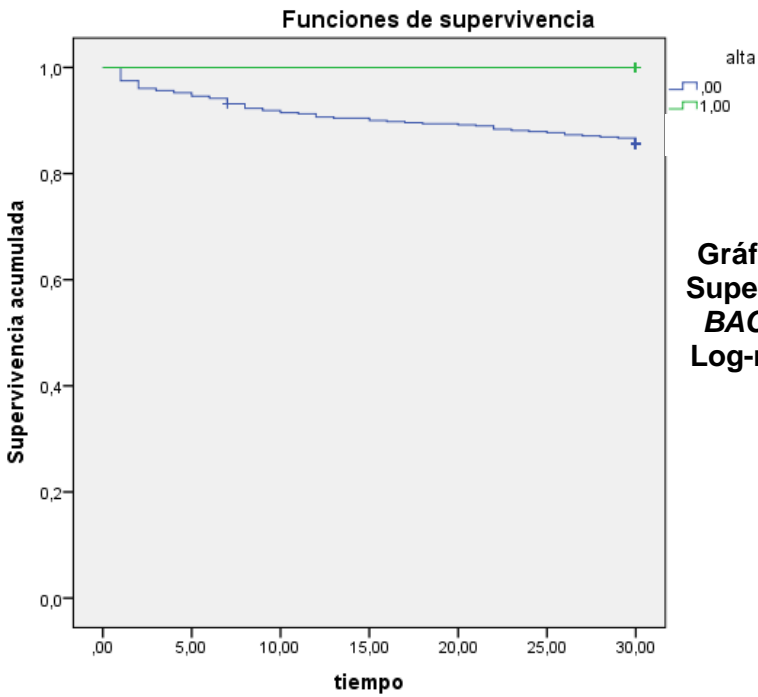
**Gráfico 6.18.**  
**Supervivencia**  
***Pseudomonas***  
***Aeruginosa.***  
**Log-rank 0,9**



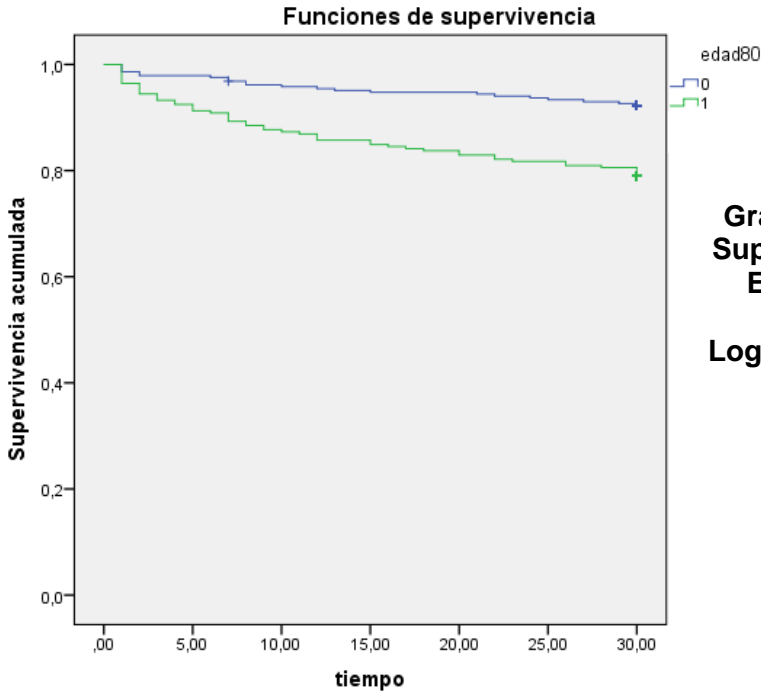
**Gráfico 6.19.**  
**Supervivencia**  
***Gram -.***  
**Log-rank 0,001**



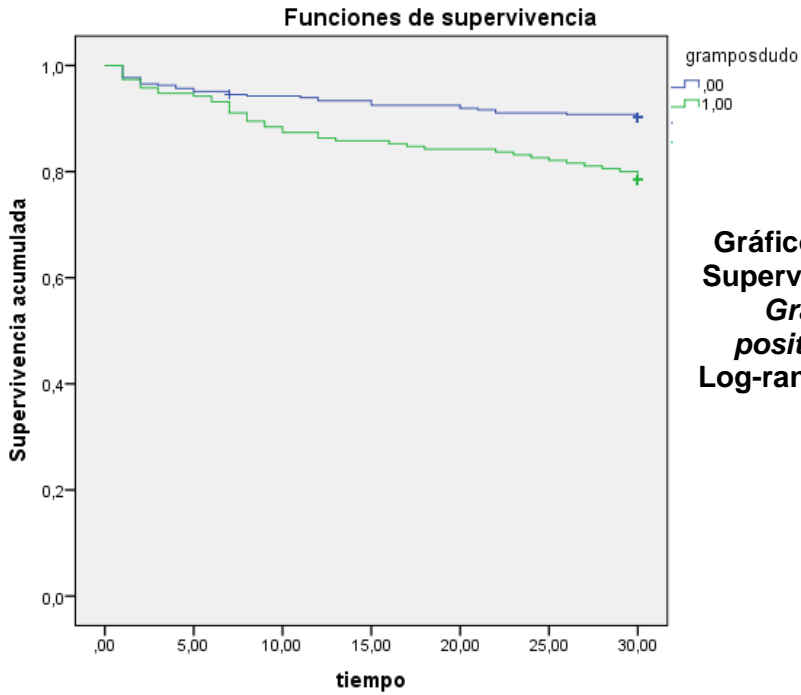
**Gráfico 6.20.**  
Supervivencia  
*Nosocomial.*  
Log-rank 0,9



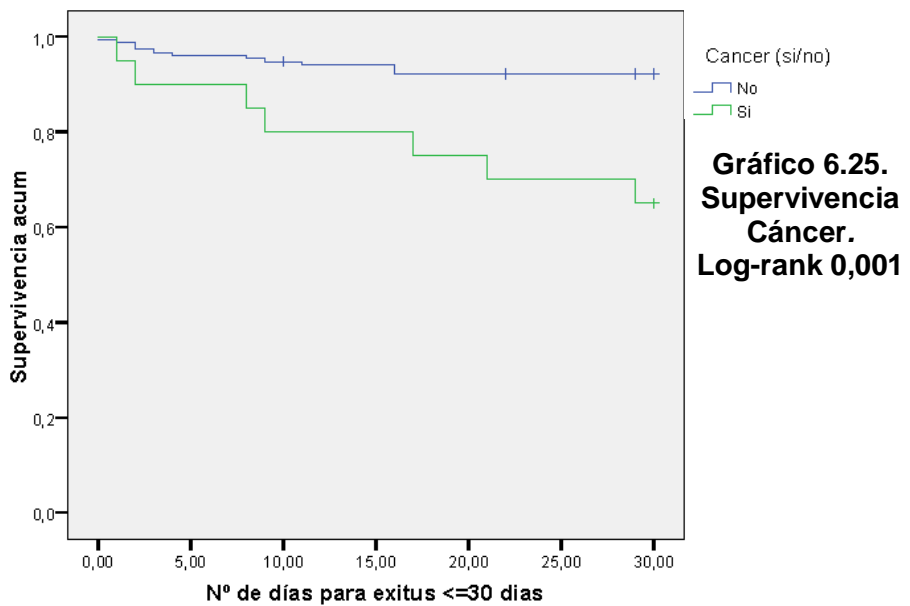
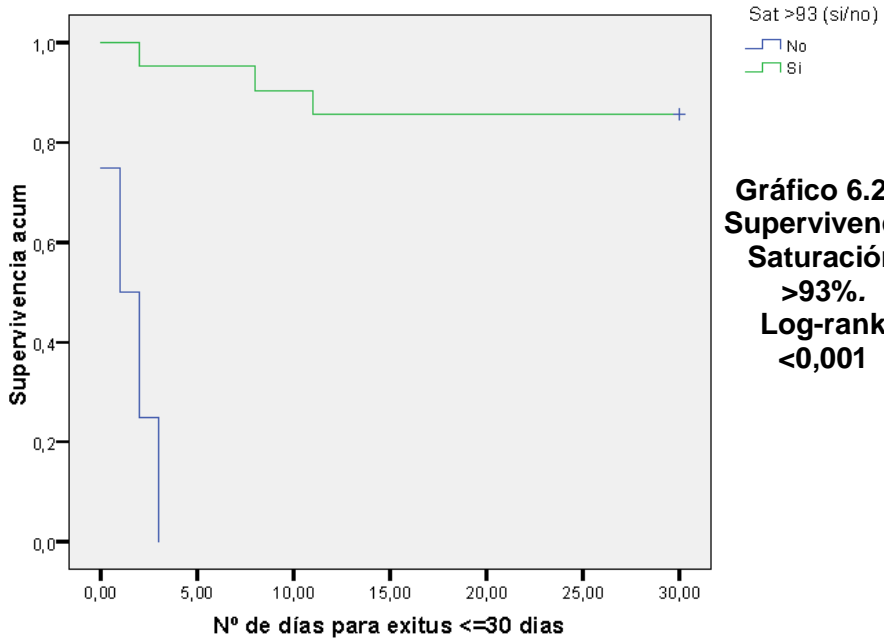
**Gráfico 6.21.**  
Supervivencia  
*BAC oculta.*  
Log-rank 0,01

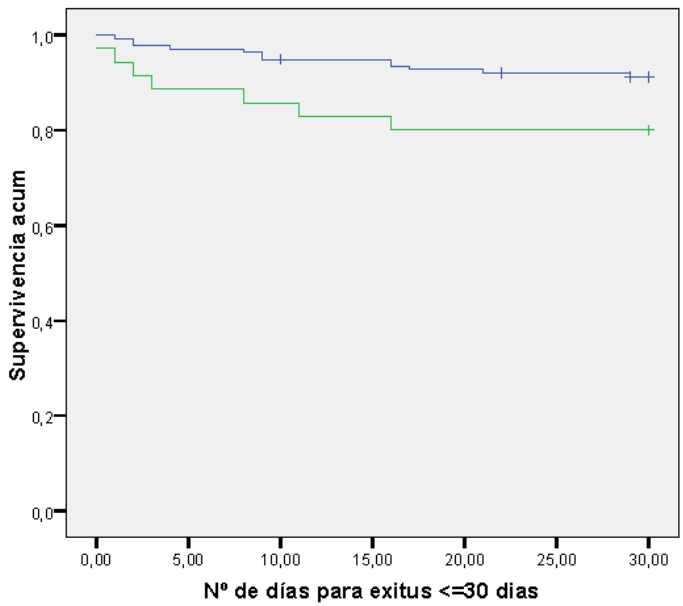


**Gráfico 6.22.**  
**Supervivencia**  
**Edad >80**  
**años.**  
**Log-rank 0,001**

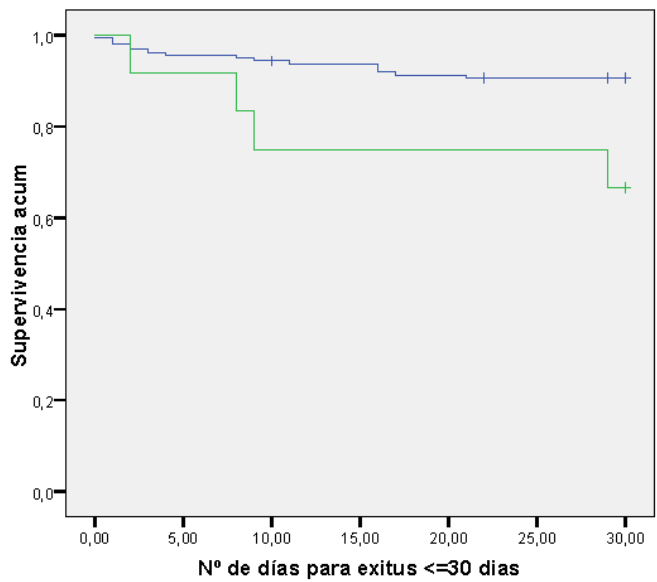


**Gráfico 6.23.**  
**Supervivencia**  
**Gram**  
**positivos.**  
**Log-rank 0,001**



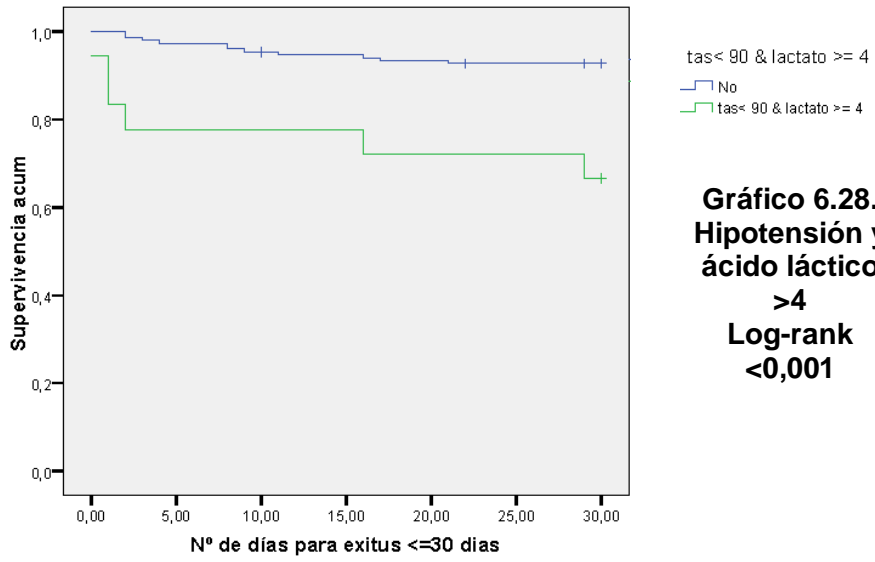


**Gráfico 6.26.**  
**Supervivencia**  
**Deterioro**  
**cognitivo**  
**Log-rank 0,044**



**Gráfico 6.27.**  
**Inmunode-**  
**presión.**  
**Log-rank 0,009**





### 6.5.2. Análisis univariante.

Variable	HR	IC95%	p
Charlson>4	8,9	3,8-84,2	0,000
Escala SOFA≥2	1,1	1,1-3,5	0,008
qSOFA≥2	2,7	1,3-5,6	0,000
Barthel < 50	2,4	1,2-4,8	0,02
Ingreso en UCI	3,1	0,9-6	0,06
Foco respiratorio	3,1	2,1-5	0,000
<i>S. aureus</i> (SASM y SARM)	2,3	1,01-5,1	0,03
SARM	3,8	1,8-7,6	0,002
Gram positivos	2,3	1,4-3,6	0,001
Cancer	4,9	1,9-12,2	0,001
Inmunosupresores	3,9	1,3-11,8	0,015
Alzheimer	2,5	0,9-6,3	0,053
TAS<90 y láctico >4	4,3	1,6-12,2	0,001
TAS <90	4,1	1,6-10,4	0,003
Saturación O2 <90%	4,3	1,5-12,1	0,005
Edad >80 años	2,9	1,7-4,8	0,001

