



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Microbiología y Ecología

TESIS DOCTORAL
(Programa de Doctorado R.D. 99/2011)

Bacteriemias y fungemias en pacientes con infección abdominal
en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia
durante los años 2011-2013

Presentada por:
Julia Martín Jaramago

Dirigida por:
Dr. Juan José Camarena Miñana
Dra. Rocío Armero Ibáñez
Dra. María Morales Suárez-Varela

Valencia, 2016



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Bacteriemias y fungemias en pacientes con infección abdominal en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante los años 2011-2013

- Julia Martín Jaramago. Médico especialista en Anestesiología y Reanimación.
- Dr. Juan José Camarena Miñana. Doctor en Medicina. Profesor titular de la Universidad de Valencia. Especialista en Microbiología Clínica.
- Dra. Rocío Armero Ibáñez. Doctora en Medicina. Especialista en Anestesiología y Reanimación.
- Dra. María Morales Suárez-Varela. Doctora en Medicina. Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia. Especialista en Microbiología Clínica.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible gracias al trabajo de muchas personas, que de forma directa o indirecta, han contribuido a su realización y a quienes siempre estaré agradecida.

En primer lugar, gracias a mis padres, que me han educado y transmitido unos valores que han hecho que yo sea quién soy y cómo soy. A mis hermanos, por estar siempre a mi lado.

Gracias a mi marido, Roberto, por su amor y su apoyo incondicional. Y a mis hijos, Javier y Roberto, por recordarme cada día la alegría de vivir.

A los adjuntos y tutores del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, en especial a Ángela Mesas, Cristina Villargordo y Maribel Rochera, que me formaron como anestesióloga y me enseñaron la manera de ejercer la profesión. Y gracias a los grandes profesionales y amigos de mi Servicio del Hospital Dr. Peset de Valencia, que me alegran el trabajo diario, Raquel, Cristina, Xavi, Estefanía, Concha, etc.

Mi sincero agradecimiento a mis directores de tesis. A Rocío, por ser compañera y amiga de verdad, por ser un ejemplo de cómo se debe de trabajar tanto de forma individual como en equipo. A Juanjo, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis. Y a María, por sus consejos y por su disponibilidad.

Al Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Dr. Peset de Valencia, por permitirme acceder a su propia base de datos, y en especial a Rosa González, por su desinteresada ayuda. Al Servicio de Admisión y Documentación Clínica, por proporcionarme todos los datos necesarios y permitirme acceder a las Historias Clínicas archivadas.

Y a muchas otras personas que no están presentes en estas páginas. Gracias.

RESÚMEN

Introducción:

En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología y etiología de las bacteriemias y fungemias con un aumento de las resistencias a los antimicrobianos utilizados. Las bacteriemias y fungemias de origen abdominal continúan siendo muy prevalentes, y desgraciadamente, la morbimortalidad asociada muy elevada. El diagnóstico de bacteriemia de origen abdominal es microbiológico, con aislamiento de los microorganismos en sangre, apoyado de un diagnóstico clínico para determinar el foco infeccioso abdominal. El aislamiento de microorganismos en líquido abdominal por lo tanto, no es necesario para el diagnóstico de la bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal y la extracción de cultivos de líquidos abdominales no se realiza de forma sistemática en la práctica clínica. No se ha demostrado la asociación que existe entre los microorganismos aislados en el líquido abdominal y los aislados en el hemocultivo en los pacientes con bacteriemia de origen abdominal.

Hipótesis y objetivos:

Nuestra hipótesis es que si conociésemos los microorganismos aislados en el líquido abdominal y los aislados en el hemocultivo en los pacientes con bacteriemia de origen abdominal podríamos saber si los microorganismos que causan la infección abdominal son los mismos que causan la bacteriemia en estos pacientes.

El objetivo principal es conocer los microorganismos causantes de bacteriemia y/o fungemia en los pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal en el

Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante los años 2011-2013. Los objetivos secundarios son: i) analizar la relación existente entre los microorganismos aislados en las muestras de sangre y los aislados en el cultivo de líquido abdominal, ii) conocer y analizar el grado de sensibilidad/resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos y iii) determinar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad asociada a infección en estos pacientes.

Material y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de todos los pacientes adultos que presentaron bacteriemia y/o fungemia cuyo foco infeccioso primario fue de origen abdominal ingresados en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante los años 2011-2013. Se construyó una base de datos “ad hoc” para este estudio a partir de la revisión exhaustiva de la Historia Clínica informatizada del paciente y la Base de datos de Microbiología Clínica, cuya unidad de estudio fue el paciente. Se recogieron las variables edad, sexo, antecedentes patológicos, diagnóstico principal del ingreso y si hubo reingreso, resultado de los hemocultivos incluyendo antibiograma y/o antifungigrama y resultado de los cultivos de abdominales incluyendo antibiograma y/o antifungigrama cuando éste fue concomitante con el hemocultivo, control del foco infeccioso, tratamiento antimicrobiano utilizado, adecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del hemocultivo y del líquido abdominal, días de ingreso hospitalario y mortalidad asociada y cruda. La descripción de las variables continuas se expresó mediante la media \pm desviación estándar (DE) e intervalos de confianza 95% (IC 95%). Las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes (%). Para las variables cualitativas se utilizaron los test Chi-

cuadrado, test de Fisher y test de Wilcoxon; cuando los efectivos esperados fueron <5 se utilizó el test de McNemar. Las variables cuantitativas se valoraron en cuanto a la normalidad de su distribución utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov y se consideró que aquellas que presentaban una $p < 0,05$ eran de distribución no paramétrica. Cuando presentaron distribución normal se compararon mediante el test t de student si se trataba de dos grupos y el test de Anova si se trataba de más de dos grupos. Cuando presentaron una distribución no normal se utilizó el test U de Mann-Whitney. Se valoró el riesgo (Odds ratio crudo) de mortalidad. Todos los test fueron de dos caras. El valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

De un total de 1245 pacientes con bacteriemia significativa, 212 pacientes (17%) presentaron bacteriemia de origen abdominal. El foco infeccioso abdominal fue el tercer foco infeccioso de todas las bacteriemias después del urinario y el respiratorio. Los bacilos gramnegativos fueron los microorganismos más comúnmente implicados en las bacteriemias de estos pacientes (79,2%), siendo el más frecuente fue *Escherichia coli* (47,6%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (11,3%). De los microorganismos grampositivos (41%) destacan los estafilococos coagulasa negativos (SCN) y los enterococos. Las fungemias (11,7%), fueron todas candidemias, siendo las *Candida non-albicans* más frecuentes que las *Candida albicans*. Esta distribución de microorganismos implicados en global se mantiene en los aislados en la primera bacteriemia del primer ingreso de cada paciente y en los aislados del segundo ingreso cuando lo hubo, pero no en las segundas o sucesivas bacteriemias dentro de cada ingreso, en donde predominan los

bacilos grampositivos. Resulta por lo tanto muy interesante estudiar los procesos bacteriémicos en cada ingreso para detectar modificaciones en la etiología microbiológica.

Solamente se solicitaron cultivos de líquidos abdominales a 45 de los 212 pacientes (21,2% de los pacientes) y en 2 de ellos hubo 2 episodios distintos de bacteriemia con recogida de líquido abdominal (47 casos). En 4 de estos casos (8,5%) el resultado del líquido abdominal fue negativo, y en los 43 restantes (91,4%) hubo 27 casos (57,4%) con algún microorganismo coincidente en el hemocultivo y en el líquido abdominal. Existió, por lo tanto, asociación entre el resultado del líquido abdominal y del hemocultivo pero sin significación estadística. Siempre que sea posible, se deben solicitar cultivos de líquidos abdominales.

Respecto al perfil de resistencias destaca la elevada incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (50%), la detección de foco endo-epidémico de estafilococos coagulasa negativos resistentes a linezolid (20,5%), la baja incidencia de enterococos resistentes a vancomicina (3,12%), las cepas BLEE de enterobacterias (9,9%), las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluorquinolonas y/o carbapenem (25%) y las cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes incluyendo a carbapenem (100%).

La mortalidad asociada fue del 13,2%. Se asociaron independientemente con mortalidad los siguientes factores: sexo varón, enfermedad oncológica, diagnóstico de postoperatorio de hepatectomía, postoperatorio de resección intestinal y dehiscencia de sutura y microorganismos aislados en el hemocultivo estafilococo coagulasa negativo y *Candida albicans*.

ABSTRACT

Introduction:

In recent decades there has been a profound change in the epidemiology and etiology of bacteremias and fungemia with an increase in resistance to antimicrobials used. Bacteremias and fungemias of abdominal origin continue to be very prevalent, and unfortunately, the associated morbimortality is very high. The diagnosis of bacteremia of abdominal origin is microbiological, with isolation of the microorganisms in the blood, supported by a clinical diagnosis to determine the abdominal infectious focus. The isolation of microorganisms in abdominal fluid is therefore not necessary for the diagnosis of bacteremia and the extraction of cultures of abdominal fluids is not performed systematically in clinical practice. The association between microorganisms isolated from the abdominal fluid and those isolated from the blood culture in patients with bacteremia of abdominal origin has not been demonstrated.

Hypothesis and objectives:

Our hypothesis is that if we knew the microorganisms isolated in the abdominal fluid and those isolated in the blood culture in patients with bacteremia of abdominal origin we could know if the microorganisms that cause abdominal infection are the same that cause bacteremia in these patients.

The main objective is to know the microorganisms causing bacteremia and / or fungemia in patients with bacteremia and / or fungemia of abdominal origin in the University Hospital Dr. Peset of Valencia during the years 2011-2013. Secondary objectives are: i) to analyze the relationship between isolated microorganisms in blood

samples and isolated in abdominal fluid culture; ii) to know and analyze the degree of susceptibility / resistance of these microorganisms to antimicrobials; and iii) to determine the risk factors associated with mortality associated with infection in these patients.

Material and methods:

A retrospective cohort study of all adult patients with bacteremia and / or fungemia whose primary infectious focus was of abdominal origin admitted to the University Hospital Dr. Peset of Valencia during the years 2011-2013. An "ad hoc" database was constructed for this study based on an exhaustive review of the patient's Computerized Clinical Record and the Clinical Microbiology Database, whose unit of study was the patient. The variables age, sex, pathological history, main diagnosis of admission and if there was readmission were obtained, blood cultures including antibiogram and / or antifungigram and abdominal culture results including antibiogram and / or antifungigram when it was concomitant with the blood culture ,control of the infectious focus, antimicrobial treatment used, adequacy of antimicrobial treatment to blood culture and abdominal fluid, days of hospitalization and associated and crude mortality. The description of the continuous variables was expressed as mean \pm standard deviation (SD) and 95% confidence intervals (95% CI). Qualitative variables using frequencies and percentages (%). Chi-square test, Fisher test and Wilcoxon test were used for the qualitative variables; When the expected numbers were <5 the McNemar test was used. Quantitative variables were assessed for normality of distribution using the Kolmogorov-Smirnov test and those with a $p < 0.05$ were considered non-parametric. When they had normal distribution, they were compared using the Student's t test if they were two groups

and the Anova test if they were more than two groups. Mann-Whitney U-test was used when a non-normal distribution was presented. The risk (crude odds ratio) of mortality was assessed. All tests were two-sided. The value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

Of a total of 1245 patients with significant bacteremia, 212 patients (17%) had bacteremia of abdominal origin. The abdominal infectious focus was the third infectious focus of all bacteriemias after urinary and respiratory. Gram-negative bacilli were the most common microorganisms involved in the bacteremia of these patients (79.2%), with *Escherichia coli* (47.6%) followed by *Klebsiella pneumoniae* (11.3%). Gram-positive microorganisms (41%) include coagulase-negative staphylococci (SCN) and enterococci. The fungemia (11.7%) were all candidemias, with *Candida non-albicans* being more frequent than *Candida albicans*. This distribution of microorganisms involved in global is maintained in the isolates in the first bacteremia of the first admission of each patient and in the isolates of the second admission when there was, but not in the second or successive bacteriemias within each admission, where the predominant Gram-positive bacilli. It is therefore very interesting to study the bacteriemic processes at each admission to detect modifications in microbiological etiology.

Abdominal fluid cultures were only requested in 45 of the 212 patients (21.2% of the patients) and in 2 of them there were 2 different episodes of bacteremia with abdominal fluid collection (47 cases). In 4 of these cases (8,5%) the result of the abdominal fluid was negative, and in the remaining 43 (91.4%) there were 27 cases (57.4%) with some

microorganism in the blood culture and in the liquid abdominal. There was, therefore, an association between the result of the abdominal fluid and the blood culture but without statistical significance. Whenever possible, abdominal fluid cultures should be requested.

Regarding the resistance profile, the high incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (50%), the detection of endo-epidemic focus of coagulase negative staphylococci resistant to linezolid (20.5%), the low incidence of enterococci resistant to vancomycin (3.1%), BLEE (9.9%), *Pseudomonas aeruginosa* resistant to fluorquinolones and/or carbapenem (25%) and multiresistant *Acinetobacter baumannii* including carbapenem (100%).