**Tabla 6.5. Resumen de variables significativas en el univariante.**

### 6.5.3. Análisis multivariante.

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Charlson&gt;4</b>	4,1	1,7-19	0,016
<b>Escala SOFA≥2</b>	1,3	1,02-1,8	0,03
<b>qSOFA≥2</b>	2,6	1,3-5,1	0,004
<b>Barthel &lt; 50</b>	3,3	1,3-5,2	0,005
<b>Ingreso en UCI</b>	6,4	1,01-24	0,048
<b>Gram positivos</b>	2,9	1,5-5,7	0,001
<b>TAS&lt;90 y láctico &gt;4</b>	6,2	2,8-17,3	0,001
<b>Saturación O2 &lt;90%</b>	3,9	1,2-6	0,005
<b>Tabla 6.6. Resumen de variables significativas en el análisis multivariante.</b>			

## 6.6. ANÁLISIS DE TEMPERATURAS.

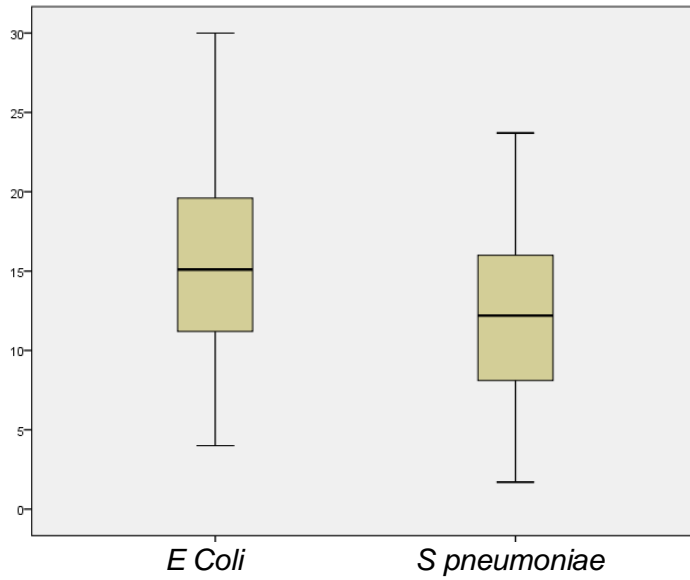
Se tuvo en cuenta los datos proporcionados por la Agencia Española de Meteorología<sup>50</sup> en la estación ubicada en Valdespartera durante el periodo de estudio. En el anexo 1 se muestra una tabla con todas las temperaturas del periodo evaluado. Se representan como temperaturas máximas y mínimas correspondientes a cada día de la semana y mes en curso.

<b>Tabla 6.7 Media de las temperaturas.</b>	media	Ds
Enero 2018	8,7	5,6
Enero 2017	6,3	5,7
Febrero 2018	6,4	5,5
Febrero 2017	9,2	5,3
Marzo 2018	9,5	5,4
Marzo 2017	11,1	6,8
Abril 2018	12,4	6,6
Abril 2017	14,1	7,4
Mayo 2018	17	6,9
Mayo 2017	18,5	8
Junio 2018	21,2	6,8
Junio 2017	22,4	8,4
Julio 2018	25,1	7,2

<b>Continúa Tabla 6.7. Media de las temperaturas.</b>		
Julio 2017	22,2	7,5
Agosto 2018	25,4	7,4
Agosto 2017	22,9	7,6
Septiembre 2018	21,5	6,4
Septiembre 2017	18,9	6,4
Octubre 2018	14,8	6,6
Octubre 2018	18,1	6,6
Noviembre 2018	11,9	4,8
Noviembre 2017	11,6	6,2
Diciembre 2018	6,8	5,2
Diciembre 2017	6,1	5,5

Se realizó análisis estadístico de las temperaturas medias de aislamiento de entre los diversos gérmenes. No se encontró ningún patrón diferencial entre los diversos aislados, exceptuando dos de ellos. *E. Coli* y *S pneumoniae* fueron los dos únicos que mostraron diferencias entre las temperaturas medias de aislamientos. El primero de ellos más frecuente en temperaturas más cálidas y el segundo más frecuente en temperaturas más frías.

La media  $\pm$  Ds de grados de temperatura de los aislamientos de *Escherichia Coli* fue  $17,2 \pm 7,2$  grados y la media de temperatura de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*  $12,4 \pm 5,9$  grados. ( $p=0,0006$ ).



**Gráfico 6.28. Media de las temperaturas de aislamiento de los gérmenes *E. coli* y *S. pneumoniae* ( $p=0,0006$ ).**



## 7. DISCUSIÓN.





## 7. DISCUSIÓN.

### 7.1. INCIDENCIA DE BAC.

Si comparamos con estudios previos realizados en SU, aunque sin objetivo estacional como el nuestro, resulta llamativo la tasa de incidencia de BAC en nuestro caso 4,9 por 1000 urgencias. La incidencia de la bacteriemia es variable dependiendo fundamentalmente de del ámbito de realización de los estudios y de la población analizada. Por todo ello, es difícil hacer comparaciones con los datos de otras series.

En Estados Unidos la incidencia se estima en 2,4 episodios por 1000 pacientes atendidos en urgencias<sup>51</sup>.

En España, el estudio de Cisneros et al<sup>14</sup>, en el hospital Virgen del Rocío, 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<sup>16</sup>.

Podemos comparar los datos con los descritos en otras tesis doctorales de esta Facultad. En concreto, en el trabajo de la Dra Lain<sup>52</sup> realizado en Urgencias del Hospital Miguel Servet y disponible en el Repositorio de documentos "Zaguan" de la Universidad de Zaragoza. En este caso su tasa de incidencia es del 3,1 por cada 1000 atenciones, lo que se aproxima aún más a nuestros resultados.

Aunque existen diferencias muy marcadas entre el Hospital Royo Villanova y los otros dos Hospitales españoles, entre ellas, que no es un tercer nivel, este incremento puede explicarse por los cambios epidemiológicos de los últimos años<sup>1</sup>, con un progresivo

aumento en la atención de los procesos infecciosos en los SU. Otro factor que explicaría la mayor incidencia es la mayor tasa de solicitud de hemocultivos 40,6 por cada 1000 atenciones, frente a 5,2, de Cisneros et al<sup>14</sup> lo que implicaría la mayor captación de casos. En el caso de Lain no disponemos de datos de tasa de solicitud.

En cualquiera de los casos, la mayor incidencia en la bibliografía consultada está descrita en nuestro centro, lo que refleja las peculiaridades del Case mix del Hospital Royo Villanova.

### 7.2. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA.

Nuestra rentabilidad diagnóstica es del 12,2%, siendo un resultado óptimo comparativamente con otros estudios donde la rentabilidad no superó el 1-7%<sup>53,54</sup> o con el estudio del propio Cisneros et al<sup>14</sup>, que si bien es del 20%, presenta una tasa de solicitud de hemocultivos ocho veces menor para similar población.

Sin embargo, por el contrario, la tasa de contaminación, a pesar de las campañas llevadas a cabo, resulta subóptima, siendo del 4,1% no debería exceder el 3%<sup>55</sup>.

Si analizamos más detenidamente la bibliografía existente, como hemos mencionado en el apartado anterior, estudios en centros muy dispares, por ejemplo, la rentabilidad en pacientes hospitalizados es mucho más reducida con tan solo un 4-8%<sup>56,57</sup> de verdaderos positivos. En estudios en Urgencias se llega a alcanzar el 10%<sup>58</sup> y excepcionalmente el 20% en el estudio de Cisneros et al<sup>14</sup>. Tudela et al<sup>59</sup> alcanza una rentabilidad 12,8% idéntica a la nuestra. Lindving<sup>53</sup> et al realizado en Dinamarca con BAC únicamente procedente del SU alcanza una rentabilidad del 7,6%. En este estudio más del 50% de las atenciones presentaban extracción de hemocultivos y las atenciones durante el periodo de estudio eran

aproximadamente 9.000 anuales para un área de 30.000 personas, lo que traduce unas características muy diferentes a las condiciones de la Sanidad española. Rodríguez et al, referido a población pediátrica únicamente alcanza 1%.

Esta baja rentabilidad de los hemocultivos, de forma general, se puede justificar tanto por una sobreestimación de la probabilidad de bacteriemia, como por la extracción de hemocultivos en situaciones clínicas con un bajo índice de sospecha, dada la importancia clínica, terapéutica y pronóstica que conllevaría un resultado positivo<sup>37</sup>.

Otras posibles razones que justifican la baja rentabilidad, es la forma de presentación clínica. El cuerpo humano responde ante una infección de forma dispar, y en el caso de las BAC difícil de diferenciar de un proceso infeccioso genérico. A veces se puede manifestar como una fiebre sin foco, como un síndrome confusional en el anciano, o con una respuesta desmesurada provocando un cuadro séptico o de shock. Por todo esto, con la finalidad de establecer un diagnóstico de certeza se convierte en algo rutinario la extracción sin que se respeten las herramientas que hay descritas que predicen bacteriemia hemocultivos, sin que finalmente ayuden a este diagnóstico (tabla 7.6)<sup>58</sup>. En cualquier caso otras causas plausibles son la extracción común al canalizar una vía periférica en el momento inicial así como una mala técnica de extracción o procesamiento.

El bajo rendimiento de los hemocultivos conlleva un alto coste económico, consume tiempo del personal de urgencias y supone un riesgo de exposición a material biológico. Por otra parte, se somete al paciente a punciones venosas innecesarias y no exentas de riesgo o complicaciones.

**Tabla 7.1. Factores pronósticos de bacteriemia en SU (Shapiro<sup>58</sup>)\*.**

<p><b>Criterios mayores:</b></p> <p>Temperatura &gt;39,4 1C (3 puntos)</p> <p>Sospecha clínica de endocarditis (3 puntos)</p> <p>Portador de catéter vascular (2 puntos)</p> <p><b>Criterios menores:</b></p> <p>Temperatura 38,3–39,3 1C (1 punto)</p> <p>Edad &gt;65 años (1 punto)</p> <p>Tiritona (1 punto)</p> <p>Vómitos (1 punto)</p> <p>Hipotensión (sistólica &lt;90 mmHg) (1 punto)</p> <p>Neutrofilia &gt;80% (1 punto)</p> <p>Leucocitosis &gt;18.000/mm<sup>3</sup> (1 punto)</p> <p>Porcentaje de cayados &gt;5% (1 punto)</p> <p>Trombopenia &lt;150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (1 punto)</p> <p>Creatinina &gt;2 mg/dl (1 punto)</p>
<p>Riesgo Alto: &gt;5 puntos (hemocultivos positivos 15–25%)</p> <p>Moderado: 2–5 puntos (hemocultivos positivos 7–9%)</p> <p>Bajo: 0–1 punto (hemocultivos positivos 1%)</p>
<p><b>*Según esta pauta de decisión estaría indicado la obtención de hemocultivos si se cumple un criterio mayor o al menos 2 menores.</b></p>

Adicionalmente, los falsos positivos, los contaminantes, pueden confundir al médico y prolongar tratamientos antibióticos innecesarios, aumentar estancia hospitalaria, consumo inadecuado de recursos y iatrogenia. Se estima en 8700 dólares por paciente cada falso positivo<sup>60</sup>.

Por lo anterior existe un debate abierto en relación a la utilidad real que presentan los hemocultivos. En el caso por ejemplo de las neumonías, la presencia de BAC no condiciona una modificación del tratamiento, ya que en su mayoría los gérmenes son sensibles y la duración actual del tratamiento se proponen pautas cortas si la evolución clínica es favorable<sup>61</sup>. En otros estudios realizados, los hemocultivos únicamente modificaron el manejo clínico en pacientes atendidos en un SU en el 0,2-1,6% de los casos<sup>62,63</sup>. En nuestro estudio, los datos en los que el tratamiento inicial era inadecuado y los hemocultivos ayudaron a modificarlo fue en el 5,9% de los pacientes. Aunque más adelante nos referiremos a ello. Podemos adelantar que la tasa de resistencias de nuestro centro es de las más altas y por tanto, donde los gérmenes en un número no desdeñable de ocasiones desarrollan mecanismos de resistencia, la obtención de hemocultivos es fundamental.

Desarrollar herramientas predictoras de BAC y que faciliten a modo de escala pre-test el riesgo de BAC, son de enorme utilidad en cuanto a que reducen la extracción innecesaria y aumentan el rendimiento diagnóstico. Actualmente Sociedad Española de Urgencias (SEMES), liderado por el Dr Agustín Julian Jiménez va a iniciar un estudio en 50 centros con la finalidad de elaborar un modelo predictivo adecuado. Hasta entonces, las variables que se han definido como predictoras independientes de BAC son la fiebre  $>38,3^{\circ}\text{C}$ <sup>56,58</sup>, la presencia de catéteres, frecuencia cardiaca  $>120$  pm

y el foco urinario. Sin embargo ni la fiebre ni el resto de variables mencionadas son suficientes para discernir con exactitud un episodio de BAC frente a uno que no. Cabe fijarse en que la media de temperatura de nuestro estudio es de 37,8 y la frecuencia cardiaca de 102. Valores elevados, pero que no permiten convertirse en excluyentes a la hora de predecir los casos que no son BAC. En el estudio de Shapiro et al<sup>58</sup> se consiguió reducir con el modelo predictivo hasta en un 26% la tasa de solicitud.

Cabe reflexionar cómo mejorar la rentabilidad de los hemocultivos. La primera forma, la hemos comentado ya, estableciendo una guía de extracción pretest adecuada basada en un modelo predictivo, por ejemplo Shapiro<sup>58</sup>. La segunda, sería mediante correcta asepsia. En nuestro centro, como hemos descrito previamente, existe un protocolo adecuado de extracción en condiciones de asepsia que es seguido por enfermería de forma general. Es importante hacer hincapié en varios aspectos del mismo. Es importante después de palpar la vena aplicar el antiséptico, ya sea tintura de yodo o clorhexidina durante 30 seg o povidona yodada durante 1 minuto. Y es importante tanto no toser ni hablar, como respetar los tiempos en los que debe de actuar el antiséptico. No debe ponerse algodón u otro material no estéril sobre la aguja en el momento de extracción de la vena. También se han de limpiar los tapones en los frascos de inoculación con antiséptico respetando el tiempo de secado. Tampoco se debe de cambiar la aguja para inocular en los distintos frascos.

Con esta técnica correcta la tasa de contaminación no debería superar el 3%, sin embargo en la mayoría de estudios en SU la tasa es entre el 4 y el 7%<sup>58,59,64</sup>. Nuestro estudio obtiene el 4%, datos comparativos similares.

Otro factor que influye en la rentabilidad es el número de extracciones. Como se ha explicado en material y métodos, cada extracción implica un hemocultivo con independencia del número de botellas sobre el que se inocule. Dicho esto, el número de extracciones necesario es de dos a tres. Lo habitual es que se realicen dos, y únicamente está justificado tres o incluso cuatro, en aquellos casos de bacteriemias continuas. Con un número de dos a tres se consigue detectar el 95% de las BAC<sup>65</sup>. En este trabajo se consigue un 99,6% de tasa óptima de extracción con dos hemocultivos por solicitud. Únicamente en 16 solicitudes sólo se realizó una extracción, a decisión del facultativo que lo atendió, en valoración global y considerando el balance riesgo/beneficio en las condiciones clínicas individuales. No se ha identificado más que en dos ocasiones la realización de dos extracciones adicionales en el mismo episodio, siendo todas ellas positivas, indicando BAC continuada. Para el análisis de rentabilidad fueron excluidas ya que al ser extraídas en el mismo episodio aumentaría la incidencia del germen de forma irreal.

También influye en la rentabilidad el volumen inoculado. Aunque esta variable no fue controlada en este trabajo, es sabido en diversas publicaciones que aumentar el volumen de inóculo en cada frasco de hemocultivo implica aproximadamente un 3-5% de aumento de rentabilidad por cada mililitro<sup>66-68</sup>. De la misma manera, también implica un aumento en las contaminaciones de forma significativa, por ejemplo en el estudio de Ruiz-Giardin et al<sup>70</sup>, por 5ml más de inóculo se incrementan las contaminaciones en un 17%. En nuestro centro el protocolo indica la extracción de un volumen máximo de 20 ml para inocular entre 5 y 10 ml por botella, siendo 10

ml el volumen mínimo de extracción. Esto es lo más ampliamente estandarizado.

El momento de la extracción también es otro factor determinante de rentabilidad<sup>37</sup>. El número de microorganismos en la mayoría de las BAC suele ser bajo, unas 10 UFC/ml. Determinar, cuándo es el momento ideal para realizar la extracción resulta clínicamente impredecible. El pico de mayor volumen de microorganismos precede a la sintomatología: fiebre o escalofríos, y cuando el organismo reacciona con síntomas de sepsis, puede que ya no haya microorganismos en sangre. Lo más recomendable es no demorar la extracción de muestras desde el inicio de la fiebre, y si hay presencia de tiritona es más rentable. Los antitérmicos no interfieren. No se recomienda separar los tiempos de extracción de los hemocultivos ni demorar la aplicación de antibioterapia en los casos de gravedad.

Por último clasificar adecuadamente los aislamientos como verdaderos o contaminantes también tiene repercusión en la rentabilidad. La presencia de estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *E. coli* y otras enterobacterias, *P. aeruginosa* y especies de *Candida* son habitualmente bacteriemias verdaderas. El aislamiento de *S. viridans* y *S. aureus* no es invariablemente un verdadero positivo, al ser potenciales contaminantes, pero su significación clínica si se identifica en diferentes extracciones sí es relevante.

Los estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. y algunas especies de *Clostridium* son contaminantes frecuentes. Si se aislan es preciso tener en cuenta el número total de frascos positivos por venopunción para su interpretación<sup>72</sup>. La presencia de un solo



positivo sugiere contaminación. Si son varios los positivos del contaminante habitual y especialmente si el paciente es portador de catéteres intravasculares, de dispositivos o de prótesis, estos tienen mayor significación clínica. El aislamiento del mismo patógeno en el foco de infección también ayuda en su interpretación.

Debe valorarse la posibilidad de un falso positivo cuando se aislan colonizadores habituales (aunque todos pueden llegar a ser patógenos), si se produce el crecimiento tras 72 h de incubación (excepto si ha existido terapia antibiótica o se trata de microorganismos de crecimiento retardado), o si hay discordancia con la clínica. Por lo tanto, para la correcta interpretación de un hemocultivo resulta fundamental una comunicación fluida entre clínicos y microbiólogos.

### **7.3. SEPSIS 3.**

Se ha comentado en el apartado introducción, cómo la definición clásica de sepsis de 1991 ha ido evolucionando a la actual. Tras la conferencia de consenso Sepsis 3 de 2016<sup>35</sup>, el término sepsis grave desaparece, se considera redundante y se eleva la categoría actual de sepsis a la previa de grave. Bajo este punto de partida, es normal que al variar la definición, se obtengan resultados diferentes a lo que previamente está descrito en la literatura.

En este trabajo si aplicamos escala SOFA $\geq$ 2 para el diagnóstico de sepsis, acorde a la definición de la conferencia de consenso Sepsis 3, únicamente un 37,5% de los episodios de BAC cumplen este criterio. Por lo que se traduce en que la mayor parte de las BAC son infecciones sin disfunción. Diferencia mayúscula respecto al estudio de Cisneros et al<sup>16</sup>, donde, aplicando las definiciones clásicas el 100% de los casos eran sepsis. De esto, se

deduce que dos terceras partes de los casos la sintomatología no es florida, cursan sin disfunción y por tanto existe una dificultad diagnóstica en la interpretación de los síntomas clínicos. Esto también se ve reflejado en la rentabilidad como ya se ha comentado en apartados previos.

Los casos de la definición previa de sepsis grave a la de sepsis actual serían entonces extrapolables. En el estudio de Cisneros et al<sup>16</sup> únicamente el 40% eran graves, valor más cercano al obtenido en el presente estudio 35,6%. Si aplicamos la definición de shock séptico sólo el 1,9% de los casos frente al 10% de Cisneros et al<sup>16</sup>.

En este sentido, previamente en las guías venía reflejado como utilidad inicial para determinar la extracción de hemocultivos la estratificación de los pacientes según gravedad<sup>13</sup>. De esta manera los pacientes con diagnóstico de sepsis, se clasificaban en sepsis, sepsis grave y shock séptico. Y era en estos casos, cuando con el diagnóstico clínico analítico de sepsis se determinaba la extracción de hemocultivos. A todas luces, este criterio previo, se debe desterrar por incongruente con las definiciones actuales de Sepsis 3<sup>35</sup> y los cambios acontecidos en el concepto. Está claro que un paciente con diagnóstico actual de sepsis requiere de hemocultivos, lo requería antes y lo requiere ahora, pero como se menciona previamente únicamente un tercio de las ocasiones de BAC se manifestará con disfunción y alteración en la escala SOFA atendiendo a la definición actual. Los síntomas guía y las escalas pre-test para solicitar hemocultivos deben apuntarse en síntomas descritos por Shapiro<sup>58</sup> así como en los nuevos modelos de predicción para discriminar los casos de infección subsidiarios de determinar hemocultivos.

### 7.4. MORTALIDAD.

En relación a la mortalidad a 30 días, de forma global fue un 14,3%. Estos resultados son muy similares a los estudios de otros centros. Cisneros et al<sup>16</sup>, en el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) obtiene 22%, la Dra Lain<sup>52</sup> en el Hospital Miguel Servet, 11,89%, muy similar a la nuestra. En el Hospital de Basurto, Lizarralde et al<sup>72</sup> 15,3% de mortalidad en BAC hospitalizadas.

Otros estudios en distintos países obtienen resultados comparables. En Dinamarca varios estudios, Jessen et al<sup>73</sup>, 11% de mortalidad a 30 días, Lindvig et al<sup>74</sup> un 25% en pacientes de más de 80 años y este mismo autor mortalidad global 11%<sup>53</sup>. En Taiwan dos estudios de Lee et al<sup>75</sup> 9% y en pacientes mayores de 65 años 11,8%<sup>76</sup>.

En general el rango de mortalidad se establece en los diversos estudios es entre un 10-20%<sup>77,78,79</sup>.

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. Lindvig et al<sup>53</sup> establece como factores pronósticos de mortalidad en su análisis multivariante la edad >80 años, índice Charlson, SRIS, dependencia alcohol y retrasos en 24-48 hs en la obtención de hemocultivos (tabla 7,2).

En la mayoría de estudios, tanto la edad como la comorbilidad del paciente influyen en el pronóstico de la bacteriemia. También coinciden con el presente trabajo en cuanto a los diferentes factores predictores de mortalidad. La edad en nuestro trabajo >80 años implica 2,9 veces más de riesgo de mortalidad en el análisis

	Lidvig et al <sup>53</sup>	Arribas et al
<b>&gt;80 años</b>	HR 4.6 (95% CI 3.6-6.0)	HR 2,9 (95% CI 1,7-4,8)*
<b>SOFA ≥2</b>	3.6 (2.9-4.5)	HR 1,3 (1,02-1,8)
<b>Charlson</b>	HR 1.7 (1.3-2.0)^	HR 4,1(1,7-19)^^
<b>Dependencia alcohol</b>	HR 1.7 (1.3-2.3)	No testado
<b>Retraso 24-48 hs extracción</b>	HR 1.7 (1.3-2.2)	No testado
<b>SRIS</b>	HR 1.5 (1.2-1.7)	NS
<b>Barthel</b>	No testado	HR 3,3 (1,3-5,2)
<b>Ingreso en UCI</b>	No testado	HR 6,4(1,01-24)
<b>Tabla 7.2. Comparativa de factores pronóstico de mortalidad significativos en análisis multivariante.*Análisis univariante. ^Charlson&gt;2. ^^Charlson&gt;4. NS: no significativo.</b>		

univariante. En el caso de Lindvig et al<sup>74</sup> en pacientes ancianos por encima de los 80 años, la mortalidad se sitúa en cifras del 25%, 4,6 veces más de riesgo. La mortalidad en las bacteriemias de los pacientes ancianos suele ser mayor<sup>80</sup>.

La expresividad clínica más grave al diagnóstico del episodio de bacteriemia se ha relacionado como factor predictor de mortalidad por BAC en numerosos trabajos<sup>81,82</sup>. Aunque todos ellos con una orientación de sepsis y en pacientes hospitalizados. En esta tesis se

ha analizado el ingreso en UCI como factor pronóstico, siendo 6 veces más de riesgo de muerte.

El foco respiratorio sólo se mostró con superior mortalidad en el análisis univariante, no en el multivariante, lo que se traduce en que en nuestros resultados puede ser un factor de confusión. En pacientes exclusivamente de UCI mostró mayor mortalidad que el resto de focos<sup>83</sup>. Sin embargo la Dra Lain<sup>52</sup> obtiene resultados similares al presente trabajo. En el análisis univariante 7,5 veces más de riesgo en el foco respiratorio pero no significativo en el modelo del análisis multivariante.

En cambio el foco urinario fue el que obtuvo menor mortalidad 4,5% de los casos. Y el abdominal no se detectaron diferencias significativas como factor pronóstico de mortalidad.

En relación con el análisis microbiológico de los microorganismos que se han relacionado con un pronóstico desfavorable fue el aislamiento por cualquier aureus y con mayor riesgo para SARM exclusivamente, 2,1 veces más de riesgo y 3,8 veces respectivamente. Si bien en el modelo propuesto de análisis multivariante no es significativo. Hay diversos estudios que relacionan la colonización por SARM “per se” como factor de riesgo de mortalidad, sobre todo asociada a comorbilidad y fragilidad<sup>84,85</sup>. En cualquier caso, la bacteriemia por SARM comporta una elevada mortalidad, muy superior a la producida por SARM, se aproxima según las distintas series al 20%-50% de los episodios<sup>85</sup>. En este trabajo, la mortalidad en los episodios por SARM fue de 40,9%, acorde a la descrita en la literatura. Si bien, no alcanza poder estadístico para ser un factor de riesgo independiente en el modelo multivariante. Para abundar un poco más en cuáles son las causas de esta elevada mortalidad se han realizado algunos estudios.

Parece motivada principalmente por: 1) factores intrínsecos propios microorganismo, 2) capacidad de *S.aureus* en ocasionar siembras hematógenas en cualquier localización del cuerpo, con persistencia de la bacteriemia y 3) inferior actividad frente a *S.aureus* de los glicopéptidos, “Gold Standard” del tratamiento de la bacteriemia por SARM, en comparación a la actividad observada de los  $\beta$ talactámicos frente a SASM<sup>87,88</sup>. En relación a los factores relacionados con el propio microorganismo, se han sugerido diversos aspectos importantes: variaciones en la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a la vancomicina incluso dentro del rango de la sensibilidad, -CMIs superiores a 1  $\mu\text{g/mL}$ -, se asocian a un peor pronóstico clínico; la presencia de subpoblaciones que muestran heteroresistencia o la presencia de un determinado gen accesorio regulador (agr tipo II), que regula la expresión de factores de virulencia y producción de biofilms, se han asociado también con una mayor mortalidad en pacientes tratados con vancomicina<sup>89-92</sup>.

El segundo aspecto relevante que comporta una mayor mortalidad es la elevada frecuencia de bacteriemia persistente que se observa en SARM, cuando se compara a otros microorganismos. La definición de bacteriemia persistente comprende la detección de hemocultivos positivos más allá de las 72h del episodio inicial, a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado. Parece que es la propia resistencia a la metilina por parte de *S.aureus* un factor de riesgo independiente para presentar bacteriemia persistente<sup>93,94</sup>. Este dato refuerza el concepto que, características intrínsecas del microorganismo, como la resistencia a la metilina, desempeñan también además de otros factores relacionados con el huésped, un papel muy relevante en la patogenia de la bacteriemia persistente.

Se han establecido otros factores de riesgo relacionados con la colonización hematógena, además de la propia resistencia a la meticilina, como la duración de los síntomas, la hemodiálisis, la presencia de un catéter vascular que no puede ser retirado, y los portadores de otros dispositivos o cuerpos extraños<sup>93</sup>. Estos factores son iguales a los descritos para la bacteriemia persistente<sup>94</sup>, resultados que refuerzan el contexto clínico similar de ambas entidades. La práctica de hemocultivos a las 72h. del episodio inicial ha de ser una rutina en el manejo clínico y terapéutico de la bacteriemia por SARM<sup>95</sup>.

También se ha descrito una menor sensibilidad de SARM in vitro relacionado con el uso previo de Vancomicina. Se ha considerado durante muchos años el uso de este ATB como elección para tratamiento de SARM, sin embargo, es un tratamiento subóptimo para SARM comparativamente con otros B lactámicos<sup>88</sup>.

En resumen, se requeriría de un estudio adicional para determinar con exactitud cuáles son los factores asociados a peor pronóstico en el caso de BAC por SARM, ya que existen variables no controladas en este estudio. Entre ellas, la posibilidad de BAC persistente a las 72 horas, la presencia de dispositivos extraños como prótesis articulares, la sensibilidad específica a vancomicina (CMI), foco no removible, el uso previo de vancomicina o el tiempo hasta la retirada de material protésico (o imposibilidad) entre otros factores. Se puede concluir que hay un aumento de mortalidad por SARM sin que con el diseño actual podamos afirmar cuales son los factores específicos relacionados con el mismo y que puedan explicarse en un modelo multivariante como factores independientes de mortalidad.