The associated mortality was 13.2%. Male, oncological disease, postoperative diagnosis of hepatectomy, postoperative bowel resection and suture dehiscence, and isolated microorganisms in coagulase negative staphylococcus and *Candida albicans* in hemocultures were independently associated with mortality.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Definición, incidencia y tipos de bacteriemia y fungemia.	
Bacteriemia y fungemia de origen abdominal.....	3
1.1.1. Definición de bacteriemia y fungemia.....	3
1.1.2. Incidencia de bacteriemia y fungemia.....	4
1.1.3. Tipos de bacteriemia y fungemia.....	4
1.1.4. Bacteriemia y fungemia de origen abdominal.....	6
1.2. Diagnóstico de bacteriemia y fungemia de origen abdominal.....	9
1.3. Microorganismos causantes de bacteriemia de origen abdominal.....	13
1.4. Sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos.....	15
1.4.1. Definición de resistencia y tipos de resistencia.....	15
1.4.2. Mecanismos de resistencia.....	16
1.4.3. Problemática actual de resistencia a los antimicrobianos. Principales microorganismos resistentes causantes de bacteriemia.....	19
1.5. Factores de riesgo relacionados con mortalidad en bacteriemia de origen abdominal.....	21
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	23
2.1. Hipótesis.....	25
2.2. Objetivos.....	26

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
3.1. Aprobación del proyecto por el Comité Etico.....	29
3.2. Búsqueda bibliográfica.....	29
3.3. Diseño del estudio.....	29
3.4. Características del hospital.....	30
3.5. Población y criterios de inclusión y exclusión.....	30
3.6. Diagrama de flujo de selección de los pacientes.....	32
3.7. Descripción recogida de muestras microbiológicas.....	35
3.8. Base de datos. Variables recogidas.....	37
3.9. Definición de las variables y de las muestras recogidas.....	42
3.10. Análisis estadístico de los datos.....	56
3.11. Medios utilizados.....	58
4. RESULTADOS.....	59
4.1. Casos, demografía y clínica.....	61
4.2. Microorganismos responsables de bacteriemias y/o fungemias de origen abdominal.....	65
4.3. Relación entre los microorganismos aislados en el hemocultivo y los aislados en el líquido abdominal.....	73
4.4. Perfil de resistencia de los microorganismos causantes de bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal a los antimicrobianos.....	78

4.5. Factores de riesgo relacionados con mortalidad en pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.....	88
5. DISCUSIÓN.....	95
5.1. Aportaciones y comparación con otros estudio.....	97
5.2. Limitaciones.....	105
5.3. Fortaleza.....	106
6. CONCLUSIONES.....	107
7. BIBLIOGRAFÍA.....	111

INDICE DE TABLAS

	Pág.
- Tabla 1.3. Microorganismos causantes de bacteriemia de origen abdominal.....	14
- Tabla 4.1.1. Características demográficas de los pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.....	62
- Tabla 4.1.2. Diagnóstico clínico de infección abdominal de los casos de pacientes con bacteriemia y/o fungemia.....	63
- Tabla 4.1.3. Patología asociada a casos de bacteriemia de foco infeccioso abdominal.....	64
- Tabla 4.2.1. Microorganismos implicados en bacteriemias y/o fungemias de foco infeccioso abdominal ordenados por orden de frecuencia dentro de cada grupo de microorganismos.....	66
- Tabla 4.2.2. Microorganismos implicados en todos los episodios de bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal, según episodios e ingresos.....	71
- Tabla 4.3. Microorganismos implicados en 27 pacientes con bacteriemia y/o fungemias confirmadas microbiológicamente de origen abdominal.....	77
- Tabla 4.4.1. Perfil de resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y SCN causantes de bacteriemia de origen abdominal.....	79
- Tabla 4.4.2. Perfil de resistencia de <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> causantes de bacteriemia de origen	

abdominal.....	81
- Tabla 4.4.3. Perfil de resistencia de principales enterobacterias causantes de bacteriemia de origen abdominal.....	83
- Tabla 4.4.4. Bacilos grannegativos no fermentadores causantes de bacteriemia de origen abdominal.....	85
- Tabla 4.4.5. Perfil de resistencia de <i>Candida albicans</i> y <i>Candida</i> <i>no albicans</i> causantes de fungemia de origen abdominal.....	87
- Tabla 4.5. Análisis univariable de no-supervivientes y supervivientes.....	91

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
- Figura 3.6. Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	34
- Figura 4.2.1. Microorganismos implicados en bacteriemias y/o fungemias de foco infeccioso abdominal ordenados por orden de frecuencia de microorganismos.....	69
- Figura 4.3. Coincidencia de los microorganismos aislados en el hemocultivo y en el cultivo de líquido abdominal.....	75

LISTADO DE ABREVIATURAS

Abd: abdomen

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation

BDG: 1-3 beta D glucano

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration

CLI: cultivo de larga incubación

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

DE: desviación estándar

Dr: doctor

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FG: filtrado glomerular

H^a Clínica: historia clínica

Hemo: Hemocultivo

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IPM: índice pronóstico de Manheim

MDRD: modification of diet in renal disease

N: Número

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

R: resistente

RMN: resonancia magnética nuclear

SCN: *Staphylococcus* coagulasa negativo

Scr: creatinina sérica

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo

SIL: sistema de información de laboratorio

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TAC: tomografía axial computerizada

TDX: tesis doctorals en xarxa

TEP: tromboembolismo pulmonar

%R: % Resistencia

1. INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1.- Definición, incidencia y tipos de bacteriemia y fungemia. Bacteriemia y fungemia de origen abdominal.

1.1.1.- Definición de bacteriemia y fungemia.

Se define bacteriemia como la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de éstas en los hemocultivos [1]. El término fungemia se utiliza para designar la presencia de hongos en la sangre [1]. Ambas son complicaciones graves de las infecciones bacterianas y fúngicas. En adelante y para simplificar la lectura, el término bacteriemia incluirá al de fungemia, excepto cuando se indique lo contrario.

La bacteriemia está ocasionada por una variedad de microorganismos e influida por numerosos factores de riesgo dependientes fundamentalmente del huésped y del foco infeccioso que la causa. Las múltiples combinaciones de estos tres elementos, etiología, factores de riesgo y foco infeccioso, explica la variedad de manifestaciones clínicas de la bacteriemia y las grandes diferencias pronósticas.

La mayoría de las fungemias son producidas por el género *Candida*, y se conocen con el nombre de candidemia [2]. Las candidemias se pueden considerar una forma de candidiasis sistémica previa a la afectación de otros órganos profundos [2]. Se consideran

infecciones nosocomiales graves, que se asocian a prolongación de la estancia hospitalaria y elevada morbi-mortalidad [3-6].

1.1.2.- Incidencia de bacteriemia y fungemia.

La incidencia de bacteriemia depende de la población estudiada. En general se estima una incidencia de 83-240 pacientes por cada 100000 habitantes (0,08-0,24% de la población general) [1,7], 5-30 pacientes por cada 1000 pacientes ingresados (0,5-3% de los pacientes ingresados) [7] y 4,9 pacientes por cada 100 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (4,9% de los pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos) [8]. La incidencia de candidemia en España se estima en 4,3 por cada 100000 habitantes (0,0043% de la población general) [9] y 6,9 por cada 1000 pacientes (0,69%) que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos [10].

La incidencia está aumentando en los últimos años [1,7,11-13]. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades de base y en los sometidos a maniobras que alteran los mecanismos locales y generales de defensa frente a la infección [14-16].

1.1.3.- Tipos de bacteriemia y fungemia.

La etiología de las bacteriemias depende fundamentalmente del lugar de adquisición y el foco infeccioso de origen.

Según el lugar de adquisición, las bacteriemias se clasifican en [17,18]:

- Bacteriemias de adquisición en la comunidad: aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, no mediando durante ese periodo ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido.
- Bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios: En esta categoría se incluyen las bacteriemias secundarias a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, las bacteriemias en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres vasculares intravenosos, las bacteriemias en pacientes en hemodiálisis crónica y en diálisis peritoneal y las bacteriemias en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.
- Bacteriemias de origen nosocomial: la que tiene lugar después de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario.

Según el foco de origen:

- Bacteriemias primarias: son las bacteriemias en las que el foco inicial no se conoce a pesar de realizar los métodos diagnósticos necesarios y las asociadas a catéteres vasculares.

- Bacteriemias secundarias: secundarias a un foco infeccioso conocido. Las principales bacteriemias secundarias son de origen urinario, respiratorio, abdominal.

En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología y etiología de las bacteriemias y de las fungemias [1,3,11,19,20], por lo que resultan necesarios estudios epidemiológicos que muestren los microorganismos causantes de cada tipo de bacteriemia, para poder administrar un tratamiento empírico inicial eficaz.

1.1.4.- Bacteriemia y fungemia de origen abdominal.

La bacteriemia de origen abdominal puede ser de adquisición en la comunidad, relacionadas con los cuidados sanitarios o de origen nosocomial, según el lugar de adquisición.

Es una bacteriemia secundaria en la que el foco infeccioso es de origen abdominal.

El foco infeccioso abdominal que produce la bacteriemia puede ser una infección visceral, absceso intravisceral, absceso intraabdominal, peritonitis localizada o peritonitis difusa.

Las infecciones viscerales intraabdominales son, según donde resida el foco de infección: apendicitis, colecistitis, colangitis, diverticulitis y pancreatitis. Los abscesos

intraviscerales se forman en el parénquima de algún órgano abdominal, fundamentalmente abscesos hepáticos y abscesos pancreáticos. Otras veces, los abscesos no son intraviscerales sino que se localizan extravisceralmente pero dentro del compartimento abdominal y se denominan abscesos intraabdominales.

Las infecciones abdominales pueden ser primarias o secundarias a una manipulación quirúrgica.

Las peritonitis se clasifican en primarias, secundarias y terciarias. Las peritonitis primarias, también llamadas peritonitis bacteriana espontánea (PBE) son aquellas en la que no se ha documentado una alteración microscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal; la forma más frecuente es la enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada) seguida de la infección en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Este tipo de peritonitis tiene una etiopatogenia, clínica y tratamiento distinto al resto de peritonitis, típicamente son monomicrobianas y causadas por gérmenes aerobios [21]. Por ello, las peritonitis primarias se suelen estudiar y clasificar aparte [22-27]. Las peritonitis secundarias son una peritonitis cuya causa es la perforación de una víscera hueca. Las peritonitis terciarias se definen como una infección intraabdominal “posinfección” y suelen afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en Unidades de Cuidados Críticos y en los que frecuentemente coexisten infecciones a distancia (infección respiratoria, sepsis por catéter e infección urinaria) [28]. En general, las peritonitis secundarias son polimicrobianas y con presencia de anaerobios estrictos y las peritonitis terciarias suelen estar producidas por gérmenes característicos estafilococos

coagulasa negativos, gram negativos de baja patogenicidad y hongos [21,29]. Los hongos están implicados en la etiología de la peritonitis en un 10-41% de los casos según las series estudiadas [30-35]. Debido a que las peritonitis secundarias y terciarias tienen una etiología de foco infeccioso intraabdominal, se considera el foco infeccioso como el foco origen de la bacteriemia y no la peritonitis secundaria o terciaria, que puede dar lugar a confusión.

Las fungemias de origen abdominal también se producen por un foco infeccioso abdominal. Los procedimientos gastrointestinales (procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas) y las bacteriemias entéricas se consideran factores de riesgo independiente de desarrollar una fungemia [36].

Los conceptos síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y shock séptico son “distintos estadios evolutivos dentro del síndrome clínico de infección” [37-40]. Los pacientes con bacteriemia de origen abdominal pueden encontrarse en cualquiera de estos estadios [39,41,42].

La prevalencia de la infección abdominal continúa siendo muy elevada [29]. A pesar del mejor conocimiento de la fisiopatología, de las pruebas diagnósticas de imagen, de la precocidad en el tratamiento antimicrobiano, de los cuidados perioperatorios y del avance de la técnica quirúrgica, todavía un porcentaje elevado de pacientes con infección abdominal desarrollan estadios avanzados de la enfermedad y presentan bacteriemia y/o fungemia por el paso de microorganismos al torrente sanguíneo [29]. Desgraciadamente, la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección abdominal y a la bacteriemia de origen

abdominal continúa siendo muy alta [29,43]. Sin embargo, aunque se trata de un tipo de bacteriemia frecuente y asociada a una elevada morbi-mortalidad, los estudios sobre bacteriemia de origen abdominal son escasos [44-46].

1.2.- Diagnóstico de bacteriemia y fungemia de origen abdominal.

La bacteriemia y la fungemia tienen una metodología diagnóstica muy similar. Ambas se producen cuando los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y se multiplican a un ritmo que supera la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminarlos [47].

El diagnóstico definitivo de la bacteriemia se establece cuando se aísla el microorganismo causal en la sangre del enfermo mediante el cultivo de ésta [47]. En el caso de fungemia, el aislamiento del hongo en el hemocultivo también es necesaria para el diagnóstico [48], pero el crecimiento de éstos es más lento [49]. Por ello, en los últimos años se están utilizando biomarcadores que puedan contribuir al diagnóstico precoz de la fungemia, entre ellos destacan la detección combinada de anticuerpos mananos y antimananos, los test serológicos para la medición de BDG (1-3-beta D glucano) y, con menor evidencia los test moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa [50-53]. Sin embargo, no se dispone de estas técnicas en todos los centros, y el hemocultivo positivo se sigue considerando el método diagnóstico “gold standard” [54]. La presencia de hongos en la sangre confirma el diagnóstico de fungemia e indica claramente una infección invasiva [55].