En relación a otros patógenos, ni *Pseudomonas sp.* ni el resto consiguieron reflejar una mortalidad superior. Tampoco en el caso de agrupar los gram negativos. Sin embargo, sí existieron diferencias de mortalidad entre gram positivos y los gram negativos siendo superior en los primeros. Esto contradice varios estudios donde son los gram negativos siempre los que presentan mayor mortalidad<sup>97</sup>. Se puede explicar esta circunstancia por dos motivos. El primero es que en nuestra muestra la tasa de SARM supera a la de SASM, posteriormente haremos referencia a la elevada tasa de aislamientos por SARM, pero a todas luces de las más altas. Una elevada tasa de SARM unida a una elevada mortalidad por esta causa del 40% condiciona el incremento de muertes por gram positivos. Más características que explican estos resultados, en el análisis univariante es el foco respiratorio produce más mortalidad de forma significativa, como es de esperar tanto el *Streptococcus pneumoniae* como la mayoría de microorganismos en este foco son gram positivos. La tercera condición que implica mayor mortalidad en los gram positivos es el hecho que la inmensa mayoría de gram negativos están causados por *Escherichia coli*, foco urinario, con menor mortalidad. La cuarta condición, unida a la anterior es que la mayoría de las BACs ocultas su foco son ITUS (se comentará más adelante), y éstas presentan una mortalidad de 0%. Por todo lo anterior, podemos describir que de forma general la mayor mortalidad en este trabajo proviene de focos respiratorios, el perfil de infección son gram positivos y en los casos en los que se presenta SARM la mortalidad es del 40% (con cualquier foco). Los pacientes con mejor pronóstico de supervivencia, son los más numerosos en nuestra muestra, son ITUS causadas por *Escherichia coli* de forma general (>40% de los casos). En los casos en los que se asocia



comorbilidad o disfunción el pronóstico se empeora de forma independiente.

Otro factor relacionado con el pronóstico adverso descrito en la bibliografía ha sido la inadecuación del tratamiento empírico<sup>98,99</sup>. Sanz et al<sup>100</sup> no consigue demostrar estos términos, sus resultados son una mortalidad con tratamiento inapropiado del 18% y adecuado del 24%. Este trabajo obtiene resultados acordes con Sanz et al<sup>100</sup>, no se consigue demostrar que haya aumento de mortalidad por tratamiento empírico inicial no óptimo. Esta contradicción puede explicarse porque las consecuencias en mortalidad del tratamiento empírico inadecuado son referenciadas al paciente crítico, al paciente con shock séptico<sup>101</sup>. En este trabajo el porcentaje de paciente con shock séptico fue escaso (1,9%) por lo que de forma global es posible no haber alcanzado el tamaño muestral mínimo para determinar que el tratamiento inapropiado determinaba mayor mortalidad en el crítico. Está claro que una pauta inadecuada determinará mayor tiempo hospitalario y también puede que peor evolución<sup>102</sup>.

### **7.5. BAC OCULTAS.**

El primer debate surge con la denominación de oculta. Algunos autores prefieren definirlo como bacteriemia en pacientes dados de alta desde urgencias (BPAU)<sup>103</sup>. Esta diferenciación se basa en que en el paciente adulto sí se sospecha un foco infeccioso y en el pediátrico no, de ahí que defiendan que el término oculto sea más impreciso y referido a la edad pediátrica. Sin embargo, en la terminología inglesa se refieren a BAC oculta, por lo que hemos decidido mantener este término como el más ampliamente extendido.

Existieron un 7% de BAC ocultas, que recibieron alta directa, representando en ocasiones la dificultad diagnóstica de identificar infecciones que presentan BAC. En el estudio de Lindvig et al<sup>74</sup> un 34% de los pacientes tenían temperatura normal a su llegada al SU. En este trabajo un 20% de los casos. Un 28% no presentaban SRIS, en nuestro caso solo un 10%.

Epstein et al<sup>104</sup>, realiza una investigación exclusivamente de BAC ocultas en un SU de Israel. Su tasa de BAC oculta en pacientes adultos fue del 6,1% similar a la de la presente tesis. Determina que los casos son mucho más frecuentes que en niños, entorno al 5%, y que el principal gérmen que pasa inadvertido es *Streptococcus pneumoniae*, constituyendo el 50% de los casos. En nuestro trabajo los resultados son distintos en cuanto a aislamientos ya que en no se incluyen niños y Epstein sí. El principal microorganismo con alta a domicilio es *Escherichia coli* con el 42% de los casos, seguido de *Streptococcus sp.* con el 21%. Únicamente por *Streptococcus pneumoniae* un 5%. El foco urinario supuso el 60% de las BAC ocultas.

En otro estudio de Del Arco et al<sup>105</sup>, realizado en España tiene resultados muy similares a los nuestros. El perfil de BAC oculta es: infecciones urinarias y con gérmen más frecuentemente implicado *E. coli*. Obtiene un 3% de BAC oculta y un 35% de los casos por *E. coli*.

En este sentido, la procalcitonina, se promete como una herramienta discriminatoria para la toma de decisiones y la necesidad de ingreso hospitalario, sin que estos términos hayan sido objeto del presente estudio<sup>106</sup>.

En cuanto a la mortalidad, las BAC ocultas en nuestro estudio no hubo ningún caso de exitus a 30 días. En el estudio de Del Arco et

al<sup>105</sup> la mortalidad también fue muy baja 1,2%. Estos resultados indican que en su mayoría son infecciones urinarias sin repercusiones clínico analíticas importantes y sin gravedad. De ahí el pronóstico favorable y la baja mortalidad en los diferentes estudios.

### **7.6. FRECUENCIAS DE DISTINTOS GÉRMENES EN LOS AISLAMIENTOS.**

La gran mayoría de las bacteriemias fueron monomicrobianas (91,7%), predominaron bacilos Gram negativos (58,9%) y hubo dos casos de funguemia por *candida albicans*. Son datos superponibles a Lain et al<sup>52</sup>, en su caso 92% polimicrobianos y 60% de Gram negativos.

Los aislamientos más frecuentes fueron por orden *E. coli* (44,4%), *Klebsiella spp.* (8,9%) seguido del *Streptococcus pneumoniae* (7,9%) y *Staphylococcus aureus* (6,7%). El número de casos de SARM fue más incidentes respecto a los que presentaron sensibilidad a penicilina (3,7% vs 3%) y los aislamientos BLEE en total fueron 8,1%. Únicamente se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* en el 1,1% de los asilamientos.

**(Tabla 7.3).**

## 7. Discusión

Autor et al	Arribas	Lain <sup>52</sup>	Cisneros <sup>16</sup>	Kao <sup>107</sup>	Lee <sup>108</sup>
País	España	España	España	Taiwan	Taiwan
Año	2017-18	2014-15	2001-02	2004	2007
Nivel Hospital	2º	3 <sup>er</sup>	3 <sup>er</sup>	3 <sup>er</sup>	3 <sup>er</sup>
<b>% de aislamientos globales, (puesto respecto al total)</b>					
<i>E. Coli</i> *	44,4 (1º)	51,9 (1º)	29,1 (1º)	30,8 (1º)	36,7 (1º)
<i>Klebsiella spp.</i> *	8,9 (2º)	8,1 (3º)	6,1 (4º)	16,5 (2º)	16 (2º)
<i>S. Pneumoniae</i>	7,9 (3º)	2,9 (4º)	5,1 (5º)	1,7 (9º)	ND
<i>S. aureus</i>	6,7 (4º)	8,9 (2º)	8,2 (3º)	14,1 (3º)	ND
SARM	3,7	2	ND	6,8	ND
BLEE	8,1	3,7	ND	2,6	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,1 (11º)	3,1 (5º)	5,1 (6º)	2,4 (8º)	4 (3º)
<b>Tabla 7.3. comparativa de aislamientos en los diversos estudios. * Incluye BLEE. ND: no hay datos.</b>					

Los resultados son coincidentes con la mayoría de estudios, el *E. coli* es el microorganismo más frecuente en todos los estudios. El segundo lugar depende de los resultados a nivel local ya que hay distintas variaciones, ocupando entre el 2º y 4º puesto, muy frecuente también.

Es muy llamativo el porcentaje de SARM que constiuye más de la mitad de los *S aureus*. Estos resultados son preocupantes, ya que es una proporción muy alta, mucho más elevada que la media nacional, que ya supera el 25% y es una de las más altas a su vez en la Europa (memoria European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017). Por otra parte, los aislamientos de enterobacteria BLEE en sangre se cifraron en un 8,9%, porcentaje también muy alto y que coincide con otros datos del hospital en la red EARS (memoria 2017), en la que también se encuentra entre los hospitales con más infecciones sistémicas por estas bacterias multirresistentes.

Por otra parte, *P. aeruginosa* ocupó el onceavo puesto, con un porcentaje del 1,1%, cifra menor a los otros estudios, siendo un problema en otros hospitales, en el nuestro no lo es.

*E. faecalis* y *E. faecium* representaron el 4,5% de los aislamientos, superponible a los resultados de Lain et al<sup>52</sup> con el 4,4%.

Estas pequeñas variaciones en la etiología de las bacteriemias en los distintos estudios pueden justificarse por las distintas características de los hospitales. Como se ha comentado, el HRV es un hospital sin plantas de hospitalización de Oncología, ORL, Reumatología, Dermatología, Ginecología, etc. Esta circunstancia

influye claramente en la diferencia del tipo de pacientes que acuden y pueden producir estas diferencias en la etiología.

En relación al incremento de las tasas de resistencia de los microorganismos, no ha sido objeto de estudio en este trabajo ni se han valorado posibles variables como el uso de quinolonas previas. Sin embargo, sí que se testó el uso de 3 antibióticos el último año siendo de 2,1% del total de pacientes. No hemos encontrado en la bibliografía referencias válidas para comparar, ya que no suele ser un factor de riesgo recogido con asiduidad.

¿Cuál es la estrategia para luchar contra las resistencias?. Una de ellas es el incorporar nuevos antibióticos al arsenal terapéutico. En un análisis que relaciona la comercialización de antibióticos y la aparición de resistencias<sup>109</sup> pone de manifiesto como el uso de antibióticos conlleva finalmente el desarrollo de resistencias a los mismos y cómo existe un déficit en la aparición de nuevos tratamientos. **Imagen 7.1.**

Independientemente de las razones que nos han conducido a este punto, esto implica que las opciones disponibles para tratar infecciones se están limitando y que esta dificultad, previsiblemente, va a incrementarse. Esto es lo que se ha dado en denominar “crisis antibiótica”.

Diversas instituciones sanitarias (OMS, CDC, ECDC, IDSA, ESCMID, SEIMC) a nivel mundial consideran éste uno de los principales problemas de Salud Pública y han hecho una llamada a la acción para combatir este problema. ¿QUÉ SE PUEDE HACER PARA PALIAR ESTE PROBLEMA?.

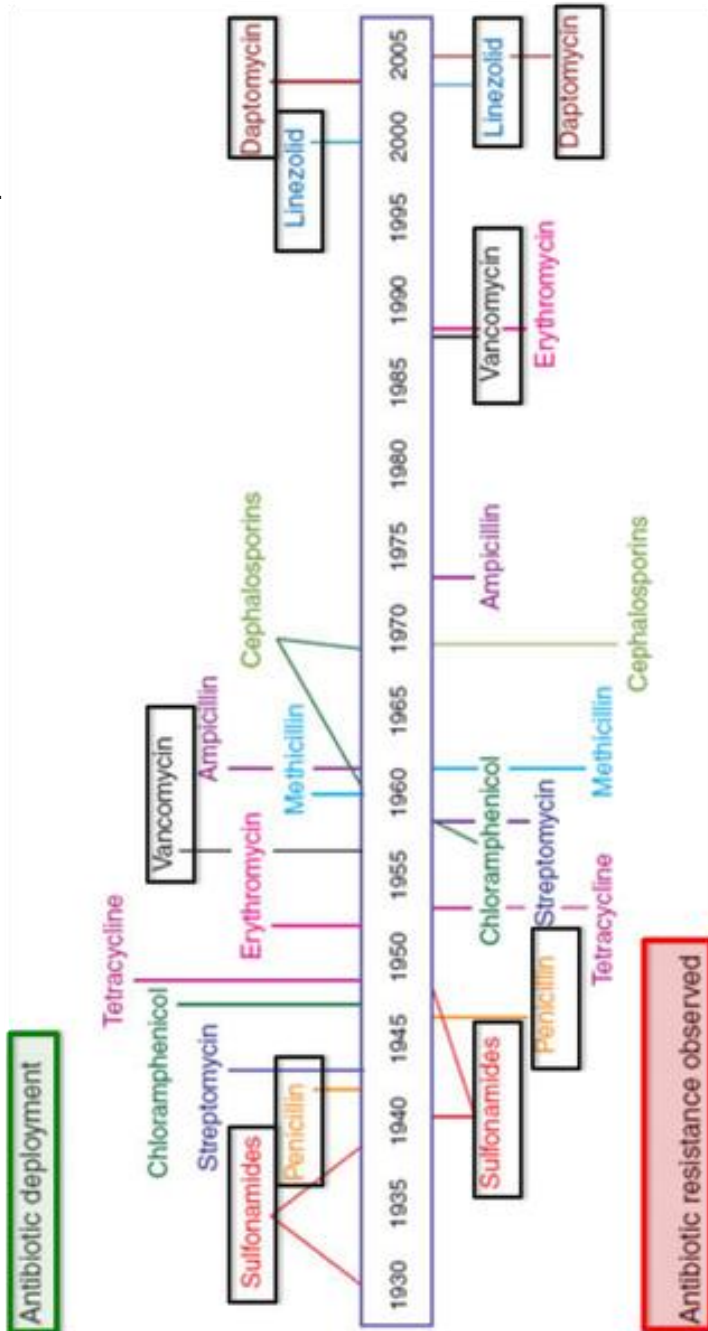


Imagen 7.1. Clatworthy AE<sup>110</sup>.

Las actuaciones para paliar este problema se pueden plantear a 3 niveles:

1. Incentivar el desarrollo de nuevos antimicrobianos
2. Minimizar la transmisión de las infecciones
3. Optimizar el uso de los antimicrobianos: siendo los PROA<sup>111</sup> (programas de optimización de uso de antibióticos) la principal herramienta para conseguirlo.

Los PROA (Programas de optimización de antibióticos) son programas hospitalarios cuyo fin es contribuir a mejorar la utilización de los antibióticos. Su filosofía es la de servir de apoyo a los clínicos en su proceso de toma de decisiones en el tratamiento antibiótico de las enfermedades infecciosas con los siguientes objetivos:

- 1) Obtener los mejores resultados clínicos en el tratamiento hospitalario de infecciones
- 2) Minimizar la frecuencia de eventos adversos relacionados con la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí la emergencia de resistencia
- 3) Fomentar la utilización eficiente de los antibióticos, como un recurso sanitario más.

### **7.7. ESTACIONALIDAD.**

La estacionalidad de una enfermedad es la tendencia a aumentar de forma sistemática su prevalencia en una determinada estación del año. Para una planificación más eficiente de los servicios hospitalarios y un mejor entendimiento de la patogénesis de una enfermedad es necesario conocer no solo variables



epidemiológicas de incidencia, morbilidad y tasa de hospitalización, sino también si se asocia a variación estacional, y en su caso, cuál es su distribución. Sin embargo, en relación a las BAC ha sido muy poco analizado en la literatura. Principalmente las investigaciones se han dirigido a la variación estacional de la morbilidad asociada a Influenza virus<sup>112</sup>. Por ejemplo, en relación a las Neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) hay acuerdo respecto a que la incidencia es mayor en los meses de invierno<sup>113</sup>.

Además de la reconocida estacionalidad de las enfermedades infecciosas, la temperatura y la humedad como variables climáticas son importantes determinantes de la supervivencia de los patógenos. Las bajas temperaturas y una disminución de la humedad en el ambiente se asocian con una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio<sup>114</sup>. Por otra parte, la mayor incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en períodos de disminución de la radiación ultravioleta puede ser explicada por efectos directos sobre la supervivencia del germen o por alteración de la función inmune en el metabolismo de 1,25- (OH)<sub>2</sub>- vitamina D<sup>115</sup>.

De esta manera, los factores meteorológicos cobran relevancia sobre la incidencia de enfermedad; por otra parte, otros trabajos realizados en regiones como Israel o Taiwán muestran resultados difíciles de extrapolar a otras áreas geográficas como la nuestra, con diferentes rangos de temperatura y humedad. En este sentido, Lin et al.<sup>116</sup> encuentran que cada grado que desciende la temperatura ambiental se asocia con un aumento en la admisión mensual de neumonías de 0,03/10.000 habitantes. Herrera et al.<sup>117</sup> comprobó la variación del microorganismo causal de NAC (*S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) en relación con la estacionalidad. Observó que la

temperatura media estacional influye significativamente en la etiología de la NAC. Las bajas temperaturas se correlacionan con una mayor incidencia de neumonía neumocócica y las altas temperaturas con las causadas por *L. pneumophila*. Sin embargo, no encontraron influencia de la humedad ambiental en la etiología de la NAC. En resumen: 1) la estación del año en la que ingresaron más NAC fue el invierno; 2) *S. pneumoniae* fue el microorganismo causal más frecuente en todas las estaciones del año a excepción del verano, en el que fue *L. pneumophila*; 3) la mayoría de los *S. pneumoniae* aislados aparecen en invierno y *L. pneumophila* en verano; 4) hay una influencia de la temperatura media estacional y el microorganismo causal, con una correlación significativa entre la menor temperatura media estacional y la etiología neumocócica de la NAC y a la inversa con la NAC por *L. pneumophila*; y 5) no se encontró relación entre las variaciones de la humedad ambiental por estaciones respecto a las diferencias etiológicas de la NAC.

En relación a la estacionalidad en nuestro centro, se pone de manifiesto que hay una media mensual estable de BAC, de 22 episodios al mes y sin variaciones significativas a lo largo del año. Durante el invierno, se produce un incremento significativo de la solicitud de hemocultivos, un descenso en la rentabilidad diagnóstica y también identificamos un aumento significativo de las contaminaciones. Esto último se puede atribuir al aumento de carga de trabajo en los SU en periodo invernal, a las características de los pacientes –en época de gripe especialmente de edad avanzada, frágiles y con importante comorbilidad, lo que conlleva implícito la dificultad en la venopunción- y también, los cambios de personal<sup>118</sup>.

De la misma forma, la distribución de gérmenes se mantiene constante durante todo el año con las siguientes excepciones:

*Escherichia coli*, siendo el microorganismo más frecuentemente implicado en las bacteriemias, con la mitad de los aislamientos de todo el año, presenta un patrón estacional marcado por una menor incidencia en los meses más fríos, especialmente durante el invierno, frente al resto<sup>119,120</sup>. De forma inversa, se produce durante el este periodo un incremento significativo de los episodios de BAC por *S. pneumoniae* (un 42% de las que se producen todo el año lo hacen durante el invierno). Estos datos coinciden con el estudio de Herrera et al<sup>116</sup> donde la mayoría de las NAC en invierno eran por *S. pneumoniae* y porque la mayoría de los casos de *S. pneumoniae* eran en invierno. En invierno se aisló con menos frecuencia *E. coli* que en la media del resto de meses (36,4 % vs 46,9%,  $p=0,03$ ) y más *S. pneumoniae* (14,5% vs 5,9%,  $p=0,001$ ).

El foco más frecuente de forma global fue el urinario (49,2%), seguido del abdominal (20,8%) y el respiratorio (20,4%). En invierno fue el urinario (38,2%) el que ocupó el primer lugar seguido muy de cerca del respiratorio (36,5%) y ya menos frecuente por el abdominal (19,5%). Hubo diferencias estadísticamente significativas respecto del resto de estaciones en los dos primeros. De esta manera, durante el invierno, el foco respiratorio se alza con el segundo lugar en prácticamente un empate con el foco urinario. El resto de meses del año sigue siendo por orden más frecuente el urinario, seguido de foco abdominal y en tercer lugar el respiratorio.

Corroboramos que las celulitis y el foco cutáneo predomina en verano en nuestra serie, de igual modo que ha sido publicado en la literatura<sup>121</sup>.

En otoño hubo menor comorbilidad, dependencia y el origen fue comunitario con la máxima frecuencia. No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad estacional, si bien otoño fue el

mes que tuvo menos tasa de exitus frente a la media del resto (10% vs 15,7,  $p < 0,13$ ).

En otro estudio Deeny et al <sup>122</sup>, analiza la evolución de las BAC por *E. coli* en Inglaterra, cuantificando la estacionalidad de la infección y el lugar de adquisición. No obtuvo resultados de estacionalidad significativos para el lugar de adquisición nosocomial, sin embargo, sí para el origen comunitario. Llegando a cuantificar un aumento absoluto de 0,06 (IC 95% 0,02-01) por encima de la media cada semana durante el verano. Y un descenso en la estación de otoño (-)0,07 (IC 95% -0,1 a -0,03). Nuestro centro obtiene resultados parejos pero no coincidentes. Si bien es verano un mes con importante incidencia, el descenso significativo de número de casos de *E. coli*, se produce en invierno en vez de otoño. Es decir, la curva de incidencia del número de casos se retrasa.

Gradel et al<sup>123</sup> analiza el lugar de adquisición y las características del paciente en la variación estacional de las BAC causada por tres patógenos (*E. coli*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*) en tres regiones de salud de Dinamarca entre el año 2000 y 2011. Utilizando la información de los Sistemas de Información de Laboratorio como en nuestro trabajo. En total, se incluyeron 16.000 casos de BAC por *E. coli.*, 6.924 por *S. aureus* y 4.884 por *S. pneumoniae*. La variación estacional fue mayor en los casos adquiridos en la comunidad y disminuyó en los asociados a cuidados sanitarios, así como no se obtuvieron datos significativos en los nosocomiales. No se objetivó variaciones estacionales para *S. pneumoniae* y tampoco para *S. aureus*. Para Comparativamente en nuestro trabajo los datos se analizaron en total sin subgrupos marcados. Únicamente el grupo adquirido en la comunidad sería suficientemente potente como para determinar inferencias

estadísticas ya que el nosocomial representa un pequeño porcentaje y aunque el asociado a cuidados sanitarios representa 1/3, tampoco es suficiente. No se han representado los datos estadísticos por este motivo.

En cualquier caso intentar comparar con otros estudios resulta muy difícil por los siguientes motivos.

Primero, el clima de España ocupa el 7º puesto de los mejores países con clima en el Internations Expat Insider Rankin. Dinamarca el número 63 e Inglaterra el número 58.

En segundo lugar, ninguno de los estudios se limita a urgencias.

En tercer lugar, la metodología empleada es muy diferente ya que en el caso de Gradel et al <sup>123</sup> utiliza un modelo sinusoidal mensual para valorarlo. También se limita solo a tres especies y nosotros a todos los aislados.

### **7.8. LIMITACIONES**

En cuanto a las limitaciones del estudio, debemos señalar que al tratarse de un trabajo retrospectivo y unicéntrico implica la posibilidad de sesgos en las conclusiones y por tanto se requieren de futuros estudios que ratifiquen los resultados obtenidos.

El diseño del estudio orientado a estacionalidad no ha permitido valorar la correcta adecuación de la solicitud de extracción de hemocultivos.

Existen variables no controladas en el estudio que han podido influir en la mortalidad.

Un aspecto importante de nuestro estudio, a diferencia de otros, es que no está limitado a un solo año; creemos que puede ser aventurado determinar la variación estacional referida solo a este único período de tiempo, puesto que los hallazgos pueden ser casuales y no debidos a un fenómeno efectivamente repetido anualmente. No obstante, debemos contemplar la posibilidad de que nuestros resultados, que muestran una clara distribución etiológica estacional, pudieran ser el reflejo de una epidemia que dure varios años, con brotes estacionales durante ciertas épocas anuales a lo largo de cada uno de los años de la hipotética epidemia.

### **7.9. COMENTARIOS RESPECTO A LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.**

El criterio de inclusión fundamental fueron pacientes de más de 18 años que acudieron al servicio de Urgencias. Se decidió introducir este criterio por las siguientes causas:

- A partir de los 18 años se igualan los valores fisiológicos de las constantes vitales con los del adulto. Hasta esa edad existe una variabilidad de signos vitales y de laboratorio en función de la edad.
- Los pacientes a partir de 15 años son ubicados en la zona de atención general mientras que los menores de esa edad son atendidos por pediatría. Al no existir planta de pediatría en el hospital, los pacientes <15 años que precisan ingreso son trasladados al centro de referencia, lo que dificultaría su seguimiento ulterior.
- La ruta de acceso de los pacientes de menos de 15 años no sigue la ruta de triaje por lo que imposibilita la inclusión en el estudio al existir diferencias con los pacientes que sí son sometidos a triaje.

Habitualmente son triados por un pediatra de forma directa donde se valoran aspectos como irritabilidad, variabilidad térmica, etc sin tener un programa específico para el triaje.

### **7.10. CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.**

La obtención de la muestra histórica de 2017-2018 se realizó de forma retrospectiva.

El diseño de la base de datos se realizó con especial atención para el procesamiento correcto de los datos obtenidos con los programas estadísticos. El análisis estadístico se llevó a cabo por un estadístico independiente. Se verificó posibles errores de transcripción de la base de datos creada a tal efecto. Se determinaron las variables cuantitativas y cualitativas y se codificaron correctamente para el adecuado análisis posterior.

### **7.11. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMAS Y POSIBLES SOLUCIONES FUTURAS.**

Las recomendaciones en cuanto a la extracción de hemocultivos, la obtención de muestras y el tratamiento antibiótico de las guías se basan en la evidencia clínica obtenida en estudios diseñados específicamente. Pero está perfectamente demostrado que el cumplimiento de una buena guía de práctica clínica en la inmensa mayoría de los casos se asocia con una mejor evolución hospitalaria.

Pero al aplicar las guías de buena práctica clínica en el medio sanitario, si éste no está concienciado, adaptado y entrenado en el

manejo de la guía, hace que no todos los pacientes reciban el tratamiento recomendado, perdiéndose así la oportunidad de proporcionar un beneficio.

Las causas de la falta de aplicación de las guías de práctica clínica en nuestro medio son múltiples.

Habitualmente son poco conocidas por el personal sanitario o son reconocidas lo que implica que en muchas ocasiones sus recomendaciones no son aceptadas ni aplicadas en su totalidad.

Las barreras en cuanto aplicabilidad de las guías pueden darse por muchas razones, entre las que podemos mencionar:

Las dificultades para su aplicación en el ámbito local por la elevada presión asistencial y la sobrecargada de trabajo.

La pérdida de credibilidad al no estar de acuerdo con recomendaciones concretas, aceptadas en base a la experiencia personal transmitida colega a colega

Síndrome de “burning out”, porque en muchas ocasiones trabajar bien implica trabajar más, y este aspecto en ocasiones no es aceptado por algunos profesionales porque a pesar de su buen hacer personal la mayoría de las veces no se obtiene una recompensa factible, recibiendo sólo la satisfacción personal del trabajo bien hecho.

Barreras de comunicación entre médico y enfermera.

Escasez de medios técnicos.

Nuestro deber, es contribuir a la mejora de la calidad y seguridad de vida del paciente, y si ello implica, estar al día, utilizar los últimos avances, y en definitiva, un esfuerzo adicional, no cabe duda de que debemos hacerlo.



Algunas medidas que pueden ayudar a mejorar la práctica clínica:

Elaboración de protocolos de resumen para médicos y enfermería.

Realizar reuniones de formación y difusión.

Establecer controles de calidad para las medidas aplicadas.

Elaborar carteles de difusión de protocolo de extracción de muestras.

Establecer criterios de riesgo de bacteriemia en función de las normas de Shapiro.

Es necesario también mantener una actividad educativa continuada del personal sanitario, tanto de médicos como enfermeras a los que hay que formar periódicamente, y recordar y actualizar el protocolo de actuación para que su aplicación sea continuada. Este es sin duda uno de los elementos más efectivo y de menor coste para mantener vigente la aplicación de cualquier programa educacional y para incrementar el grado de cumplimiento de las medidas incluidas en los programas<sup>124</sup>.

Pronovost señaló que la mayor oportunidad de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes en los próximos 25 años no va a venir probablemente del descubrimiento de nuevas terapias, sino del uso más efectivo de las ya existentes<sup>125</sup>.

Rivers afirma que *"algunos buscan excusas académicas para no cambiar nada y mantener el status quo, en vez de cambiar sus prácticas para mejorar los resultados"...* *"demasiado a menudo, los escrúpulos científicos y la espera del ensayo clínico perfecto suponen una excusa conveniente para quedarse de brazos cruzados. En vez*

*de tener esa actitud, pongamos manos a la obra con las herramientas de que disponemos hoy”<sup>126</sup>.*

En nuestro medio, disponer de estos resultados es relevante, ya que los pocos estudios que han investigado la relación entre parámetros climáticos estacionales, son de otras áreas geográficas, y por lo tanto, difíciles de extrapolar a la nuestra, con diferentes rangos de temperatura y humedad. Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de comprender distintas dinámicas estacionales que originan variaciones en la incidencia, a fin de diseñar e implementar medidas de control efectivas.



## 8.CONCLUSIONES.



## 8. CONCLUSIONES.

**Primera.** Durante el invierno, se produjo un incremento significativo de la solicitud de hemocultivos, un descenso en la rentabilidad diagnóstica y también identificamos un aumento significativo de las contaminaciones.

**Segunda.** La distribución de microorganismos se mantuvo constante durante todo el año con las siguientes excepciones: *E. coli*, presentó una menor incidencia en invierno. De forma inversa, se produjo un incremento significativo de los episodios de BAC por *S. pneumoniae*.

**Tercera.** La temperatura media de aislamiento de *E. coli* fue 4,8°C superior a la de *S. pneumoniae* de forma significativa.

**Cuarta.** Durante el invierno, el foco respiratorio se alzó con el segundo lugar en prácticamente un empate con el foco urinario. El resto de estaciones del año siguió siendo por orden más frecuente el urinario, seguido del foco abdominal y del respiratorio.