La extracción de hemocultivos debe realizarse, antes de la administración de la terapia antimicrobiana sistémica, siempre que exista sospecha clínica de infección intraabdominal grave [56-61].

Se debe diferenciar la bacteriemia verdadera de la “pseudobacteriemia”, que se define como el aislamiento de microorganismos en sangre que no se corresponde con el estado clínico del paciente, causada por la contaminación de las muestras de los hemocultivos [62].

El diagnóstico de una bacteriemia es por lo tanto microbiológico, pero en ocasiones se producen signos clínicos que orientan hacia su diagnóstico, como fiebre o hipotermia (en caso de neonatos y ancianos), escalofríos, leucocitosis o granulocitopenia, deterioro uni o multiorgánico de etiología no aclarada, shock, compromiso hemodinámico de causa desconocida y/o combinaciones de algunos de ellos [56]. En ocasiones, la candidemia se acompaña de un rash cutáneo en tronco y extremidades que asemeja a una reacción cutánea [63].

El diagnóstico de la infección abdominal, en cambio, suele ser clínico, apoyado por pruebas de imagen (ecografía abdominal, TAC, RMN). El cultivo de líquido abdominal (cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso intraabdominal) no es necesario para el diagnóstico de infección abdominal, aunque las guías recomiendan su obtención cuando es

posible [64-67]. La extracción de líquido abdominal se realiza por cirugía abierta o laparoscópica o por punción percutánea y su uso no está extendido [45,68].

La probabilidad de que el resultado de los hemocultivos positivos representen una bacteriemia verdadera aumenta cuando la muestra se obtiene adecuadamente. Algunos estudios sugieren que el momento óptimo para la extracción de hemocultivos es exactamente antes del inicio de los escalofríos [56]. Como este hecho es imposible de predecir con exactitud, se recomienda que la sangre para cultivo sea extraída lo antes posible después del comienzo de la fiebre y los escalofríos, o siempre que se sospeche una infección grave [56]. La toma de muestras no debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico empírico [58].

El modo correcto de extraer los cultivos se describe detalladamente en el documento de “Hemocultivo” de las “Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica” [56]. Las punciones serán, preferiblemente, de venas periféricas del antebrazo. No se ha demostrado que aporte ninguna ventaja la punción de arteria. Tampoco se debe obtener la muestra de una vía central. Resulta fundamental una técnica de asepsia adecuada con alcohol isopropílico o etílico de 70° durante 30 segundos y aplicación a continuación una solución yodada (tintura de yodo al 1-2% durante 30 segundos o povidona yodada al 10% durante 1 minuto) cubriendo un área circular de 2-4 cm de diámetro. Con una técnica aséptica correcta, el número de hemocultivos contaminados no debe exceder del 3%. En general, se consideran microorganismos contaminantes *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*,

Corynebacterium spp. y otros que forman parte de la microbiota de la piel, siempre que su presencia no se repita en más de una muestra por paciente [56]. El número de extracciones considerado óptimo para la documentación de un episodio de bacteriemia es de 2 a 3, utilizando siempre lugares diferentes de venopunción. De este manera logran detectarse más del 95% de las bacteriemias. Un mayor número de extracciones es desaconsejable desde el punto de vista coste/beneficio e incrementa innecesariamente el trabajo del laboratorio. Teniendo en cuenta que las bacterias son eliminadas rápidamente de la sangre por las células del sistema reticuloendotelial, no se recomiendan extracciones separadas por periodos de tiempo concretos. El volumen recomendado por cada venopunción en adultos es de 10 ml, ya que con volúmenes menores se ha demostrado una disminución del índice de positividad.

El cultivo de líquido abdominal también se debe realizar antes de administrar el tratamiento antibiótico. El modo correcto de hacerlo se describe en “Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales” de las “Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica” [64,65]. En general, se recomienda que las muestras se recojan con cirugía abierta o laparoscópica o por punción percutánea en las máximas condiciones de asepsia. El líquido peritoneal de las peritonitis secundarias o terciarias, la bilis o los abscesos intraabdominales o intraviscerales se deben aspirar directamente del campo quirúrgico o por punción percutánea e inocular en un vial estéril para aerobios y otro para anaerobios. Se desaconseja el uso de la torunda para la toma de muestras.

1.3.- Microorganismos causantes de bacteriemia de origen abdominal.

Los escasos estudios que existen de bacteriemia de origen abdominal muestran una prevalencia de microorganismos gramnegativos, seguidos de grampositivos, anaerobios y hongos [44,45].

De entre los microorganismos gramnegativos destacan: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., de los gram positivos: Estafilococos coagulasa negativos (SCN), *Enterococcus* spp., y *Staphylococcus aureus*, de los anaerobios: *Bacteroides fragilis* y de los hongos: *Candida albicans* y *Candida* no-albicans. Aunque la mayor o menor prevalencia de éstos depende de las series estudiadas [44,45].

La mayoría son monomicrobianas, aunque un porcentaje elevado son polimicrobianas (20-22%).

Los microorganismos gramnegativos son los principales responsables de la bacteriemia de origen abdominal, pero no de otros tipos de bacteriemia [69]. La elevada frecuencia de causa polimicrobiana también es característico de la bacteriemia de origen abdominal. Esto se explica por el hecho de que los microorganismos gramnegativos son los principales responsables de las infecciones intraabdominales, y éstas muy frecuentemente son polimicrobianas [70].

Tabla 1.3. Microorganismos causantes de 96 bacteriemias de origen abdominal. De Waele *et al* [44].

Microorganismos causantes de bacteriemia de origen abdominal	Total (%)
Gramnegativos	72 (58,5%)
<i>E. coli</i>	19
<i>Enterobacter</i> spp.	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Acinetobacter</i> spp.	9
<i>Klebsiella</i> spp.	7
<i>Citrobacter</i> spp.	6
<i>Serratia marcesens</i>	4
<i>Proteus</i> spp.	2
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Providencia</i> spp.	1
Grampositivos	32 (26%)
Coagulase-negative staphylococci	11
<i>Enterococcus</i> spp.	10
<i>S. aureus</i>	7
Streptococci other than enterococci	3
<i>Micrococcus</i> spp	1
Anaerobios	10 (8,5%)
<i>Bacteroides fragilis</i>	7
Otros	3
Hongos	9 (7,3%)
<i>C. glabrata</i>	4
<i>C. albicans</i>	4
<i>C. parapsilosis</i>	1

En la etiología de la infección intraabdominal de origen comunitario predominan los bacilos gramnegativos, con *Escherichia coli* a la cabeza (25-30%), seguido a distancia de *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos anaerobios, fundamentalmente del grupo de *Bacteroides fragilis* ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia de los cultivos microbiológicos. Los cocos grampositivos también son relevantes en la infección intraabdominal, destacando los *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, y en menor medida, *Enterococcus* spp, fundamentalmente *Enterococcus faecalis*.

En la infección intraabdominal de inicio nosocomial, principalmente de origen postoperatorio, *E. coli* sigue siendo la enterobacteria más frecuentemente implicada junto a *Enterobacter* spp. La frecuencia de aislamiento de *Bacteroides fragilis* es menor que en la infección intraabdominal comunitaria y la presencia de *Enterococcus* spp. es más elevada, incluyendo a *Enterococcus faecium*. La prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* es sólo discretamente superior a la infección intraabdominal comunitaria, sin embargo presenta un patrón de resistencias mayor. [71-73].

1.4.- Sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos.

1.4.1.- Definición de resistencia y tipos de resistencia.

La resistencia de un microorganismo a un antimicrobiano se define como la capacidad de un microorganismo de sobrevivir y multiplicarse en presencia de un

antimicrobiano. Hay que diferenciar entre resistencia natural y adquirida [74]. Cuando un determinado microorganismo es intrínsecamente resistente a un antimicrobiano sin necesidad de adquirir un mecanismo de resistencia adicional, se trata de resistencia natural o intrínseca. Cuando en una cepa que es naturalmente sensible a un antimicrobiano, aparecen cepas capaces de sobrevivir y multiplicarse en presencia del mismo, se trata de resistencia adquirida.

También hay que diferenciar entre resistencia microbiana y resistencia terapéutica [74]. La primera corresponde a la pérdida de sensibilidad de un microorganismo a un antimicrobiano (“*in vitro*”); mientras que la segunda depende de varios factores: dependientes del huésped (patología de base, alteraciones inmunológicas, lugar de la infección), del antimicrobiano (farmacocinética, farmacodinamia) y del propio microorganismo (factores de virulencia). Por lo tanto, una sensibilidad *in vitro* no necesariamente implica efectividad clínica.

1.4.2.- Mecanismos de resistencia.

La adquisición de la resistencia puede producirse por mutaciones en el ADN cromosómico del propio microorganismo o por la obtención de material genético extracromosómico que codifique genes de resistencia mediante procesos de transferencia genética. Las primeras sólo son capaces de transmitirse verticalmente. La exposición a los antibióticos da lugar a la selección de mutantes resistentes o de aquellas bacterias que han adquirido material genético que les confiere resistencia y este mecanismo de resistencia es

de difusión horizontal. El proceso de selección de mutantes puede ser importante en el ámbito nosocomial para algunas familias de antibióticos y microorganismos. Sin embargo, cuando la multiresistencia es debida a la adquisición de determinantes de resistencia exógenos, la situación es más compleja desde el punto de vista epidemiológico, ya que estos elementos presentan una elevada capacidad de diseminación. Además, es habitual la coexistencia de múltiples genes de resistencia en el mismo elemento genético transferible. La transferencia de material genético entre bacterias puede tener lugar a través de tres procesos: transformación, transducción y conjugación. Además de estos tres mecanismos de difusión horizontal de la resistencia, existen elementos genéticos móviles, que, dentro del genoma bacteriano, permiten la movilidad de genes de una región a otra. Esto permite la movilización de material genético inicialmente de origen cromosómico a un plásmido, y viceversa. Entre estos elementos se encuentran las secuencias de inserción, los transposones y los integrones [75].

Los mecanismos de resistencia adquirida son variados para cada antimicrobiano / grupo de antimicrobianos. En general, éstos se clasifican en cuatro grupos:

1. Producción de enzimas que inactivan o modifican al antimicrobiano.
2. Disminución de la cantidad de fármaco que alcanza su diana de acción en la célula bacteriana. Esto se produce por: a) alteración en la penetración del antimicrobiano a través de las envolturas bacterianas, por disminución de la permeabilidad o bloqueo del mecanismo de entrada o b) bombeo activo del antimicrobiano hacia el exterior de la célula (bombas de expulsión activa).
3. Alteraciones en el sustrato o diana de acción del antimicrobiano.

4. Empleo de vías metabólicas alternativas.

Los principales fenotipos de resistencia en la microbiota nosocomial son: i) la resistencia/heteroresistencia y la tolerancia a la vancomicina en grampositivos (SARM, enterococo) y ii) las bombas de eflujo/mecanismos enzimáticos de resistencia (BLEEs, AmpC, betalactamasa con actividad carbapanemasa (dentro de este grupo se encuentran las metalobetalactamasas) en gramnegativos [76-78].

La resistencia a la meticilina implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas, y es el principal mecanismo de resistencia de *Staphylococcus aureus*. La disminución de la sensibilidad a la vancomicina en *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) puede manifestarse como heteroresistencia, que se define como presencia de resistencia en una pequeña subpoblación seleccionable de la población bacteriana total de la cepa [79].

La tolerancia puede definirse como la capacidad de las bacterias para sobrevivir pero no crecer, es decir por una ausencia de disminución significativa del número de bacterias por las concentraciones conseguidas tras una dosis normalmente letal de un determinado antibiótico [80]. En el caso de los enterococos se ha descrito elevada incidencia de tolerancia en *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, tanto a vancomicina como a teicoplanina [81].

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se definen como las enzimas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y los monobactámicos, pero no las cefamicinas o los carbapenémicos. Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan co-resistencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas. Se han detectado con mayor frecuencia en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* [82,83].

Las betalactamasas AmpC pueden hidrolizar penicilinas, cefamicinas, oximinocefalosporinas y monobactams, pero no son activas frente a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. Constituye un importante mecanismo de resistencia de las enterobacterias [82,84].

Las carbapenemasas son capaces de hidrolizar carbapenémicos y constituyen en la actualidad el principal mecanismo de resistencia de enterobacterias a los antibióticos carbapenémicos [82,85-88].

Todos estos fenotipos pueden encontrarse, con distinta frecuencia, en las bacteriemias [89]. En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en el perfil de resistencias de los microorganismos causantes de las bacteriemias [1].

1.4.3.- Problemática actual de resistencia a los antimicrobianos. Principales microorganismos resistentes causantes de bacteriemia.

En general, los pacientes que contraen infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes tienen peor pronóstico y un mayor riesgo mortal que los individuos infectados con bacterias de la misma especie que no presenten esas resistencias [90]. La resistencia a los antimicrobianos compromete la prevención y el tratamiento eficaces de un número cada vez mayor de infecciones causadas por bacterias y hongos, y se asocia a un incremento de costes sanitarios, estancia hospitalaria y mortalidad [91].