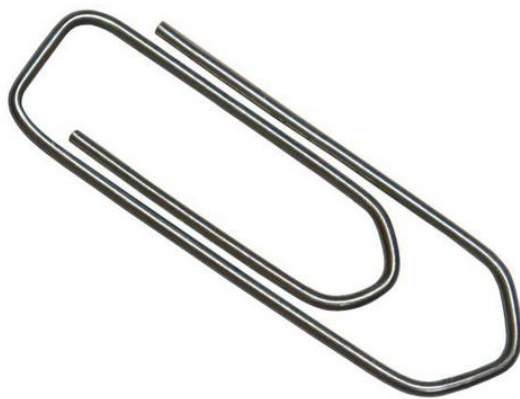
**Quinta.** El foco cutáneo predominó en verano de forma significativa respecto al resto de estaciones.

**Sexta.** La rentabilidad diagnóstica fue del 12,2% y la de contaminación fue del 4,1%.

**Séptima.** La mortalidad a 30 días, fue un 13,9%, sin variaciones significativas a lo largo del año.

**Octava.** Durante el otoño existió una menor incidencia de mortalidad, condicionada por un perfil de infección con menor dependencia y comorbilidad (significativas), pero sin que finalmente

determinara diferencias significativas en la mortalidad respecto al resto de meses.

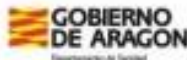


## 9.ANEXOS.





# ANEXO 1. DICTAMEN COMITÉ ÉTICA DE ARAGÓN.



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. P118/280

5 de junio de 2019

Dña. María González Hirjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/06/2019, Acta Nº 11/2019 ha evaluado la **modificación relevante** referida al estudio:

**Título: Mortalidad a 30 días por bacteriemia de los pacientes atendidos en urgencias**

**Investigadora Principal: Belén Arribas Entrala, H. Rojo Villanova**

**2º.** Dicha modificación propone las versiones:

**Versión protocolo: 17/05/2019**

**3º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**4º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HIRJOS MARIA  
DNI 03857456B  
Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HIRJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2019.06.10  
12:17:32 +0200  
María González Hirjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## ANEXO 2. TABLA DE TEMPERATURAS.

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/01/2018	15,6	3	01/01/2017	3,1	0,9
02/01/2018	14,9	6,4	02/01/2017	2,3	-0,3
03/01/2018	19,4	6,1	03/01/2017	9,1	-1,1
04/01/2018	19,7	9,3	04/01/2017	14,9	-1,9
05/01/2018	18,1	11,7	05/01/2017	12,3	3,2
06/01/2018	12,4	1,7	06/01/2017	9,2	-1,2
07/01/2018	7,7	1,8	07/01/2017	8,9	-3,7
08/01/2018	7,1	0,8	08/01/2017	13,3	-4
09/01/2018	9,8	-0,6	09/01/2017	12,5	5,9
10/01/2018	13	0,8	10/01/2017	13,3	7,6
11/01/2018	11,3	2,3	11/01/2017	16,8	7,6
12/01/2018	12	3,4	12/01/2017	15,7	7,7
13/01/2018	7,6	1,6	13/01/2017	10,3	4,4
14/01/2018	8	3,8	14/01/2017	8,8	3,6
15/01/2018	10,8	3,3	15/01/2017	10,6	4
16/01/2018	14,6	3,3	16/01/2017	12,7	8,4
17/01/2018	12,8	5,1	17/01/2017	8,7	0
18/01/2018	13,5	1,8	18/01/2017	3,6	-2,3
19/01/2018	15,5	5,3	19/01/2017	6	-4,1
20/01/2018	13,8	5,6	20/01/2017	4,9	0,9
21/01/2018	17,9	11,8	21/01/2017	10,4	0,7
22/01/2018	16,3	9,8	22/01/2017	9,3	3
23/01/2018	17,4	8,2	23/01/2017	12,4	3,9
24/01/2018	14,4	3,9	24/01/2017	12,2	4,1
25/01/2018	9,7	2,7	25/01/2017	10,2	-1
26/01/2018	11	5,4	26/01/2017	8,4	-3,9
27/01/2018	11,3	4,2	27/01/2017	13,4	6,1
28/01/2018	13,2	3,4	28/01/2017	12,8	5
29/01/2018	14,4	0,6	29/01/2017	13	2,1
30/01/2018	13,9	0,5	30/01/2017	15,8	6,6
31/01/2018	13	-0,1	31/01/2017	17,1	5,6

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/02/2018	10,6	0,4	01/02/2017	12,7	5,5
02/02/2018	9,1	2,8	02/02/2017	11,3	7,7
03/02/2018	11,5	3	03/02/2017	15,6	6
04/02/2018	6,7	3,6	04/02/2017	15	10
05/02/2018	5,7	3,3	05/02/2017	13,9	7,4
06/02/2018	6,1	2,7	06/02/2017	14,2	6,7
07/02/2018	7,5	1,9	07/02/2017	14,9	7,2
08/02/2018	8,2	0,5	08/02/2017	10,3	4,5
09/02/2018	8,2	-2,1	09/02/2017	12,9	3,9
10/02/2018	9,7	3,1	10/02/2017	15	2
11/02/2018	17,5	5,9	11/02/2017	7,5	3,2
12/02/2018	10,3	2,5	12/02/2017	14,5	6,8
13/02/2018	8,7	-1	13/02/2017	12,7	8,5
14/02/2018	14,1	2,2	14/02/2017	16,4	2,8
15/02/2018	19,9	3,2	15/02/2017	16,3	4,4
16/02/2018	17,8	8,3	16/02/2017	16,7	5,7
17/02/2018	13,1	7,5	17/02/2017	16,3	2,6
18/02/2018	13,6	6	18/02/2017	15,4	2
19/02/2018	14,8	8,9	19/02/2017	14,4	5,2
20/02/2018	13,5	8,8	20/02/2017	15	5,8
21/02/2018	11,1	4,8	21/02/2017	15,8	2,3
22/02/2018	10,7	2,5	22/02/2017	17,9	2,1
23/02/2018	8,5	0	23/02/2017	12,5	6,2
24/02/2018	11,1	-2,9	24/02/2017	13,9	7,4
25/02/2018	15,4	-2,2	25/02/2017	17,1	5
26/02/2018	13,1	1,6	26/02/2017	17,8	2,2
27/02/2018	5,7	-1,7	27/02/2017	19,7	4,8
28/02/2018	4,3	-0,5	28/02/2017	18,3	7

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/03/2018	12,7	3,4	01/03/2017	20,2	3,3
02/03/2018	12,1	4,5	02/03/2017	20,1	5,5
03/03/2018	18,1	6,5	03/03/2017	17,6	7,4
04/03/2018	16,5	7,2	04/03/2017	14,5	5,2
05/03/2018	15,9	6,4	05/03/2017	16,2	5,5
06/03/2018	15	6,3	06/03/2017	21,2	8,8
07/03/2018	14,9	1,9	07/03/2017	19,8	7,8
08/03/2018	15,8	6,7	08/03/2017	21	10,9
09/03/2018	17,3	6,6	09/03/2017	25,7	6,9
10/03/2018	18,6	9,3	10/03/2017	27,3	11,3
11/03/2018	16,9	8	11/03/2017	25,2	7,8
12/03/2018	15,9	7,7	12/03/2017	19	9
13/03/2018	16,8	7,4	13/03/2017	16,1	8,6
14/03/2018	14,9	5	14/03/2017	21	7,6
15/03/2018	17,6	6,9	15/03/2017	20,8	7,9
16/03/2018	15	7,2	16/03/2017	21,9	6,2
17/03/2018	10,9	3,8	17/03/2017	22,7	5,1
18/03/2018	14,1	2,4	18/03/2017	21,8	8,7
19/03/2018	12,2	2,1	19/03/2017	22,7	8,9
20/03/2018	9,7	2	20/03/2017	22,9	8,9
21/03/2018	10,3	3,1	21/03/2017	17,4	9
22/03/2018	12,3	3,7	22/03/2017	16,6	5,1
23/03/2018	16,9	4,9	23/03/2017	13,9	5,1
24/03/2018	14,8	5,7	24/03/2017	13,7	4,5
25/03/2018	14,3	6,8	25/03/2017	10,3	6,5
26/03/2018	14,8	7	26/03/2017	17,4	6,1
27/03/2018	19,8	7,5	27/03/2017	15,8	8,9
28/03/2018	22,7	7	28/03/2017	20,3	7,6
29/03/2018	19,5	8,6	29/03/2017	22,7	6,4
30/03/2018	17	8,5	30/03/2017	23,4	8,4
31/03/2018	16	6,5	31/03/2017	21,3	10,2

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/04/2018	19,8	3	01/04/2017	17,8	8,9
02/04/2018	19,2	8,2	02/04/2017	16,7	8,3
03/04/2018	23,7	9,2	03/04/2017	20,3	5,1
04/04/2018	18,8	10,8	04/04/2017	19,8	10,4
05/04/2018	20,7	8,1	05/04/2017	19,5	8,9
06/04/2018	21,5	7,8	06/04/2017	20,7	10,7
07/04/2018	17	8,8	07/04/2017	22,3	7,6
08/04/2018	16,5	8,2	08/04/2017	25,2	8,2
09/04/2018	17,2	5,8	09/04/2017	25,2	7,7
10/04/2018	10,2	6,6	10/04/2017	26,2	8,5
11/04/2018	8,2	3,6	11/04/2017	24,5	11,6
12/04/2018	17,5	6,8	12/04/2017	24,6	10
13/04/2018	18,4	8,8	13/04/2017	27,8	9,4
14/04/2018	19,3	6,6	14/04/2017	27,9	13,7
15/04/2018	21,8	7,2	15/04/2017	20,7	12,1
16/04/2018	17,7	10,5	16/04/2017	24,2	10,7
17/04/2018	23,7	7,2	17/04/2017	25,7	10,5
18/04/2018	25,7	9,5	18/04/2017	23,4	11,8
19/04/2018	23,6	11,4	19/04/2017	25	9,9
20/04/2018	23,7	10,8	20/04/2017	22	8,3
21/04/2018	23,2	10	21/04/2017	21,8	6
22/04/2018	23,7	12,4	22/04/2017	23,8	5,5
23/04/2018	17,8	12,9	23/04/2017	25,9	7,6
24/04/2018	26,6	10,7	24/04/2017	28,4	8,8
25/04/2018	26,3	11,8	25/04/2017	22,5	12
26/04/2018	22,8	12,4	26/04/2017	14,5	8,3
27/04/2018	25,2	11,5	27/04/2017	15,8	6,9
28/04/2018	23,4	9,9	28/04/2017	17,7	3,9
29/04/2018	16,6	10,8	29/04/2017	17,6	5
30/04/2018	18	8,3	30/04/2017	20,3	6,9

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/05/2018	17,3	7,1	01/05/2017	18,7	3,9
02/05/2018	20,7	5,5	02/05/2017	21,7	8,9
03/05/2018	17	10	03/05/2017	24,1	11,2
04/05/2018	19,9	9,6	04/05/2017	27,3	11,3
05/05/2018	24,1	10,4	05/05/2017	27,3	14,3
06/05/2018	26,7	12,7	06/05/2017	25,8	11,6
07/05/2018	27	15,8	07/05/2017	25,8	11,2
08/05/2018	27,1	15	08/05/2017	27,4	11,9
09/05/2018	24,1	12,1	09/05/2017	26,7	11,9
10/05/2018	21,9	11	10/05/2017	26,2	13,9
11/05/2018	27	7,7	11/05/2017	25,5	15
12/05/2018	23,6	8,7	12/05/2017	24,6	13,9
13/05/2018	18,5	7	13/05/2017	25,8	15,8
14/05/2018	19,1	9,4	14/05/2017	27,9	14,9
15/05/2018	20,4	10,4	15/05/2017	31,1	13,6
16/05/2018	24,5	9,9	16/05/2017	32,7	16,4
17/05/2018	26,7	12	17/05/2017	30,4	15,7
18/05/2018	26	14,4	18/05/2017	19,6	10,1
19/05/2018	27,2	14,9	19/05/2017	21,1	8,4
20/05/2018	25,9	12,4	20/05/2017	25	9,1
21/05/2018	27,1	15,2	21/05/2017	27,3	12,7
22/05/2018	28,2	13,3	22/05/2017	31,3	15,3
23/05/2018	27,9	13,8	23/05/2017	31,4	15,6
24/05/2018	28,4	16,2	24/05/2017	33,1	17,4
25/05/2018	27,9	15,2	25/05/2017	35,1	17,2
26/05/2018	26,5	17	26/05/2017	35,2	18,2
27/05/2018	27,3	15,5	27/05/2017	33,4	18,2
28/05/2018	24	15,1	28/05/2017	32,3	18
29/05/2018	24,4	15,4	29/05/2017	27	18,3
30/05/2018	22,3	15,4	30/05/2017	30,2	16,2
31/05/2018	28,3	13,9	31/05/2017	30,2	17,1

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/06/2018	27,3	15,6	01/06/2017	32,5	16,5
02/06/2018	27,7	17	02/06/2017	32,8	18,5
03/06/2018	26,5	15,2	03/06/2017	26,3	15,8
04/06/2018	28,1	16,3	04/06/2017	15,9	12,8
05/06/2018	24,4	16,4	05/06/2017	25,8	13,4
06/06/2018	23,6	14,6	06/06/2017	26	15
07/06/2018	26,4	15,8	07/06/2017	29,4	13,3
08/06/2018	27,1	16,9	08/06/2017	32,9	16,4
09/06/2018	26,1	16,2	09/06/2017	32,7	17,9
10/06/2018	21,5	16,2	10/06/2017	34,8	18,7
11/06/2018	24,5	13,3	11/06/2017	37,5	20,4
12/06/2018	25,4	14,4	12/06/2017	36,3	20,1
13/06/2018	22,2	15,5	13/06/2017	37,4	20,6
14/06/2018	24,7	14,6	14/06/2017	39,2	20,9
15/06/2018	28,5	14,8	15/06/2017	35,7	22,1
16/06/2018	27,7	16,7	16/06/2017	36,2	20,1
17/06/2018	27,4	15	17/06/2017	37,2	20,8
18/06/2018	27,8	16,5	18/06/2017	38,5	22,2
19/06/2018	32,1	16,9	19/06/2017	37,6	22,2
20/06/2018	34	18,4	20/06/2017	35,7	20,7
21/06/2018	35,4	18,2	21/06/2017	37,8	22
22/06/2018	32,9	21	22/06/2017	40,1	22,6
23/06/2018	32,8	18	23/06/2017	38,3	21,7
24/06/2018	33,1	17,2	24/06/2017	33	20,1
25/06/2018	34,5	19	25/06/2017	30,4	18,4
26/06/2018	34,3	18,8	26/06/2017	29,7	18,1
27/06/2018	33,4	21	27/06/2017	33,7	19,6
28/06/2018	30,8	19,8	28/06/2017	29,4	17,3
29/06/2018	32,2	18,7	29/06/2017	26,2	15,4
30/06/2018	33,8	18,9	30/06/2017	23,6	12,5