El informe de la OMS publicado en el año 2014, titulado “Antimicrobial resistance: global report on surveillance” (“Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia”), señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos distintos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, entre ellas la bacteriemia [92]. En Europa, el informe pone de manifiesto la existencia de una amplia resistencia de *S. aureus* resistentes a la meticilina y de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación [92].

En los últimos años se han desarrollado nuevos antibióticos para contrarrestar la no-sensibilidad en grampositivos, sin embargo la acumulación de factores de resistencia en gramnegativos están limitando mucho las posibilidades terapéuticas de algunos de ellos multirresistentes/panresistentes. Se puede decir que, actualmente, los principales microorganismos resistentes implicados en las bacteriemias de origen abdominal son:

- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).
- *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (ERV).

- *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación (incluyendo productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)), quinolonas y carbapenem.
- *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y carbapenem.
- *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a cefalosporinas de cuarta generación, quinolonas, piperacilina-tazobactam y carbapenem.
- *Acinetobacter baumannii* resistentes a cefalosporinas de cuarta generación, quinolonas, piperacilina-tazobactam y carbapenem.
- *Candida albicans* y *Candida* no albicans resistentes a fluconazol.

1.5.- Factores de riesgo relacionados con mortalidad en bacteriemia de origen abdominal.

La bacteriemia de origen abdominal se asocia con altos índices de mortalidad. Los escasos estudios publicados muestran una mortalidad asociada entre un 27,8% - 90% [44,45,93,94]. Las diferencias entre las series depende fundamentalmente de los criterios de selección de los pacientes con bacteriemia de origen abdominal (presencia sepsis, ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, etc).

El foco de origen abdominal constituye por sí mismo un factor de riesgo independiente de mortalidad en las bacteriemias [93-95]. Los otros factores de riesgo

descritos independientes de mortalidad son: la edad, el fallo renal, el antibiótico empírico inadecuado y el control del foco infeccioso inadecuado [44,45].

Otras patologías asociadas como EPOC, diabetes mellitus, enfermedad neoplásica activa, leucopenia, tratamiento con inmunosupresores, tratamiento con corticoides y tratamiento con quimioterapia se han relacionado con fracaso del tratamiento empírico inicial en la infección intraabdominal y mal pronóstico pero no se ha estudiado específicamente como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia de origen abdominal [29].

Los microorganismos causantes de la bacteriemia y los causantes de la infección intraabdominal, y la resistencia adquirida a ciertos antimicrobianos también se han intentado relacionar con el aumento de mortalidad pero los resultados son contradictorios [44]. No hemos encontrado ningún estudio que determine si el tratamiento empírico inadecuado al resultado del líquido abdominal puede ser un factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. Hipótesis.

En los últimos años, en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, se ha puesto en marcha un protocolo de recogida de muestra de líquido peritoneal y hemocultivos lo antes posible, en todo paciente que se interviene quirúrgicamente de alguna patología infecciosa intraabdominal para iniciar precozmente un tratamiento antimicrobiano empírico eficaz.

Sabemos que los agentes causantes de la bacteriemia y los causantes de infección intraabdominal están cambiando en estos últimos años y están aumentando las resistencias antimicrobianas, sobre todo tras el uso extendido de β -lactámicos de amplio espectro.

En los pacientes con bacteriemia de origen abdominal, en la mayoría de las ocasiones, no se sabe si los microorganismos que causan la bacteriemia son los mismos que los que causan la infección abdominal. La causa de la bacteriemia puede ser el foco abdominal u otro foco infeccioso que coincida simultáneamente. Sorprendentemente, hasta ahora, no se ha demostrado la relación que existe entre los microorganismos responsables de la bacteriemia y los causantes de la infección abdominal.

Nuestra hipótesis es que si conociésemos los microorganismos causantes de bacteriemia y los causantes de infección abdominal, podríamos saber si los

microorganismos causantes de la infección abdominal son los responsables de la bacteriemia. Además, si conociésemos el perfil de resistencias de estos microorganismos a los antimicrobianos, podríamos mejorar el tratamiento empírico inicial.

2.2.- Objetivos.

En el presente estudio se plantearon los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:**

1. Conocer los microorganismos causantes de bacteriemia y de fungemia en pacientes con infección abdominal en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013.

- **Objetivos secundarios:**

2. Analizar la relación existente entre los microorganismos aislados en las muestras de sangre y los aislados en el cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso (cultivo de líquido intraabdominal) de estos pacientes.
3. Conocer y analizar el grado de sensibilidad/resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos a utilizar ante estas infecciones.
4. Determinar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad asociada a infección en estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.- MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1.- Aprobación del proyecto por el Comité Ético.

Este estudio se ha realizado según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y ha sido aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. (Código Ceic: 33/14)

3.2.- Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/Medline empleando los términos MESH: “bacteriemia AND intraabdominal infection”, “fungemia AND intraabdominal infection” y buscando referencias de interés dentro de las publicaciones halladas. También se realizó una búsqueda empleando los mismos términos en las bases de datos Cochrane Library y UptoDate. Se revisaron otros proyectos de investigación y tesis doctorales en las bases de TESEO y TDX (Tesis Doctorals en Xarxa).

La búsqueda bibliográfica permitió seleccionar las variables relacionadas con la sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos y los factores de riesgo relacionados con mortalidad en los pacientes con bacteriemia de origen abdominal.

3.3.- Diseño del estudio.

Se trata de un estudio epidemiológico clínico, observacional, concretamente de cohorte retrospectiva o histórica.

3.4.- Características del hospital.

El Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (España) es un hospital con capacidad docente, de 531 camas. Atiende a una población de 363222 personas. Tiene aproximadamente 25000 ingresos/años. Durante el periodo estudiado, desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2013 registró: 25140 ingresos en 2011, 24585 ingresos en 2012 y 25466 ingresos en 2013, y se realizaron 18925 intervenciones quirúrgicas en 2011, 18744 en 2012 y 20223 en 2013.

3.5.- Población y criterios de inclusión y exclusión.

Del total de la población atendida en el hospital se seleccionaron todos los pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Cirugía General y Servicio de Digestivo en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013, que en algún momento de su ingreso presentaron bacteriemia y/o fungemia y que el foco infeccioso fue de origen abdominal.

Para ello se revisó el SIL (Sistema de información de laboratorio) del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Dr. Peset para detección y análisis de todos los

hemocultivos positivos. Se estudió cada caso de paciente con bacteriemia y/o fungemia en este periodo para poder determinar aquellos casos positivos con foco infeccioso de origen abdominal, así como los datos microbiológicos de los aislamientos.

Los demás datos o variables a analizar se obtuvieron de la Historia Clínica informatizada con el Programa informático clínico Orion (Orion Clinic. Version 6.6. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia, España), configurándose una base de datos específica para este trabajo cuya unidad de análisis fue el paciente.

Se establecieron como criterios de inclusión los de aquellos pacientes mayores de 18 años ingresados a cargo del Servicio de Cirugía General y Servicio de Digestivo que en algún momento de su ingreso presentaron bacteriemia y/o fungemia y cuyo diagnóstico inicial era: apendicitis, colecistitis, colangitis, diverticulitis, gastroenteritis-enterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, pancreatitis, perforación de víscera hueca abdominal, absceso intravisceral, absceso intraabdominal, dehiscencia de sutura abdominal, oclusión intestinal, rotura esplénica, postoperatorio de cirugía abdominal y foco abdominal de etiología no filiada.

Se aplicaron como criterios de exclusión:

- i. Pacientes menores de 18 años.
- ii. Pacientes con bacteriemia y/o fungemia cuyo diagnóstico inicial era cualquier otro de apendicitis, colecistitis, colangitis, diverticulitis, gastroenteritis/enterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis

isquémica, pancreatitis, perforación de víscera hueca abdominal, absceso intravisceral, absceso intraabdominal, dehiscencia de sutura abdominal, oclusión intestinal, rotura esplénica, postoperatorio de cirugía abdominal y foco abdominal de etiología no filiada.

- iii. Bacteriemias y las fungemias cuyo foco fue la peritonitis bacteriana espontánea [25], por tratarse de una entidad que tiene lugar en una población con una patología específica y etiología distinta [22-27].

3.6.- Diagrama de flujo de selección de los pacientes.

Del SIL del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Dr. Peset, se seleccionaron inicialmente todos los pacientes con hemocultivos positivos, entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013, tomando como muestra de nuestro estudio los procedentes de pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Cirugía General y Servicio de Digestivo de este hospital durante este periodo y que en algún momento de su ingreso presentaron bacteriemia y/o fungemia cuyo foco infeccioso fue de origen abdominal.

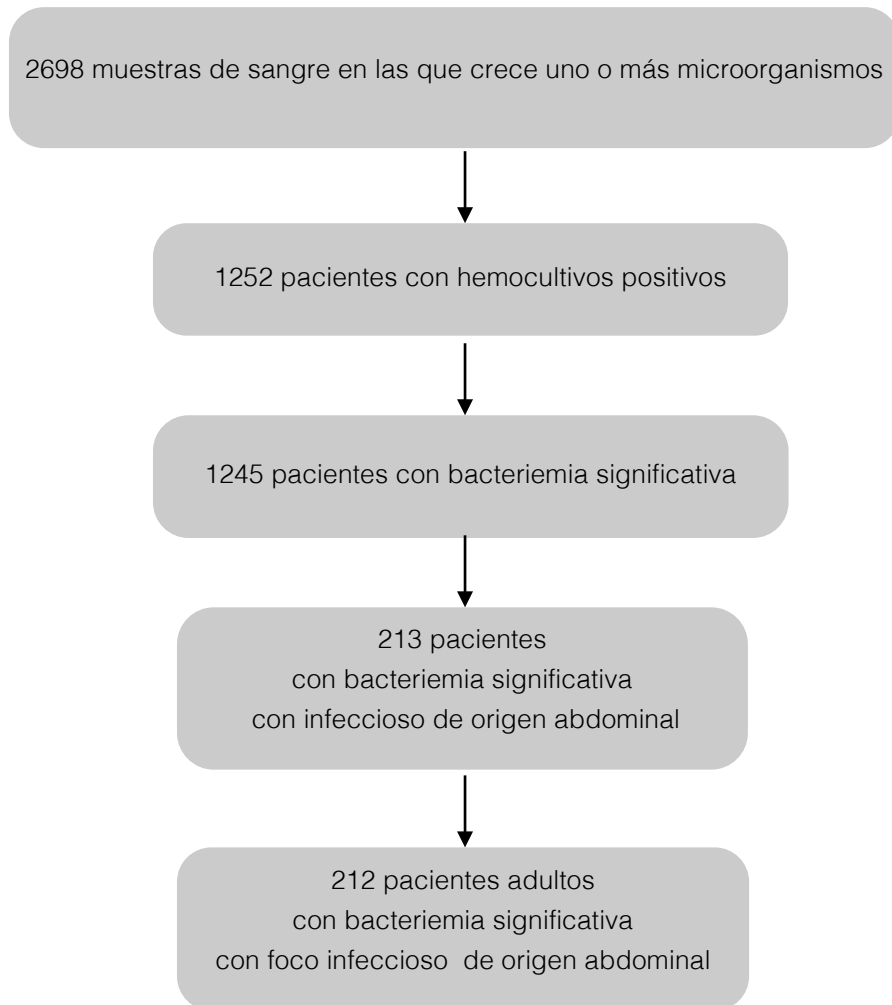
El tamaño muestra fue, tras el proceso de selección, que se resume en la figura 3.6., de un total de 212 pacientes.

Este proceso se realizó de la siguiente manera:

1. Se revisaron 2698 muestras (muestras de sangre en las que crecía algún microorganismo, entre el 1/1/2011-31/12/2013). De aquellas muestras positivas con idéntico aislamiento que correspondían al mismo paciente en frascos distintos tomados en el mismo episodio, se seleccionó sólo la primera, suprimiendo de la base las muestras repetidas.
2. Tras esta selección y tras suprimir las muestras repetidas de paciente/episodio, el total de casos en los que crecía algún microorganismo fue de 1252 hemocultivos.
3. Se eliminaron además aquellos casos de hemocultivos positivos pero considerados como “contaminante”, quedando así 1245 pacientes con bacteriemia significativa.
4. De estos 1245 pacientes con bacteriemia significativa, tras identificar caso de bacteriemia primaria o secundaria a foco, los casos que correspondían a origen abdominal y que estuvieron ingresados a cargo del Servicio de Cirugía General y Servicio de Digestivo fueron 213 pacientes.
5. De estos 213 pacientes con bacteriemia significativa con foco infeccioso abdominal ingresados a cargo del Servicio de Cirugía General y Servicio de Digestivo, se eliminó 1 paciente al ser menor de 18 años, siendo pues el tamaño muestral objeto de estudio de 212 pacientes.

De estos 212 casos, se revisaron además todos los cultivos para este estudio microbiológico extraídos a estos pacientes durante las fechas próximas al episodio y se incluyó en cada paciente los resultados de los cultivos de líquidos intraabdominales.

Figura 3.6. Diagrama de flujo de selección de pacientes.



3.7.- Descripción de recogida de muestras microbiológicas.

Los hemocultivos en frascos para aerobios y anaerobios se solicitaron a criterio del facultativo responsable, en caso de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ó cuando existió sospecha clínica de bacteriemia. Se extrajeron, cuando fue posible, antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Los cultivos de líquidos abdominales (cultivo de líquido peritoneal, bilis o abscesos intraabdominales) también se solicitaron a criterio del facultativo responsable, y se tomaron a través de cirugía abierta o laparoscópica o por punción percutánea.

Cuando en los hemocultivos crecía un estafilococo coagulasa negativo (SCN) u otro posible microorganismo contaminante de la piel, se consideró hemocultivo positivo sólomente si crecían éstos en al menos 2 de las 2 - 3 extracciones realizadas. Los otros casos se consideraron hemocultivos contaminados y fueron excluidos del estudio.

De los pacientes que tenían al menos un hemocultivo positivo y el foco infeccioso primario era de origen abdominal, se recogieron también los resultados de un segundo o un tercer hemocultivo positivo, cuando se obtenían después de 7 días del hemocultivo anterior dentro del mismo ingreso hospitalario y se consideró como una segunda o tercera bacteriemia y/o fungemia respectivamente. De estos pacientes también se recogieron los reingresos hospitalarios con episodios nuevos de bacteriemia en los que volvía a haber un hemocultivo positivo.

Según el protocolo ya instaurado en nuestro hospital, los hemocultivos se recogieron según las “Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)” para extracción de hemocultivos [56]. La muestra de sangre periférica para hemocultivo se extrajo de una vena, utilizándose generalmente las del antebrazo. Cada muestra de sangre se obtuvo de lugares de venopunción diferentes. Se realizó una asepsia correcta de la zona de punción según las recomendaciones de la SEIMC, que incluyen limpieza de la zona con alcohol isopropílico o etílico de 70° durante 30 segundos y aplicación a continuación una solución yodada, cubriendo un área circular de 2-4 cm de diámetro. Antes de proceder a la extracción se limpiaron los tapones de los frascos de hemocultivo con un antiséptico que se dejó secar para evitar su entrada en el interior del frasco al inocular la sangre. En cada petición de hemocultivo, se extrajeron 2 ó 3 parejas de frascos para aerobios y anaerobios, inoculando en cada punción 5-10 mL. Estos frascos obtenidos se remitieron inmediatamente al laboratorio. El estudio micológico también se obtuvo a través del hemocultivo, utilizando la misma extracción que para el estudio bacteriológico.

Los cultivos de líquidos abdominales (cultivo de líquido peritoneal, bilis o abscesos intraabdominales) se recogieron según las recomendaciones de la SEIMC para el “Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales” [64,65]. El líquido peritoneal se obtuvo por cirugía abierta o laparoscópica o por punción percutánea. En las peritonitis secundarias y terciarias, en las que existía líquido libre abdominal, éste se aspiró con jeringa y aguja la mayor cantidad posible de muestra y se inoculó directamente en frascos de hemocultivos para aerobios y anaerobios, procesándose como muestras para

“cultivo de larga incubación (CLI)”. Las muestras de bilis se obtuvieron por aspiración percutánea con jeringa y aguja o mediante procedimiento quirúrgico. Se obtuvo un volumen entre 1 y 5 mL y se inoculó igualmente como CLI en frascos para aerobios y anaerobios. En caso de exudados de abscesos y exudados de heridas se recogieron por aspiración con jeringa y aguja mediante procedimientos quirúrgicos o por vía percutánea guiada por imagen. El material obtenido se transfirió directamente en CLI para aerobios y anaerobios. No se utilizaron para cultivo los tubos de drenaje ni las muestras recogidas en las bolsas de drenaje por considerarse éstas como “muestra posiblemente contaminada”.

3.8.- Base de datos. Variables recogidas.

Se construyó una base de datos “ad hoc” cuya unidad de análisis fue el paciente, a partir de la revisión de la base de datos y el SIL del Servicio de Microbiología Clínica y la Historia Clínica informatizada con el Programa informático clínico Orion. Se revisaron todos los hemocultivos positivos y se estudiaron cada uno de ellos en el ingreso hospitalario correspondiente, determinando en cuáles el foco infeccioso de la bacteriemia secundaria fue de origen abdominal. Una vez seleccionados los pacientes con hemocultivos positivos cuyo foco infeccioso fue de origen abdominal y que cumplieran los criterios de inclusión, se recogieron, mediante revisión de dicha historia, las siguientes variables (Cuaderno de recogida de datos).

1. Características demográficas:

- Sexo
- Edad

2. Antecedentes patológicos:

- EPOC
- Insuficiencia cardíaca
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia renal
- Enfermedad oncológica
- Tratamiento inmunosupresor
- Leucopenia
- Tratamiento con corticoides
- Tratamiento con quimioterapia

3. Variables del ingreso hospitalario y del proceso infeccioso:

3.1. Variables clínicas

3.1.1. Motivo de ingreso:

- Apendicitis
- Colecistitis
- Colangitis
- Diverticulitis
- Gastroenteritis-enterocolitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Colitis isquémica
- Pancreatitis
- Perforación víscera hueca abdominal

- Absceso intravisceral
- Absceso intraabdominal
- Dehiscencia de sutura abdominal
- Oclusión intestinal
- Postoperatorio de resección intraabdominal
- Postoperatorio de esofagectomía
- Postoperatorio de gastrectomía
- Postoperatorio de hepatectomía
- Postoperatorio de embolización hepática
- Postoperatorio de pancreatectomía
- Postoperatorio de colecistectomía
- Postoperatorio de Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- Foco abdominal desconocido

3.1.2. Control del foco infeccioso. Procedimiento realizado después de la extracción del hemocultivo

3.1.3. Tratamiento antibiótico/antifúngico empírico administrado

3.1.4. Adecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del hemocultivo

3.1.5. Adecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del líquido abdominal

3.1.6. Días de ingreso hospitalario

3.1.7. Reingreso hospitalario

3.1.8. Mortalidad asociada

3.1.9. Mortalidad cruda

3.2. Variables microbiológicas

3.2.1. Microorganismo obtenido en los cultivos

i. Cocos grampositivos:

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- Otros *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus mitis*
- Otros *Streptococcus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Otros *Enterococcus*

ii. Bacilos grampositivos:

- *Clostridium perfringens*

iii. Bacilos gramnegativos fermentadores:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp
- *Enterobacter* spp
- *Citrobacter* spp
- *Proteus* spp
- Otras enterobacterias

iv. Bacilos gramnegativos no fermentadores:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas* spp
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- Otros bacilos gramnegativos no fermentadores

V. Hongos levaduriformes:

- *Candida albicans*
- *Candida* no-albicans

3.2.2. Sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos utilizados según antibiograma

i) Antibióticos:

- B-lactámicos: penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, meticilina, cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, ertapenem.
- Aminoglucósidos: gentamicina, tobramicina, amikacina.
- Quinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino.
- Macrólidos: eritromicina, claritromicina.
- Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina.
- Tetraciclinas: tetraciclina, doxiciclina, minociclina, tigeciclina.
- Otros: rifampicina, clindamicina, linezolid, daptomicina, trimetropim-sulfametoxazol, colistina, fosfomicina.

ii) Antifúngicos: anfotericina B, fluconazol, posaconazol, voriconazol, itraconazol, micafungina, caspofungina, anidulafungina.

3.9.- Definición de las variables y de las muestras recogidas.

A continuación se definen las variables recogidas en la base, seleccionadas tras la revisión de la literatura sobre el tema.

1. Características demográficas:

- Sexo. Mujer / Varón.
- Edad. Edad (años). Se estudió también la variable de edad ≥ 65 años.

2. Antecedentes patológicos:

- EPOC. Ya definida en Hª Clínica. (Sí / No).
- Insuficiencia renal. Ya definida en Hª Clínica ó $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, en el momento de la bacteriemia. (Sí / No).

Para el FG se utilizó la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), según recomienda la Sociedad Española de Nefrología.

La fórmula CKD-EPI es una fórmula que calcula el FG estimado. Se ha publicado recientemente como una modificación de la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [96]. Es una fórmula que disminuye el sesgo o la subestimación que se da en MDRD, sobre todo en $FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por lo que parece ser la fórmula menos imperfecta actualmente para calcular el FG. Además, no necesita el peso corporal del paciente. La fórmula es muy compleja pero existen múltiples programas informáticos que la calculan:

$FR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^{\infty} \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{age} \times 1,018$ [if female] \times 1,159 [if black] donde Scr es creatinina sérica (mg/dL), k es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, ∞ es -0,329 para mujeres y -0,411 para hombres, min indica el mínimo Scr/k ó 1, y max indica el máximo Scr/k ó 1.

Se calcula con el valor de creatinina de la analítica inmediatamente anterior al día de la bacteriemia, ese mismo día de la bacteriemia o el día anterior que se haya extraído una analítica.

- Insuficiencia cardiaca. Ya definida en H^a Clínica, ya que se trata de un conjunto de síntomas, signos y evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo. (Sí / No).
- Enfermedad oncológica. Diagnosticada en los últimos 5 años, también se considera cuando el diagnóstico se realiza durante el ingreso que motiva la bacteriemia (perforación u obstrucción de colon por neoplasia de colon). (Sí / No).
- Tratamiento inmunosupresor. El paciente estaba con tratamiento domiciliario con inmunosupresores en el momento del ingreso hospitalario. (Sí / No).
- Leucopenia. Recuento leucocitos $< 4 \times 10^9/L$ en el momento de la bacteriemia. Se calcula con el valor de leucocitos de la analítica inmediatamente anterior al día de la bacteriemia o el mismo día de la bacteriemia. (Sí / No).
- Tratamiento con corticoides. El paciente estaba con tratamiento domiciliario con corticoides en el momento del ingreso hospitalario. (Sí / No).

- Tratamiento con quimioterapia. El paciente estaba recibiendo tratamiento con ciclos de quimioterapia en el último año del ingreso hospitalario. (Sí / No).

3. Variables del ingreso hospitalario y del proceso infeccioso:

3.1. Variables clínicas:

3.1.1. Diagnóstico del foco infeccioso primario: Se tomó como diagnóstico del foco infeccioso primario el que estaba escrito en la Historia Clínica como causa de la infección abdominal por el facultativo responsable, basado en un diagnóstico clínico, apoyado por cultivos microbiológicos cuando se consideró necesario. Cuando el diagnóstico del foco infeccioso primario era la causa de una peritonitis, secundaria o terciaria, se siguió recogiendo como diagnóstico principal el foco infeccioso que había originado la peritonitis. No se incluyeron los diagnósticos de peritonitis secundaria o terciaria, ya que éstos pueden estar producidos por varias causas de infección abdominal. Cuando existieron dos ingresos hospitalarios en el mismo paciente, separados por más de 30 días, por el mismo motivo o por distinto motivo, en los que se produjo una bacteriemia con foco de origen abdominal, se recogió también el diagnóstico principal del segundo ingreso.

- Apendicitis aguda. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Colecistitis aguda. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Colangitis aguda. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Diverticulitis aguda. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Gastroenteritis aguda / enterocolitis. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).

- Enfermedad inflamatoria intestinal. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn: brote de Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn, perforación relacionada con Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn. (Sí / No).
- Colitis isquémica. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Pancreatitis aguda. Diagnóstico principal del ingreso. (Sí / No).
- Perforación de víscera hueca abdominal. Diagnóstico principal del ingreso: Perforación de estómago, perforación de intestino, perforación de colon. (Sí / No).
- Absceso intravisceral. Diagnóstico principal del ingreso: absceso hepático. (Sí / No).
- Absceso intraabdominal. Diagnóstico principal del ingreso o durante el ingreso: absceso en cavidad abdominal. (Sí / No).
- Dehiscencia de sutura. Diagnóstico principal del ingreso o durante el ingreso. También se considera fallo de sutura y fuga anastomótica. (Sí / No).
- Oclusión intestinal. Diagnóstico principal del ingreso o durante el ingreso. También se considera suboclusión intestinal. (Sí / No).
- Postoperatorio de resección intestinal. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de resección intestinal cuando ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido perforación de intestino, perforación de colon, oclusión

intestinal ni suboclusión intestinal, dehiscencia de sutura ni fallo anastomótico. (Sí / No).

- Postoperatorio de esofagectomía. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de esofagectomía cuando ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido perforación de esófago, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas ni dehiscencia de sutura. (Sí / No).
- Postoperatorio de gastrectomía. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de gastrectomía cuando ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido perforación de estómago, hemorragia digestiva alta por úlcera gástrica, ni dehiscencia de sutura. (Sí / No).
- Postoperatorio de hepatectomía. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de gastrectomía cuando ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido rotura hepática. (Sí / No).
- Postoperatorio de embolización hepática. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con la embolización hepática cuando ésta se ha realizado de forma programada, en un ingreso programado previo a la cirugía de resección hepática. (Sí / No).
- Postoperatorio de pancreatectomía. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de pancreatectomía cuando

ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido pancreatitis aguda. (Sí / No).

- Postoperatorio de colecistectomía. Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con el postoperatorio de colecistectomía cuando ésta cirugía se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido colecistitis aguda. (Sí / No).
- Después de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (Post-CPRE). Diagnóstico principal del ingreso: complicación relacionada con la realización de una CPRE cuando éste procedimiento se ha realizado de forma programada y el motivo de ingreso no ha sido colangitis aguda ni pancreatitis de origen biliar. (Sí / No).
- Foco abdominal desconocido. Cuando el motivo de ingreso es una infección de origen abdominal, en la que no se ha podido identificar la causa. Incluye infección abdominal de origen desconocido, peritonitis de origen desconocido, sepsis por infección abdominal de origen desconocido y sepsis por peritonitis de origen desconocido. (Sí / No).