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/07/2018	32,9	18,9	01/07/2017	22,1	14,1
02/07/2018	33,1	19	02/07/2017	27,2	14,6
03/07/2018	34,1	21,3	03/07/2017	32,2	17
04/07/2018	36,3	20,9	04/07/2017	35,6	18,5
01/07/2018	32,9	18,9	01/07/2017	22,1	14,1
05/07/2018	29,3	19,2	05/07/2017	35,8	19,6
06/07/2018	31,7	18,2	06/07/2017	30	21,2
07/07/2018	33,4	19,9	07/07/2017	35,7	19,9
08/07/2018	34,1	20,3	08/07/2017	30,5	17,8
09/07/2018	33,7	19	09/07/2017	32,4	18,6
10/07/2018	33,1	21,1	10/07/2017	30,6	18,8
11/07/2018	32,9	19,9	11/07/2017	34,3	18,6
12/07/2018	31,9	19,5	12/07/2017	36	21,8
13/07/2018	33,2	20,1	13/07/2017	35	20,2
14/07/2018	35	20,9	14/07/2017	31,7	19
15/07/2018	36,7	20,8	15/07/2017	32,9	17,9
16/07/2018	29,4	20,6	16/07/2017	36,5	19,1
17/07/2018	33,3	17,8	17/07/2017	35,6	22
18/07/2018	36	20,7	18/07/2017	34,7	22
19/07/2018	35,5	18,1	19/07/2017	35,7	21,5
20/07/2018	31,8	19	20/07/2017	31,5	19,2
21/07/2018	27,8	17,7	21/07/2017	30,6	18,5
22/07/2018	30,8	19,1	22/07/2017	34,1	19,5
23/07/2018	34,8	19,5	23/07/2017	31,7	18,7
24/07/2018	37,1	22	24/07/2017	28,6	18,9
25/07/2018	35,4	21,6	25/07/2017	26,1	17,9
26/07/2018	37,6	21,8	26/07/2017	31,6	17,5
27/07/2018	36,5	22,1	27/07/2017	36,9	18,6
28/07/2018	34	22,4	28/07/2017	36,6	21,3
29/07/2018	36,7	20,4	29/07/2017	37,8	21,4
30/07/2018	36,6	22	30/07/2017	38,9	22,3
31/07/2018	36,5	23,7	31/07/2017	36,7	20,6



Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/08/2018	36,1	21,8	01/08/2017	33,8	20,1
02/08/2018	38,9	22,3	02/08/2017	37,5	20,9
03/08/2018	39,2	23,6	03/08/2017	39,5	22,9
04/08/2018	37,3	23,8	04/08/2017	37,8	23
05/08/2018	37,7	22,8	05/08/2017	33,7	20,2
06/08/2018	38,9	22,9	06/08/2017	30,3	18,3
07/08/2018	37,9	22,2	07/08/2017	35,8	20,2
08/08/2018	36	21,3	08/08/2017	27,9	17,6
09/08/2018	28,6	19,2	09/08/2017	22,9	15,6
10/08/2018	30,3	17,9	10/08/2017	23,8	14,2
11/08/2018	34,6	20	11/08/2017	25,8	14,3
12/08/2018	34,7	16,9	12/08/2017	30,7	15,3
13/08/2018	32,5	19,1	13/08/2017	33,7	17,7
14/08/2018	28,3	19,1	14/08/2017	36,5	20,2
15/08/2018	31	17,3	15/08/2017	35,6	20,4
16/08/2018	34,3	19,8	16/08/2017	33,4	20
17/08/2018	28,8	17,6	17/08/2017	36,1	19,6
18/08/2018	28,8	15,4	18/08/2017	32,3	21,6
19/08/2018	32,2	17,1	19/08/2017	30,5	19,2
20/08/2018	32,6	18,9	20/08/2017	31,5	16,8
21/08/2018	34,1	19,7	21/08/2017	35,3	16
22/08/2018	34,9	20,1	22/08/2017	37,9	20,9
23/08/2018	33,2	21,7	23/08/2017	34,1	21,6
24/08/2018	29,7	19,1	24/08/2017	35,4	19,7
25/08/2018	27	17,3	25/08/2017	35,6	20,5
26/08/2018	31,2	16,2	26/08/2017	36,7	21,7
27/08/2018	33,7	18,4	27/08/2017	30,8	19,5
28/08/2018	34,2	21,1	28/08/2017	28,5	18,3
29/08/2018	31,7	19,4	29/08/2017	27,6	17,2
30/08/2018	30,3	18,7	30/08/2017	28,8	18,5
31/08/2018	30,5	18,4	31/08/2017	27,8	16,6

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/09/2018	32	18,6	01/09/2017	24,9	15,6
02/09/2018	33,2	18,5	02/09/2017	24,4	15
03/09/2018	31,4	19,5	03/09/2017	28,8	14,3
04/09/2018	30,5	18,1	04/09/2017	30,1	17,2
05/09/2018	30,1	18,9	05/09/2017	32,7	17,8
06/09/2018	28,1	17,9	06/09/2017	28	17,7
07/09/2018	28,2	16,8	07/09/2017	25,6	15,2
08/09/2018	29,6	17,1	08/09/2017	29	14,7
09/09/2018	29,5	19,4	09/09/2017	20,9	15
10/09/2018	29,4	19,1	10/09/2017	23,2	13,9
11/09/2018	26,9	18,9	11/09/2017	26,4	14,1
12/09/2018	27,7	18,9	12/09/2017	25,1	16,8
13/09/2018	29,3	19,1	13/09/2017	31,3	13,6
14/09/2018	30	17	14/09/2017	24,1	15,5
15/09/2018	28,4	17,4	15/09/2017	20,1	11,7
16/09/2018	31,7	15,9	16/09/2017	20,9	9,5
17/09/2018	31,1	18,4	17/09/2017	23,1	8,1
18/09/2018	30,8	18,5	18/09/2017	22,8	13,6
19/09/2018	32	18,1	19/09/2017	22,5	13,4
20/09/2018	32,8	18,2	20/09/2017	27,6	10,8
21/09/2018	31,5	19,1	21/09/2017	28,2	11,9
22/09/2018	31,3	18,3	22/09/2017	23	14,5
23/09/2018	34,3	18,9	23/09/2017	26,4	14
24/09/2018	25,2	14,9	24/09/2017	30,5	13,7
25/09/2018	23,5	12,1	25/09/2017	25,6	17,3
26/09/2018	27	16,3	26/09/2017	25,3	14,8
27/09/2018	28,8	15,2	27/09/2017	27,7	13,1
28/09/2018	29,2	15	28/09/2017	28,4	16
29/09/2018	28,9	17,4	29/09/2017	28,7	15,2
30/09/2018	27,3	15,1	30/09/2017	22,8	16

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/10/2018	21,4	12,9	01/10/2017	23	16,7
02/10/2018	23,2	12,3	02/10/2017	28,4	18
03/10/2018	27	12,6	03/10/2017	28,1	16,4
04/10/2018	26,6	13,6	04/10/2017	28,1	14,6
05/10/2018	26,7	13,4	05/10/2017	29,7	14,8
06/10/2018	26,3	14,6	06/10/2017	24,4	14,7
07/10/2018	18,5	12,7	07/10/2017	22,8	11,5
08/10/2018	22,3	11,8	08/10/2017	27	8,7
09/10/2018	21,7	10,3	09/10/2017	26	12,7
10/10/2018	23,4	14,4	10/10/2017	27,7	10
11/10/2018	25,5	13,3	11/10/2017	26,4	11,1
12/10/2018	28,3	15,8	12/10/2017	25,3	11,4
13/10/2018	27,6	16	13/10/2017	27,3	13,3
14/10/2018	21,8	13,7	14/10/2017	26,3	15,9
15/10/2018	21,2	12,5	15/10/2017	25,8	17,3
16/10/2018	22,8	10,1	16/10/2017	26,4	16,4
17/10/2018	23,5	11,3	17/10/2017	24,7	14,7
18/10/2018	21,9	11,5	18/10/2017	18,4	13,7
19/10/2018	19,9	15,2	19/10/2017	19,4	12
20/10/2018	23	15	20/10/2017	24,5	11,8
21/10/2018	23,8	12,1	21/10/2017	24,1	12,1
22/10/2018	22,7	12,6	22/10/2017	18,3	10,1
23/10/2018	22,2	9,7	23/10/2017	22,6	9,2
24/10/2018	23	10,6	24/10/2017	26,8	9,9
25/10/2018	23,2	11,6	25/10/2017	26,2	8,6
26/10/2018	20,6	8,8	26/10/2017	26	10,6
27/10/2018	15,3	7	27/10/2017	23,8	14
28/10/2018	9,7	4,3	28/10/2017	20,5	13,1
29/10/2018	10,7	3,1	29/10/2017	20,4	11,2
30/10/2018	12,4	2,1	30/10/2017	20,1	10,9
31/10/2018	10,8	8,5	31/10/2017	18,3	7,7

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/11/2018	15,9	7,5	01/11/2017	20,8	8,7
02/11/2018	16,1	8,9	02/11/2017	20,6	10,6
03/11/2018	15,2	6,9	03/11/2017	21,8	12,2
04/11/2018	16	2,6	04/11/2017	20,3	12,9
05/11/2018	10,8	6,5	05/11/2017	15,3	10,5
06/11/2018	16	7,6	06/11/2017	14,2	7,8
07/11/2018	17,7	7,9	07/11/2017	15,9	6
08/11/2018	15,4	5,8	08/11/2017	12,4	6,2
09/11/2018	15,8	8,4	09/11/2017	13,5	6,1
10/11/2018	19,3	10	10/11/2017	16,6	7,4
11/11/2018	22,8	11,9	11/11/2017	17,6	11,5
12/11/2018	20	12,4	12/11/2017	18,2	8,8
13/11/2018	18,3	11,4	13/11/2017	14,3	7,2
14/11/2018	17,9	9,8	14/11/2017	13,5	5,9
15/11/2018	16,8	11,9	15/11/2017	13,7	2
16/11/2018	17,6	11,6	16/11/2017	15,4	0
17/11/2018	15,4	10,4	17/11/2017	18,3	0,6
18/11/2018	12,2	9,9	18/11/2017	17,1	7,5
19/11/2018	14,9	9,6	19/11/2017	15,7	4,2
20/11/2018	10,6	8	20/11/2017	16,3	0,8
21/11/2018	15,1	6,9	21/11/2017	16	0,2
22/11/2018	14	5,3	22/11/2017	15,8	-0,4
23/11/2018	13,4	5	23/11/2017	16,8	4,8
24/11/2018	14,8	3,1	24/11/2017	15,8	8,8
25/11/2018	12,8	5,6	25/11/2017	14,6	7,2
26/11/2018	12,6	6,6	26/11/2017	12,1	4,8
27/11/2018	14,4	4,9	27/11/2017	11	0,4
28/11/2018	14,9	2,9	28/11/2017	11,8	-2,1
29/11/2018	13,4	2,1	29/11/2017	11,7	-0,3
30/11/2018	14	7,3	30/11/2017	10,2	1,8

Fecha	Máxima	Mínima	Fecha	Máxima	Mínima
01/12/2018	13,1	4,5	01/12/2017	7,5	2,1
02/12/2018	15,9	4,9	02/12/2017	6,9	2,2
03/12/2018	15,6	5,1	03/12/2017	8,4	1,8
04/12/2018	18,5	6,7	04/12/2017	12,3	3,2
05/12/2018	10,1	6,8	05/12/2017	10,4	-0,9
06/12/2018	16,4	7,4	06/12/2017	9,1	-3,9
07/12/2018	14,4	4,1	07/12/2017	7,5	-4,1
08/12/2018	14,7	9,1	08/12/2017	12,5	-0,2
09/12/2018	16,6	5,5	09/12/2017	11,4	4,8
10/12/2018	14	6	10/12/2017	16	4,6
11/12/2018	11,5	1,6	11/12/2017	16,4	6,1
12/12/2018	15	5,3	12/12/2017	11	2,9
13/12/2018	12,1	6,8	13/12/2017	12,9	-0,4
14/12/2018	13	6,8	14/12/2017	14,7	3,8
15/12/2018	12,7	3,8	15/12/2017	11,3	5,2
16/12/2018	17,3	8,5	16/12/2017	10,3	4
17/12/2018	11,1	3,4	17/12/2017	10,9	3,4
18/12/2018	8,2	0,9	18/12/2017	12,4	4,3
19/12/2018	15	4,6	19/12/2017	11,5	3,9
20/12/2018	14,9	4,8	20/12/2017	13	1,8
21/12/2018	14,8	4,2	21/12/2017	15,2	0,8
22/12/2018	15,6	4	22/12/2017	13,2	7,3
23/12/2018	14	3,8	23/12/2017	13,7	1,9
24/12/2018	13,9	1,3	24/12/2017	3,4	0,5
25/12/2018	5,3	3,4	25/12/2017	1,8	-0,5
26/12/2018	6,6	3,4	26/12/2017	10,1	0,4
27/12/2018	5,9	4	27/12/2017	11,4	3,4
28/12/2018	11,4	3,6	28/12/2017	10,8	4,7
29/12/2018	14	1,2	29/12/2017	14,4	5,8
30/12/2018	10,9	-0,9	30/12/2017	17,8	6,1
31/12/2018	6,4	-2	31/12/2017	16,8	4,7

**ANEXO 3. Antibioterapia empírica. Fuente: Tríptico HRV grupo de Sepsis 2013.**

SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO SIN FOCO CONOCIDO
<p>Carbapenémico ó piperacilina-tazobactam+ amikacina ± Tratamiento SARM (linezolid ó daptomicina) en pacientes de riesgo (colonización previa, origen nosocomial o socio-sanitario, hemodiálisis o alta prevalencia de SARM en la comunidad) ± Tratamiento antifúngico (azoles o candinas*) en pacientes de riesgo (ingreso más de 7 días con tto. antibiótico de amplio espectro, pancreatitis grave, cirugía abdominal reciente, colonización multifocal por Candida spp, nutrición parenteral o diálisis).</p> <p>*En el shock séptico es de elección una equinocandina</p> <p style="text-align: center;"><b>Alergia a Betalactámicos</b> Aztreonam + ciprofloxacino ó tigeciclina</p>
INFECCIÓN INTRAABDOMINAL GRAVE
<p><b>Comunitaria grave o Peritonitis Secundaria</b></p> <p><b>Sin factores de riesgo de mala evolución:</b> Piperacilina-tazobactam ± fluconazol</p> <p style="text-align: center;"><b>Alérgicos a Betalactámicos:</b> Tigeciclina + amikacina ± fluconazol</p> <p><b>Con factores de riesgo de mala evolución:</b> Imipenem /meropenem ± fluconazol o candina</p> <p style="text-align: center;"><b>Alérgicos a Betalactámicos:</b> Tigeciclina + amikacina ± fluconazol o candina</p>
<p><b>Peritonitis Terciaria</b> Meropenem/Imipenem + linezolid o daptomicina o glicopéptido + Fluconazol o candina</p> <p><b>Alérgicos a Betalactámicos:</b> Tigeciclina + amikacina + fluconazol o candina</p>
<p><b>FACTORES DE RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN:</b> Tratamiento antibiótico inadecuado, shock séptico, inmunodepresión, malnutrición, diabetes, insuficiencia renal, EPOC, cirrosis hepática, peritonitis fecaloidea o foco de difícil drenaje, &gt; 65 años</p> <p><b>FACTORES DE RIESGO PARA CUBRIR CANDIDA SPP:</b> tto AB previo prolongado, origen nosocomial, foco de difícil drenaje.</p>