3.1.2. Control del foco infeccioso. Se consideró controlado el foco infeccioso cuando después de la extracción del hemocultivo no fue necesario realizar una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. Se consideró que el foco infeccioso no está controlado cuando después de la extracción del hemocultivo resultó necesario realizar una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. (Sí / No). Cuando existieron dos o más bacteriemias con foco de origen abdominal en el mismo ingreso del mismo

paciente o más ingresos hospitalarios, separados por más de 30 días, en los que se produjo una bacteriemia con foco de origen abdominal, se recogió también el control del foco infeccioso después de cada bacteriemia y de cada ingreso. (Sí / No).

Se definen las intervenciones quirúrgicas y procedimientos invasivos recogidos:

- Apendicectomía. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido apendicitis aguda, se realiza intervención quirúrgica de apendicectomía después de la extracción de hemocultivos. La apendicectomía puede ser por cirugía laparoscópica o por cirugía abierta. (Sí / No).
- Colecistectomía. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido colecistitis aguda o colangitis aguda, se realiza intervención quirúrgica de colecistectomía después de la extracción de hemocultivos. La colecistectomía puede ser por cirugía laparoscópica o por cirugía abierta. (Sí / No).
- Derivación biliar quirúrgica. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido colecistitis aguda o colangitis aguda, se realiza intervención quirúrgica de derivación biliar quirúrgica después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Esplenectomía. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido rotura esplénica, se realiza intervención quirúrgica de esplenectomía después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).

- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido colecistitis aguda, colangitis aguda o pancreatitis aguda de origen biliar, se realiza procedimiento de CPRE después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Sutura quirúrgica. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido perforación intestinal, se realiza intervención quirúrgica de sutura quirúrgica después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Resección intestinal. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido perforación intestinal (incluido en perforación de víscera hueca abdominal) u oclusión intestinal, se realiza intervención quirúrgica de resección intestinal después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Desbridamiento absceso quirúrgico. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido absceso intravisceral o absceso intraabdominal, se realiza intervención quirúrgica de desbridamiento del absceso después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Desbridamiento absceso percutáneo. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido absceso intravisceral o absceso intraabdominal, se realiza procedimiento de desbridamiento percutáneo del absceso después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- Drenaje biliar quirúrgico. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido colecistitis aguda o colangitis aguda, se realiza intervención quirúrgica de drenaje biliar quirúrgico después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).

- Drenaje biliar percutáneo. Durante el ingreso en el que el motivo principal ha sido colecistitis aguda o colangitis aguda, se realiza procedimiento de drenaje biliar percutáneo después de la extracción de hemocultivos. (Sí / No).
- 3.1.3. Tratamiento antibiótico/antifúngico empírico administrado. Tratamiento del tratamiento antibiótico/antifúngico administrado inmediatamente después de la extracción del cultivo según protocolo hospitalario. Si el paciente ya llevaba un tratamiento antibiótico/antifúngico, se consideró el tratamiento administrado inmediatamente después de la extracción del cultivo.
- 3.1.4. Adecuación del tratamiento empírico al resultado del hemocultivo. Cuando el tratamiento empírico inicial administrado resulta eficaz “in vitro” contra el microorganismo aislado en el hemocultivo, una vez que se obtuvo el resultado de éste, según los criterios de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos descritos más adelante (Sí / No). Cuando se obtuvieron 2 ó más hemocultivos positivos durante el mismo ingreso o distinto ingreso hospitalario según los criterios descritos anteriormente se determinó la adecuación del tratamiento empírico administrado en cada uno de ellos (Sí / No).
- 3.1.5. Adecuación del tratamiento empírico al resultado del cultivo de líquido abdominal. Si el tratamiento empírico inicial administrado resultó eficaz “in vitro” contra el microorganismo aislado en el cultivo de líquido abdominal, una vez que se obtuvo el resultado de éste, según los criterios de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos descritos más adelante. (Sí / No). Cuando

se obtuvieron 2 ó más cultivos de líquido abdominal positivos durante el mismo o distinto ingreso hospitalario, según los criterios descritos anteriormente, se determina la adecuación del tratamiento empírico administrado en cada uno de ellos. (Sí / No).

- 3.1.6. Días de ingreso hospitalario. Se consideran desde el primer día de ingreso durante el cual ocurre la bacteriemia hasta el día del alta hospitalaria o exitus en ese ingreso, ambos días inclusive. (Número de días). Cuando existen dos ingresos hospitalarios en el mismo paciente, separados por más de 30 días, por el mismo motivo o por distinto motivo, se recoge las variables de días de segundo ingreso hospitalario con las mismas características. (Número de días).
- 3.1.7. Mortalidad asociada. Mortalidad asociada a infección durante ese ingreso. Si la mortalidad se asocia a un evento concreto que ocurre durante ese ingreso (IAM, TEP, etc) pero que no puede atribuirse a la infección, no se considera mortalidad asociada. Si la mortalidad no se atribuye a ningún evento concreto y ocurre por un deterioro del estado general en el que la bacteriemia puede estar directamente relacionada, sí se considera mortalidad asociada (Sí / No). Cuando existe un segundo ingreso hospitalario también se recoge la mortalidad asociada a este segundo ingreso (Sí / No).
- 3.1.8. Mortalidad cruda. Mortalidad durante otro ingreso o por otro motivo (Sí / No).
- 3.1.9. Reingreso hospitalario. Reingreso en el mismo hospital por el mismo motivo que ocasionó el ingreso anterior o por otro motivo directamente relacionado

con el proceso, en un plazo igual o inferior a 30 días. No se considera reingreso hospitalario cuando el paciente ingresa de forma programada para realización de alguna prueba terapéutica pendiente, aunque ésta esté directamente relacionada con el proceso anterior (Sí / No). Cuando existe otro ingreso hospitalario, después de más de 30 días, se considera otro ingreso hospitalario y se recoge como segundo ingreso hospitalario “2ºIngreso”. Este segundo ingreso hospitalario también puede tener o no reingreso hospitalario (Sí / No reingreso del segundo ingreso).

3.2. Variables microbiológicas

3.2.1. Bacteriemia y fungemia. Se define bacteriemia como la presencia de bacterias en sangre que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los hemocultivos. El término fungemia se utiliza para designar la presencia de hongos en la sangre. Septicemia y sepsis son expresiones que se emplean en la Historia Clínica en momentos ocasionales sin objetivar los criterios necesarios, para denominar el síndrome clínico con el que se pueden manifestar las bacteriemias o las fungemias, por lo que en numerosas ocasiones resultan confusas y no se utilizaron como criterio de inclusión en este trabajo [57-59]. La bacteriemia o la fungemia monomicrobiana producida por un solo microorganismo, es decir un hemocultivo positivo con un microorganismo, se recoge en la base de datos en las columnas de “H-microorganismo”. Cuando la bacteriemia es producida por 2 ó más microorganismos distintos (polimicrobiana) o por el mismo microorganismo con diferente sensibilidad antimicrobiana se

recogen en muestras de hemocultivo en las variables de Hemo-microorganismos. Cuando, en el mismo ingreso hospitalario, existe otro episodio distinto de bacteriemia separado en el tiempo, después de 7 días del primer hemocultivo, se considera segundo hemocultivo y se recoge en muestras de “2ºHemo-microorganismo”.

3.2.2. Hemocultivo positivo. Se consideraron hemocultivos positivos aquellos en los que crecía una bacteria o varias bacterias y/o un hongo o varios hongos en las muestras de sangre remitidas. Cuando sólo se aislaba un microorganismo posible contaminante en una muestra de las dos ó tres muestras de sangre recogidas, se consideró hemocultivo contaminado. Se consideraron microorganismos posibles contaminantes aquellos habituales como flora saprofita cutánea, como es el caso de *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp y *Corynebacterium* spp [6]. Los hemocultivos considerados como contaminación se eliminaron de la base de datos y los pacientes con sólo un hemocultivo considerado como contaminación se eliminaron del estudio.

3.2.3. Cultivo de líquido abdominal positivo. Se consideró cultivo de líquido abdominal positivo el cultivo de líquido peritoneal, cultivo de bilis, cultivo de absceso intraabdominal y/o cultivo de absceso de víscera abdominal. Si existe cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso que se ha recogido en los 3 días previos o el mismo día del primer hemocultivo positivo se recoge en muestra de líquido peritoneal, bilis o absceso en las

variables de “Líquido-microorganismo”, “Bilis-microorganismo” y “Absceso-microorganismo” respectivamente. Si el cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso no se ha recogido en los 3 días previos o el mismo día de un hemocultivo positivo no se recoge en nuestro estudio. Cuando existe otro episodio distinto de cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso separado en el tiempo, se considera segundo cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso y se recogen en muestras de “2ºLíquido-microorganismo”, “2ºBilis-microorganismo” y “2ºAbsceso-microorganismo”, siempre que en los 3 días posteriores haya un hemocultivo positivo. Cuando existen dos ingresos hospitalarios en el mismo paciente, separados por más de 30 días, por el mismo motivo o por distinto motivo, se recogen los resultados de hemocultivos como “2ºIngreso-Hemo-microorganismo” y los resultados de cultivo de líquido peritoneal, bilis, o absceso como “2ºIngreso-Líquido-microorganismo”, “2ºIngreso-Bilis-microorganismo” y “2ºIngreso-Absceso-microorganismo” respectivamente. Si durante el segundo ingreso hospitalario se produce otro episodio distinto de bacteriemia separado en el tiempo, después de 7 días del primer hemocultivo de ese ingreso, se considera segundo hemocultivo de ese ingreso y se recoge en muestra de “2ºIngreso-2ºHemo-microorganismo”. Cuando existe otro episodio distinto de cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso separado en el tiempo, se considera segundo cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso de ese ingreso y se recogen en muestras de “2ºIngreso-2ºLíquido-

microorganismo”, “2ºIngreso-2ºBilis-microorganismo” y “2ºIngreso-2ºAbsceso-microorganismo” respectivamente, siempre que en los 3 días posteriores haya un hemocultivo positivo.

- 3.2.4. Microorganismo obtenido en los cultivos. Se recogen las bacterias y/o hongos en hemocultivos y/o cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso según la clasificación descrita anteriormente. (Sí / No).
- 3.2.5. Sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos y antifúngicos utilizados. Se recogen la sensibilidad (S), eficacia intermedia (I) o resistencia (R) de cada antimicrobiano testado para cada microorganismo, según antibiograma y antifungigrama completo. Se consideró un microorganismo sensible a un antimicrobiano (S) cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) determinada en el laboratorio a partir de la cepa, era inferior a los campos de sensibilidad según los criterios Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [97,98]. Se consideró un microorganismo resistente a un antimicrobiano (I/R) cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) determinada en el laboratorio a partir de la cepa, era igual o superior a los campos de sensibilidad según los criterios Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [97,98].
- 3.2.6. Microorganismos resistentes aislados en el hemocultivo y en el cultivo de líquido abdominal. Una vez que se estudiaron los perfiles de resistencias de los microorganismos aislados, se identificaron los microorganismos

resistentes y se estudió la posible relación entre estos microorganismos y mortalidad asociada.

3.2.7. Coincidencia entre microorganismo aislado en el hemocultivo y el aislado en el líquido abdominal. Se considera “microorganismo coincidente” cuando el microorganismo aislado en la muestra de sangre y el aislado en la muestra de líquido abdominal coincide en género y especie. Se considera “microorganismo coincidente con mismo antibiograma” cuando el microorganismo aislado en la muestra de sangre y el aislado en la muestra abdominal coincide en género y especie y además coincide con el antibiograma/antifungigrama para cada uno de los grupos de antimicrobianos.

3.10.- Análisis estadístico de los datos.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS, versión 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

La descripción de las variables continuas se expresó mediante la media \pm desviación estándar (DE) e intervalos de confianza 95% (IC 95%). Las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes (%). Para las variables cualitativas se utilizaron los test Chi-cuadrado, test de Fisher y test de Wilcoxon; cuando los efectivos esperados fueron <5 se utilizó el test de McNemar. Las variables cuantitativas se valoraron en cuanto a la normalidad de su distribución utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov y se consideró

que aquellas que presentaban una $p < 0,05$ eran de distribución no paramétrica. Cuando presentaron distribución normal se compararon mediante el test t de student si se trataba de dos grupos y el test de Anova si se trataba de más de dos grupos. Cuando presentaron una distribución no normal se utilizó el test U de Mann-Whitney. Se valoró el riesgo (Odds ratio crudo) de mortalidad.

Todos los test fueron de dos caras. El valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

En una primera etapa se analizaron todos los microorganismos causantes de las todas las bacteriemia y/o fungemia en los pacientes estudiados. Se describieron por separado los microorganismos responsables de las primeras, segundas y terceras bacteriemias del primer ingreso de cada paciente, y del segundo ingreso cuando lo hubo. Después se estudió la relación existente entre los microorganismos aislados en el hemocultivo y los microorganismos aislados en el cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso intraabdominal (cultivo de líquidos intraabdominales) en estos pacientes. Posteriormente se estudió el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en los hemocultivos. Y por último, se determinó la relación existente entre las variables estudiadas y mortalidad.

3.11.- Medios utilizados.

Los medios utilizados para realizar este trabajo de investigación han sido:

- Historias clínicas de los pacientes. Historias Clínicas informatizadas con el programa Orion Clinic. (Orion Clinic. Version 6.6. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia, España).
- Servicio de Microbiología. Infraestructura necesaria para identificación de muestras y estudio de sensibilidad. Bases de datos del Servicio de Microbiología.
- Base de datos. Programa Excel.
- Análisis estadístico. Programa SPSS. versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).
- Escritura del trabajo. Programa Pages de Apple.

4. RESULTADOS

4.- RESULTADOS.

4.1.- Casos, demografía y clínica.

Del total de pacientes con bacteriemias y/o fungemias diagnosticadas durante el periodo estudiado (1245 pacientes), 212 pacientes corresponden a pacientes con bacteriemias y/o fungemias de foco infeccioso de origen abdominal, lo que supone una prevalencia 17%. El foco infeccioso abdominal fue, en nuestro estudio el tercer foco infeccioso de todas las bacteriemias significativas durante el periodo estudiado (de los 1245 pacientes, 465 (37,3%) tuvieron bacteriemia de foco urinario, 289 (23,2%) de foco respiratorio, 212 (17%) de foco abdominal, 102 (8,2%) de piel y partes blandas, 60 (4,9%) de origen desconocido y 117 (9,4%) primarias o asociadas a catéteres vasculares).

De estos 212 casos, 10 pacientes (4.71%) presentaron una segunda bacteriemia y sólo 1 (0.5%) presentó una tercera bacteriemia dentro del mismo ingreso hospitalario. Ocho pacientes (3.8%) presentaron un reingreso hospitalario con nuevo episodio de bacteriemia.

La media de edad de estos casos de bacteriemia de foco infeccioso abdominal fue 71 \pm 15 años. El 59% fueron hombres y el 41% mujeres, ($p \leq 0,05$). (Tabla 4.1.1.).

Tabla 4.1.1. Características demográficas de los pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.

	Sexo n (% / IC 95%)	Edad en años media ± DE (IC95%)
	Hombres 126 (59,4% / 52,9-66,1)	70,6 ± 14,1 (68,7-72,5)
	Mujeres 86 (40,6% / 33,8-47,5)	73,6 ± 16,8 (71,3-75,9)
Total	212	71,8 ± 15,3 (42,05-100)

Test de comparación de hombres y mujeres, t-test, $p < 0.05$

Test de comparación de edad por género, test de Wilcoxon $p > 0.05$

Los diagnósticos clínicos de infección abdominal de los 212 casos se muestran en la tabla 4.1.2. La patología más frecuente fue la colangitis (29,7%) seguido de colecistitis (15%), representando así la patología inflamatoria de la vía biliar el 44,7% de los casos.

Tabla 4.1.2. Diagnóstico clínicos de infección abdominal de los casos de pacientes con bacteriemia y/o fungemia.

Diagnósticos	Número (% / IC 95%)
Colangitis	63 (29,7% / 23,6-36,3)
Colecistitis	32 (15% / 10,5-20,6)
Pancreatitis	19 (8,9% / 5,4-13,6)
Dehiscencia de sutura quirúrgica	16 (7,5% / 4,3-11,9)
Abdominal desconocido	15 (7% / 4-11,4)
Oclusión intestinal	14 (6,6% / 3,6-10,8)
Gastroenteritis/enterocolitis	8 (3,7% / 1,6-7,3)
Perforación víscera hueca abdominal	8 (3,7% / 1,6-7,3)
Postoperatorio resección intestinal	8 (3,7% / 1,6-7,3)
Absceso intraabdominal	6 (2,8% / 1-6)
Absceso intravisceral	5 (2,3% / 0,7-5,4)
Diverticulitis	3 (1,4% / 0,2-4)
Colitis isquémica	3 (1,4% / 0,2-4)
Postoperatorio colecistectomía	3 (1,4% / 0,2-4)
Postoperatorio hepatectomía	2 (0,9% / 0,1-3,3)
Post colangiopancreatografía retrógrada	2 (0,9% / 0,1-3,3)
Apendicitis	1 (0,4% / 0-2,6)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0,4% / 0-2,6)
Postoperatorio esofagectomía	1 (0,4% / 0-2,6)
Postoperatorio gastrectomía	1 (0,4% / 0-2,6)
Postoperatorio embolización hepática	1 (0,4% / 0-2,6)
Total	212 (100%)

La patología asociada más frecuente fue la insuficiencia renal, seguido de enfermedad oncológica y diabetes mellitus. (Tabla 4.1.3)

Tabla 4.1.3. Patología asociada a casos de bacteriemia de foco infeccioso abdominal.

Diagnósticos	Número (%)*
EPOC	20 (9,4%)
Insuficiencia cardiaca	19 (8,9%)
Diabetes mellitus	53 (25%)
Insuficiencia renal	81 (38,2%)
Enfermedad oncológica	61 (28,8%)
Tratamiento inmunosupresor	4 (1,8%)
Leucopenia	9 (4,2%)
Tratamiento con corticoides	8 (3,7%)
Tratamiento con quimioterapia	16 (7,5%)

Los porcentajes de las patologías asociadas se calculan sobre el total de pacientes. Éstos suman más de 100% porque un mismo paciente puede tener diferentes patologías previas.

4.2.- Microorganismos responsables de bacteriemias y/o fungemias de origen abdominal.

El total de microorganismos implicados fue de 263. De estos casos, 172 pacientes presentaron una bacteriemia monomicrobiana (81,1%), y los 40 pacientes restantes presentaron una bacteriemia polimicrobiana (18,8%).

En global, (tabla 4.2.1) los bacilos gramnegativos fueron los microorganismos más comúnmente implicados en las bacteriemias de estos pacientes (79,2%), siendo el más frecuente fue *Escherichia coli* (47,6%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (11,3%). De los microorganismos grampositivos (41%) destacan los estafilococos coagulasa negativos (SCN) y los enterococos. Las fungemias (11,7%), fueron todas candidemias, siendo las *Candida* no-albicans más frecuentes que las *Candida albicans*.

Tabla 4.2.1. Microorganismos implicados en bacteriemias y/o fungemias de foco infeccioso abdominal ordenados por orden de frecuencia dentro de cada grupo de microorganismos. (n=263 microorganismos).

Microorganismos	Num casos (% sobre el total)
Gram negativos	168 (79,2%)
<i>Escherichia coli</i>	101 (47,6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (11,3%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8 (3,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (3,3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (2,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1,8%)
<i>Aeromona hydrophila</i>	3 (1,4%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (0,9%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0,9%)
<i>Salmonella typhi</i>	2 (0,9%)
<i>Pseudomona stutzeri</i>	1 (0,4%)
<i>Pseudomona putida</i>	1 (0,4%)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,4%)
<i>Serratia liquefaciens</i>	1 (0,4%)
<i>Serratia marescens</i>	1 (0,4%)

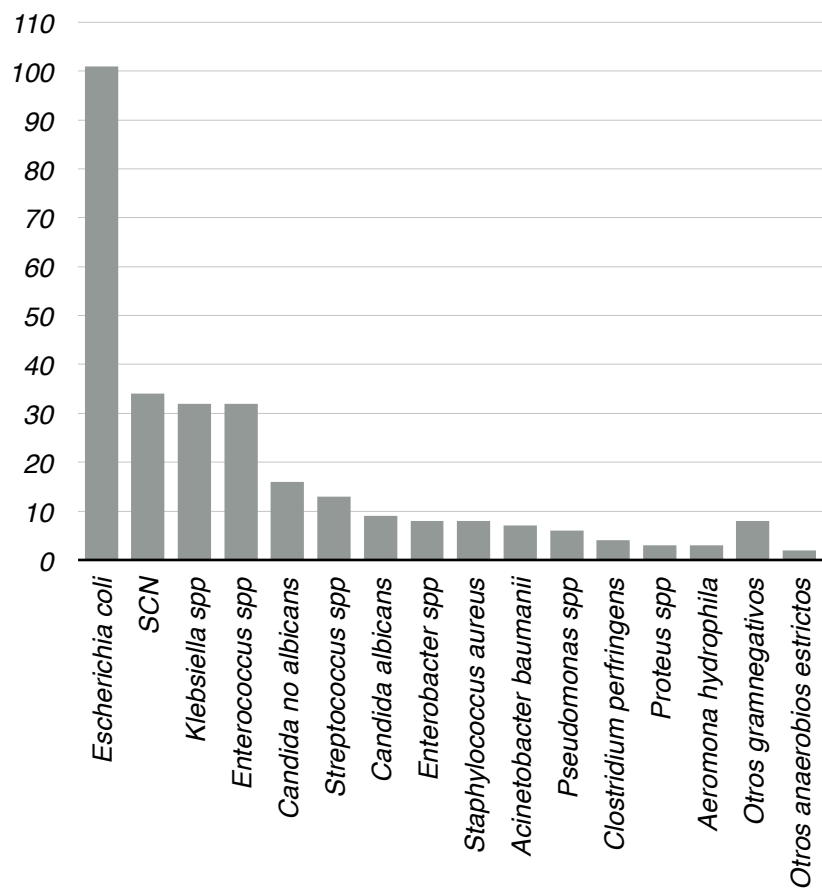
Microorganismos	Num casos (% sobre el total)
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (0,4%)
<i>Hafnia alvei</i>	1 (0,4%)
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	1 (0,4%)
<i>Shewanella algae</i>	1 (0,4%)
Gram positivos	87 (4%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (9,4%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	15 (7%)
<i>Enterococcus faecium</i>	11 (5,1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (3,7%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (2,8%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (2,3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (1,8%)
<i>Staphylococcus warneri</i>	3 (1,4%)
<i>Enterococcus avium</i>	3 (1,4%)
<i>Streptococcus mitis</i>	3 (1,4%)
<i>Streptococcus bovis</i>	3 (1,4%)
<i>Streptococcus anginosus</i>	2 (0,9%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (0,4%)
<i>Enterococcus casseliflavum</i>	1 (0,4%)

Microorganismos	Num casos (% sobre el total)
<i>Enterococcus hirae</i>	1 (0,4%)
<i>Streptococcus sanguis</i>	1 (0,4%)
Anaerobios estrictos	6 (2,8%)
<i>Clostridium perfringens</i>	4 (1,8%)
<i>Peptoestreptococcus anaerobius</i>	2 (0,9%)
Hongos	25 (11,7%)
<i>Candida albicans</i>	9 (4,2%)
<i>Candida parapsilosis</i>	8 (3,7%)
<i>Candida glabrata</i>	3 (1,4%)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (0,9%)
<i>Candida krusei</i>	1 (0,4%)

Los porcentajes de los microorganismos se calculan sobre el total de los pacientes. Éstos no tienen que sumar necesariamente 100% porque las bacteriemias pueden estar producidas por más de un tipo de microorganismo.

La distribución de los microorganismos ordenados según la frecuencia de aislamiento en sangre se muestran en la figura 4.2.1.

Figura 4.2.1. Microorganismos implicados en bacteriemias y/o fungemias de foco infeccioso abdominal ordenados por orden de frecuencia de microorganismos.



Cuando se estudiaron por separado los microorganismos implicados en cada episodio de bacteriemia y/o fungemia se encuentra que los aislamientos encontrados en el caso del primer hemocultivo positivo del primer ingreso de cada paciente, se distribuyen de forma muy similar al global de casos. Sin embargo, la incidencia de gérmenes implicados en el segundo y tercer hemocultivo fue distinta, destacando la presencia de grampositivos, especialmente SCN y enterococos y de levaduras, todas ellas del grupo *Candida* no-albicans. En el resultado positivo del hemocultivo del reingreso hospitalario vuelven a prevalecer los microorganismos gramnegativos, con ausencia en este segundo ingreso de fungemias (Tabla 4.2.2.).

Tabla 4.2.2. Microorganismos implicados en todos los episodios de bacteriemia y/o fungemia de foco infeccioso abdominal, según episodios e ingresos. (n=263 microorganismos).