## PIELONEFRITIS AGUDA

**Sepsis grave:** monoterapia con carbapenémico (meropenem, imipenem) o piperacilina-tazobactam. Alternativa: ampicilina + cefepime o ceftazidima

**Shock séptico:** asociar amikacina

### **Alergia a Betalactámicos:**

Amikacina    amikacina + fosfomicina + antibiótico activo frente a *Enterococcus* (vancomicina, linezolid, daptomicina, tigeciclina)

## NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

### 1. Ingreso hospitalario:

levofloxacino monoterapia  
○  
Cefotaxima/ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico  
+  
Azitromicina

### 2. Asociada a **Sepsis Grave** \*:

**De elección:** cefotaxima/ceftriaxona + azitromicina

**Segunda opción:** cefotaxima/ceftriaxona + levofloxacino

### 3. En situaciones especiales (mayor riesgo de infecciones por GMR)

***Pseudomonas aeruginosa*** (EPOC avanzado, bronquiectasias, tratamiento antibiótico previo, corticoides):

*Meropenem o imipenem ó piperacilina/tazobactam*  
+  
*levofloxacino*

#### **Sospecha de SARM**

*linezolid o vancomicina + levofloxacino*

**Neumonía por aspiración** (boca séptica, ancianos, bajo nivel de conciencia) incluir un anaerobio:

*Amoxicilina/clavulánico, ertapenem, clindamicina,*  
*maxifloxacino*

#### **NACS\* con Shock Séptico:**

*Cefepime o piperacilina-tazobactam o imipenem*  
*o meropenem*

+  
*levofloxacino ó azitromicina*  
+/-

*Linezolid o vancomicina*

## NEUMONÍA NOSOCOMIAL GRAVE

Ceftazidima o cefepime o imipenem o meropenem o  
piperacilina/tazobactam

+

ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina

±

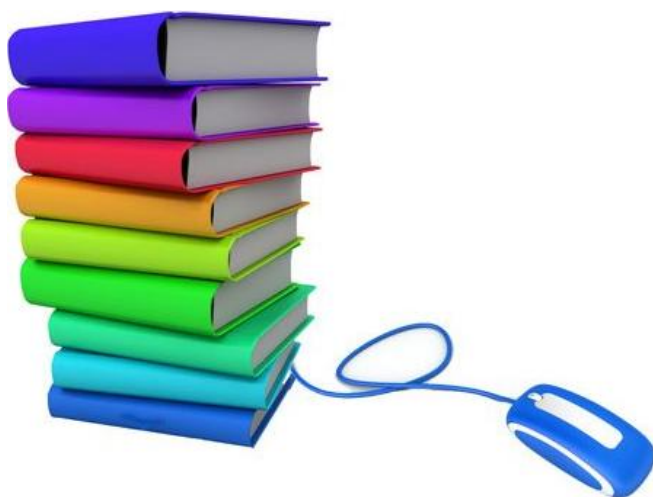
linezolid o vancomicina (si sospecha de SAMR)

***Si alergia a Betalactámicos:***

ciprofloxacino, levofloxacino + aztreonam ± amikacina

\* NACS: *Neumonía asociada a Cuidados Sanitarios*





## 10. BIBLIOGRAFÍA.



1. Martínez M, González J, Julián A, Piñera P, Llopis F, Guardiola JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25: 368-378.
2. 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.
3. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Roca M, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(10):612-8.
4. Fernández O, Grau S, Saballas P, Luque R, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp.* 2011;211(3):119-168.
5. Sabatier C, Peredo R, Vall J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2009; 33(7):336-345.
6. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico: 2016. *Sprung.* Marzo 2017 (45) cmjournal.
7. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, García G, Díaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-1289.
8. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RM, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R; from the Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes

Research (MICCOR) Group of Investigators. Nationwide Trends of Severe Sepsis in the 21st Century (2000- 2007). *Chest* 2011; 140(5):1223-1231.

9. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010. 362(23): 2155-65.

10. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*, 2009. 37(3): 222-32.

11. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology*, 2010.112(4):917-25.

12. Al-Hasan M, Lahr B, Eckel-Passow E, Baddour L. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009; 15(10): 947-950.

13. 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.

14. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30.

15. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*.2006;19(4):788-802.

16. Cisneros JM, Sánchez M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(3):135-9.

17. 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.

18. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population- based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):492-500.

19. Sociedad Española de Medicina Intensiva. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). Manual del usuario. En: <http://www.hws.vhebron.net/envin-helics/>.

20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16:128–40.

21. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

22. 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.

23. 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.

24. Semosph. EPINE 2014. [consulta Agosto 2015]

Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>

25. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis.* 2000;31 (Supl 4):S139-43.

26. Fernández Ruiz M, Aguilar Rodríguez F. Infección nosocomial. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Prado O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, Llenas García J, Pérez Ordoño L, Vila Santos J, editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre (7ª edición).* Madrid: Luzán 5; 2012.

27. Torresa O, Gil E, Pachob C y Ruiza D. Actualización de la neumonía en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(2):72–78.

28. 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.

29. Jenny-Avital ER. Catheter-related bloodstream infections. *N Engl J Med.* 2007;356(12):1267.

30. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1996; 23 Suppl 1:S97-101.

31. Wilson J, Limaye A. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):310–6.

32. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 23-243.

33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB y cols. American collage of

Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992.

34. Surviving Sepsis Campaign - International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med 2013; 41(2): 580-637.

35. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315:762-742.

36. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Workin Group. J Infect Dis. 1997;176:1538–5

37. C. Ibero Esparzaa,e, , E. Regidor Sanzb , C. Di'az Pedrochec y G. Garc'ía de Casasola. Si fiebre, ¿hemocultivos?. Rev Clin Esp. 2010;210(11):559–566.

38. Saphiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture?. A prospectively derived and validated prediction rule J Emer Med. 2008;35:255–64.

39. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Editores: Emilia Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno 62. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017 Coordinador: Juan Carlos Rodríguez Díaz1 Autores: Juan Carlos Rodríguez Díaz1 María del Remedio Guna Serrano2 Nieves Larrosa Escartín3 Mercedes Marín Arriaza4

40. 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

41. 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.

42. Instituto Nacional de Meteorología. Ministerio de Medio Ambiente [consultado 5 May 2019]. Disponible en: [http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumen-es?w=0&datos=1](http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumen-es?w=0&datos=1)

43. Rushing J. Extracción de muestras de hemocultivo para obtener resultados fiables. *Nursing (Ed Esp).* 2005; 23(10): 49-50.

44. Bouza E, Loza E, Planes, A, Rodríguez Cobacho A. *Procedimientos en Microbiología Clínica, Hemocultivos.* 1993. Coordinador, J Romero Vivas, Ed J Picazo. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid.

45. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.

46. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock.* 2009;31(2):146-50

47. López MJ, Barcenilla F, Amaya R y Garnacho J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos *Med Intensiva.* 2011; 35(1):41-53.

48. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America Guidelines for the management of adults with hospital-



acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

49. Lizarralde E, Gutiérrez A, Martínez P, Ibarria J, De la villa J. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un Servicio de Medicina Interna AN. *MED. INTERNA* 2005; 22:108-113.

50. Instituto Nacional de Meteorología [Internet]. Madrid. [consultado el 4 de Agosto 2019]. Disponible en: <https://datosclima.es/Aemethistorico/Meteostation.php>.

51. 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.

52. Universidad de Zaragoza [Internet]. Zaragoza. [consultado el 4 de Agosto 2019]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/56788/?ln=es>.

53. Lindvig KP, Nielsen SL, Henriksen DP, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, et al. Mortality and prognostic factors of patients who have blood cultures performed in the emergency department: a cohort study. *Eur J Emerg Med*. 2016;23(3):166-72.

54. Rodríguez J, Hernández S, Trenchs V, Luaces C. Estudio descriptivo de los hemocultivos positivos en un servicio de urgencias pediátrico. *Emergencias* 2012; 24: 386-88.

55. Bowen CM, Coleman T, Cunningham D. Reducing Blood Culture Contaminations in the Emergency Department: It Takes a Team. *J Emerg Nurs*. 2016;42(4):306-11.

56. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med*. 1990;113:495–500.

57. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:230–5.

58. Saphiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture?. A prospectively derived and validated prediction rule *J Emer Med.* 2008;35:255–64.

59. Predicció n de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infecció n en urgencias Pere Tudela a , , Alicia Lacomab , Cristina Prat b , Josep Maria Modol a , Montserrat Giménez b , Jaume Barallat c y Jordi Tor d *Med Clin (Barc).* 2010;135(15):685–690

60. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1021–4.

61. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest.* 1999;116:1278–81.

62. Howie N, Gerstenmaier JF, Munro PT. Do peripheral blood cultures taken in the emergency department influence clinical management? *J Accid Emerg Med.* 2007;24:213–4.

63. Kelly AM. Clinical impact of blood cultures taken in the emergency department. *J Accid Emerg Med.* 1998;15:254–6.

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;32:559–65.

65. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Procedimientos en*

Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.

66. Hal MMI, Ilstrup DM, Washington DA II. Effect of volumen of blood cultures on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol* 1976;3:643-5.

67. Tenney JH, Reller B, Mirret S, Wang WLL, Weinstein MP. Controlled evaluation of the volumen of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1986;15:558-61.

68. James PA, el Shafi KM. Clinical value of anaerobic blood cultures: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000;53:231-3

69. Ruiz-Giardín JM, Del Rey Román MC, Serrano López M, Isasia Muñoz T. Rentabilidad de los medios de hemocultivos para anaerobios en urgencias. *Emergencias* 2006;18:82-8

70. Ruiz-Giardín JM, Del Rey Román MC, Serrano López M, Isasia Muñoz T. Rentabilidad de los medios de hemocultivos para anaerobios en urgencias. *Emergencias* 2006;18:82-8

71. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10: 444–65.

72. Lizarralde E, Gutiérrez A, Martínez J, Lahuerta I. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un Servicio de Medicina Interna. *An. Med. Interna (Madrid)* 2005. (22) 3: 1-4.

73. 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. *European Journal of*

Emergency Medicine. 23(1):44–49.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.

78. Deulofeu F, Cervelló B, Capell S, Martí C, Mercadé V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 14-8.

79. Rojo MD, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García MV. Factores que influyen en la evolución de la bacteriemia. Estudio prospectivo en un hospital universitario. *Enf Infec Microbiol Clin* 1999; 17: 439-44.

80. Noguero Asensio A, Ruiz Giardin JM, Pizarro Portillo A, Méndez García J, la Hulla Pastor F, Fernández Escribano M, et al. Análisis de factores pronóstico de mortalidad de las bacteriemias y

fungemias en un Hospital Universitario. Evolución en 10 años. Rev Clin Esp. 2001; 201(3):122-9.

81. 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.

82. kumar A. Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. Curr infect Dis rep. 2010;12(5):336-44

83. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community- acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest. 2000;123(5):1615-24.

84. Vendrel E, Capdevila JA, Barrufet P, Force L, Sauca G, Robledo MA. Mortalidad entre los portadores de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en centros sociosanitarios. *Revista Española de Quimioterapia* 2015 (28) 2: 4-16.

85. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus More Virulent than Methicillin-Susceptible S. aureus? Clin Infect Dis 2003;37:1453-60.

86. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2003;36:53-9.

87. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother. 1990 Jun;34(6):1227-31.

88. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:192-7.

89. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *GM J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2398-402

90. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jul;51(7):2582-6

91. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:193-200. 9.

92. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun 15;38(12):1700-5

93. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, Reller LB, Corey GR, Day NP, Peacock SJ. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1;40(5):695- 703

94. Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 24;167(17):1861-7.

95. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:322-32.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. Sanz P, Ramos A, Asensio A, García MJ, Linares M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad *An. Med. Interna*

(Madrid) vol.23 no.2 feb. 2006.

101. Suberviola C, Jáuregui R, Ballesteros MA, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega A. Efectos del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiótico en la supervivencia de los pacientes en shock sépticoc. *Medicina Intensiva*. 2015. 8 (39): 457-526.

102. 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.

103. Modol JM, Tudela P. Occult bacteremia or bacteremia in adult patients discharged from the Emergency Department. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 4;142(3):111-3.

104. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer N, Yinnon A, Adult Patients with Occult Bacteremia Discharged from the Emergency Department: Epidemiological and Clinical Characteristics. *Clinical Infectious Diseases*. 2001. 32 (4):559–565.

105. Del Arco A, Olalla J, de la Torre J, Prada JL, Rivas F, Fernández F. Resultados de un programa de intervención precoz sobre pacientes con bacteriemia dados de alta desde Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:107–10.

106. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(4): 245-256.

107. 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.

108. 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.

109. Centro europeo para la prevención y control de enfermedades (ECDC) [Internet]. Estocolmo. [consultado el 4 de Agosto 2019]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

110. Clatworthy AE. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology* 2007;3:541-548.

111. 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 *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1–22.e23

112. Säynäjäkangas P, Keistinen T, Tuuponen T. Seasonal fluctuations in hospitalization for pneumonia in Finland. *Int J Circumpolar Health.* 2001;60:34–40.

113. Monge V, Gonzalez A. Hospital admissions for pneumonia in Spain. *Infection.* 2001;29:3–6.

114. Mäkinen TM, Juvonen R, Jokelainen J, Harju TH, Peitso A, Bloigu A, et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2009;103:456–62.

115. White AN, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM, Fisman DN. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on

invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. *BMC Infect Dis.* 2009;9:196.

116. Lin HC, Lin CC, Chen CS, Lin HC. Seasonality of pneumonia admissions and its association with climate: an eight-year nationwide population- based study. *Chronobiol Int.* 2009;26:1647–59.

117. Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan A y Blanquer-Olivas R. ¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? *Arch Bronconeumol.* 2013; 49:140–45.

118. Self WH, Speroff T, Grijalva CG, et al. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med.* 2013; 20:89-97.

119. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:851-4.

120. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich E. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One.* 2011; 6: e25298.

121. Valiquette L, Laupland KB. The cellulitis season is open. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014; 25:184-5.

122. Deeny SR, Kleef EV, Bou-Antoun S, Hope RJ, Robotham JV. Seasonal changes in the incidence of *Escherichia coli* bloodstream infection: variation with region and place of onset. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 924–29.

123. Gradel KO, Nielsen SL, Pedersen C, Knudsen JD, Ostergaard C, Arpi M. Seasonal Variation of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia

According to Acquisition and Patient Characteristics: A Population-Based Study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:946–53.

124. Warren D, Zack J, Cox M, Cohen M, Fraser VJ. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a nonteaching, community medical center. *Crit Care Med* 2004; 31: 1959-1963.

125. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, Miller M, Rubin H. How can clinicians measure safety and quality in acute care? *Lancet* 2004; 363: 1061-1067.

126. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2006; 10(4): 154