	1° Ingreso		2° Ingreso
	1° Hemo n (% / IC 95%)	2° y 3° Hemo n (% / IC 95%)	1° Hemo n (% / IC 95%)
Casos	n = 212	n = 11	n = 8
Gramnegativos	160 (75,4% / 69,1-81,1)	3 (27,2% / 7,3-60,7)	5 (62,5% / 25,8-89,7)
<i>Escherichia coli</i>	97 (60,6% / 52,5-68,1)		4 (80% / 17,4-82,5)
<i>Klebsiella spp</i>	31 (19,3% / 13,7-26,5)		1 (20% / 0,6-53,3)
<i>Enterobacter spp</i>	8 (5% / 2,3-9,9)		
<i>Pseudomonas spp</i>	6 (3,7% / 1,5-8,3)		
<i>Acinetobacter baumanii</i>	4 (2,5% / 0,8-6,6)	3 (100%)	
<i>Proteus spp</i>	3 (1,8% / 0,4-5,8)		
<i>Aeromonas hydrophila</i>	3 (1,8% / 0,4-5,8)		
<i>Serratia spp</i>	2 (1,2% / 0,2-4,9)		
<i>Salmonella spp</i>	2 (1,2% / 0,2-4,9)		
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (0,6% / 0-3,9)		
<i>Hafnia Alvei</i>	1 (0,6% / 0-3,9)		
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	1 (0,6% / 0-3,9)		

	1° Ingreso		2° Ingreso
	1° Hemo n (% / IC 95%)	2° y 3° Hemo n (% / IC 95%)	1° Hemo n (% / IC 95%)
Casos	n = 212	n = 11	n = 8
<i>Shewanella algae</i>	1 (0.6% / 0-3.9)		
Grampositivos	77 (36,3% / 29,9-43,2)	7 (63,6% / 31,6-87,6)	3 (37,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (10,3% / 4,9-19,9)		
<i>Estafilococos coagulasa neg</i>	28 (36,3% / 25,9-48,1)	5 (71,4% / 30,3-94,9)	1 (33,3% / 0,6-53,3)
<i>Enterococcus spp</i>	28 (36,3% / 25,9-48,1)	2 (28,5% / 5,1-69,7)	2 (66,6% / 4,4-64,4)
<i>Streptococcus spp</i>	13 (16,8% / 9,6-27,5)		
Anaerobios estrictos	6 (2,8% / 1,1-6,3)		
<i>Clostridium perfringens</i>	4 (66,6% / 24,1-94)		
<i>Peptoestreptococcus anaerobius</i>	2 (33,3% / 0,8-63,5)		
Hongos	20 (9,4% / 6-14,3)	5 (45,4% / 18,1-75,4)	
<i>Candida albicans</i>	9 (45% / 23,8-67,9)		
<i>Candida parapsilosis</i>	5 (25% / 9,5-49,4)	3 (60% / 17-92,7)	
<i>Candida glabrata</i>	3 (15% / 3,9-38,8)	1 (20% / 1-7,1)	
<i>Candida tropicalis</i>	2 (10% / 1,7-33,1)	1 (20%) (1-7,1)	
<i>Candida krusei</i>	1 (5% / 0,26-26,9)		

Los porcentajes de los microorganismos en total, gramnegativos, grampositivos, anaerobios y hongos se calculan sobre el total de los pacientes. Éstos no tienen que sumar necesariamente 100% porque las bacteriemias pueden estar producidas por más de un tipo de microorganismo. Dentro de cada grupo, se calcula el porcentaje y el intervalo de confianza de los microorganismos de cada grupo.

4.3.- Relación entre los microorganismos aislados en el hemocultivo y los aislados en el líquido abdominal.

Entre los pacientes con bacteriemia/fungemia de foco abdominal, se seleccionaron posteriormente aquellos a los que se les había extraído cultivo de líquido peritoneal, bilis o absceso intraabdominal (cultivo de líquido abdominal) en los 3 días anteriores o el mismo día de la extracción del hemocultivo. Así, se detectó que sólo a 45 pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal se les había realizado una petición de cultivo microbiológico del foco abdominal, por lo que sólo tenían recogidas muestras de sangre positivas y muestras de líquidos abdominales concomitantes, un 21,2% de los pacientes. En 2 de estos pacientes hubo 2 episodios distintos de bacteriemia en los que se recogieron muestras de sangre y muestras de líquido intraabdominal. En total se describieron, por tanto, 47 episodios de bacteriemia con hemocultivos positivos y petición de cultivos de líquidos intraabdominales.

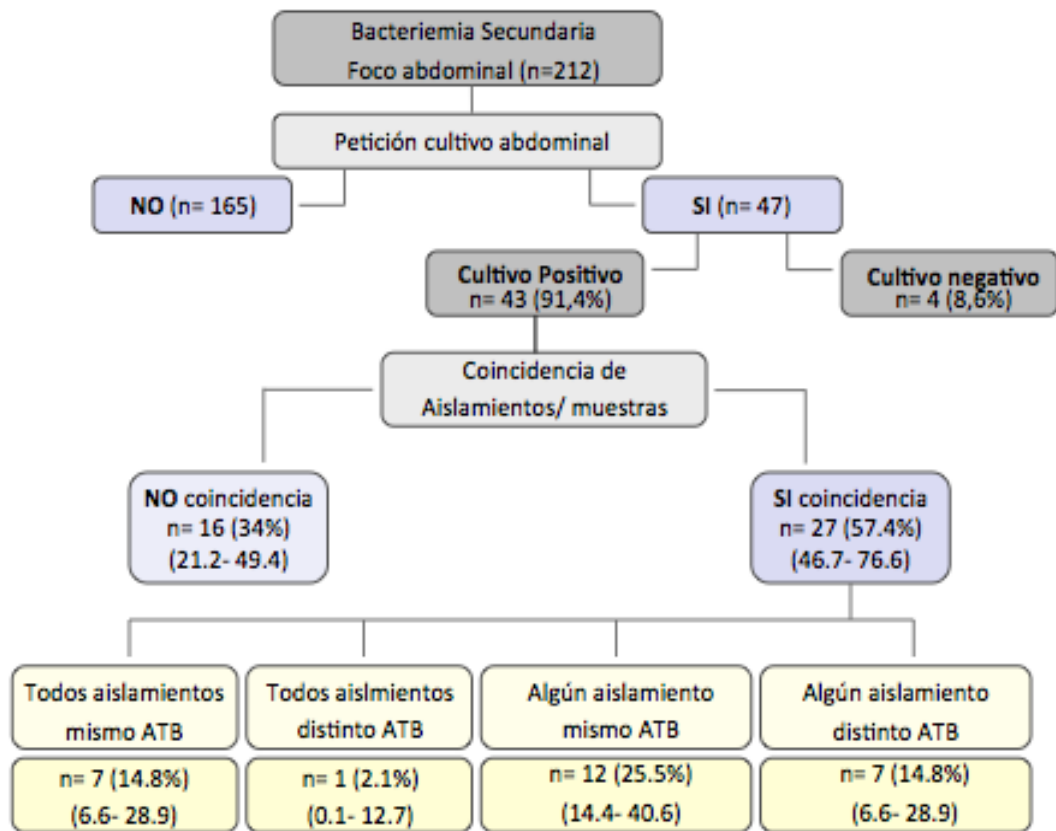
De estos 47 episodios de bacteriemia con petición de cultivo de líquido abdominal, en 43 casos (91,4%) se aislaron uno o varios microorganismos del foco infeccioso,

resultando por tanto el cultivo abdominal positivo. Sólo en 4 casos (8,6%), el resultado del cultivo de los líquidos intraabdominales fue negativo, sin aislamiento de ningún microorganismo. Se demostró así una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el crecimiento positivo del líquido abdominal y del hemocultivo en los pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.

De los 43 casos de bacteriemia de origen abdominal con hemocultivos positivos y cultivos de líquidos abdominales positivos, en 27 casos (que correspondieron a 27 pacientes distintos) algún microorganismo de los que creció en el hemocultivo fue “coincidente” con el que creció en el líquido abdominal. Esto, sin embargo, no tuvo significación estadística ($p > 0,05$); por lo que con estos datos no se puede predecir que el microorganismo que crece en el hemocultivo vaya a ser el mismo que el que se aísla en el cultivo de líquido abdominal.

Las coincidencias entre aislamientos en hemocultivos y líquidos abdominales se especifican de forma detallada en la Figura 4.3.

Figura 4.3. Coincidencia de los microorganismos aislados en el hemocultivo y en el cultivo de líquido abdominal.



Los microorganismos implicados en los 27 casos/pacientes con bacteriemias y/o fungemias confirmadas microbiológicamente de origen abdominal, al ser los microorganismos aislados “coincidentes”, mostraron una prevalencia de gramnegativos (55,5%) seguidos grampositivos (40,7%) y hongos (14,8%). De los gramnegativos, el más frecuente fue *Escherichia coli* (66,6%), seguido de *Acinetobacter baumannii* (20%). De los grampositivos destacaron los enterococos spp. (54,5%) seguidos de los SCN. Los hongos aislados fueron igual de frecuentes las *Candida albicans* que las no-albicans (*Candida glabrata* y *Candida tropicalis*). (Tabla 4.3.)

Tabla 4.3. Microorganismos implicados en 27 pacientes con bacteriemia y/o fungemias confirmadas microbiológicamente de origen abdominal.

	n (% / IC 95%)
Gramnegativos	15 (55,5% / 35,3-74,5)
<i>Escherichia coli</i>	10 (66,6% / 38,3-88,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (20% / 4,3-48)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (6,6% / 0,1-31,9)
<i>Salmonella spp</i>	1 (6,6% / 0,1-31,9)
Grampositivos	11 (40,7% / 22,3-61,2)
Estafilococos coagulasa neg	3 (27,2% / 6-60,9)
<i>Enterococcus spp</i>	6 (54,5% / 23,3-83,2)
<i>Streptococcus spp</i>	1 (9% / 0,2-41,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (9% / 0,2-41,2)
Anaerobios	0 (0%)
Hongos	4 (14,8% / 4,1-33,7)
<i>Candida albicans</i>	2 (50% / 6,7-93,2)
<i>Candida glabrata</i>	1 (25% / 0,6-80,5)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (25% / 0,6-80,5)

Los porcentajes de los microorganismos en total, gramnegativos, grampositivos, anaerobios y hongos se calculan sobre los 27 pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal. Éstos no tienen que sumar necesariamente 100% porque las bacteriemias y/o fungemias pueden estar producidas por más de un tipo de microorganismo. Dentro de cada grupo, se calcula el porcentaje y el intervalo de confianza de los microorganismos de cada grupo.

4.4.- Perfil de resistencias a los antimicrobianos de los microorganismos causantes de bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.

El perfil de resistencias de los microorganismos causantes de las bacteriemias y/o fungemias figura en las tablas 4.4.1., 4.4.2., 4.4.3., 4.4.4. y 4.4.5. y fue el siguiente:

a) Estafilococos:

Se analizó por separado *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos:

- *Staphylococcus aureus:*

De los 8 *Staphylococcus aureus* aislados causantes de bacteriemia de origen abdominal, 4 de ellos (50%) fueron resistentes a oxacilina, 4 (50%) resistentes a levofloxacino, 3 (37,5%) resistente a tobramicina y 3 (37,5%) resistentes a clindamicina. No se aisló ningún *Staphylococcus aureus* resistente a glucopéptidos, rifampicina, linezolid, daptomicina o tigeciclina.

- Estafilococos coagulasa negativos:

De los 34 SCN aislados causantes de bacteriemia de origen abdominal: 26 (76,4%) fueron resistentes oxacilina, 26 (76,4%) resistentes a levofloxacino, 19 (55,8%) resistentes a tobramicina, 19 (55,8%) resistentes a gentamicina, 19 (55,8%) resistentes a clindamicina, 9 a rifampicina (26,4%) y 7 (20,5%) resistentes a linezolid. No se aislaron SCN resistentes a glucopéptidos, a daptomicina ni a tigeciclina.

Tabla 4.4.1. Perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* y SCN causantes de bacteriemia de origen abdominal.

	<i>S. aureus</i> (N=8)	SCN (N=34)
Antibiótico	R (%)	R (%)
Oxacilina	4 (50%)	26 (76,4%)
Gentamicina	0 (0%)	19 (55,8%)
Tobramicina	3 (37,5%)	19 (55,8%)
Levofloxacino	4 (50%)	26 (76,4%)
Vancomicina	0 (0%)	0 (0%)
Teicomicina	0 (0%)	0 (0%)
Eritromicina	2 (25%)	27 (79,4%)
Clindamicina	3 (37,5%)	19 (55,8%)
Linezolid	0 (0%)	7 (20,5%)
Daptomicina	0 (0%)	0 (0%)
Tigeciclina	0 (0%)	0 (0%)
Rifampicina	0 (0%)	11 (47,8%)

b) Estreptococos:

De los 13 estreptococos aislados, tan sólo se detectaron 4 resistentes a levofloxacino, 4 resistentes a eritromicina y 2 resistentes a clindamicina. No se aislaron estreptococos resistentes a penicilinas.

c) Enterococos:

Se analizó por separado *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y otros enterococos:

- *Enterococcus faecalis:*

De los 15 *Enterococcus faecalis* aislados causantes de bacteriemia, 9 (60%) fueron resistentes a ciprofloxacino y 9 (60%) fueron resistentes a levofloxacino, No se aislaron *Enterococcus faecalis* resistentes a ampicilina, glucopéptidos, linezolid, daptomicina ni tigeciclina.

- *Enterococcus faecium:*

De los 11 *Enterococcus faecium* aislados causantes de bacteriemia, 9 (81,8%) fueron resistentes a ampicilina, 9 (81,8%) resistentes a quinolonas y sólo 1 (9%) resistente a vancomicina. No se aislaron *Enterococcus faecium* resistentes a linezolid, daptomicina ni tigeciclina.

Tabla 4.4.2. Perfil de resistencia de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* causantes de bacteriemia de origen abdominal.

	<i>Enterococcus faecalis</i> (N=15)	<i>Enterococcus faecium</i> (N=11)
Antibiótico	R (%)	R (%)
Ampicilina	0 (0%)	9 (81,8%)
Ciprofloxacino	9 (60%)	9 (81,8%)
Levofloxacino	9 (60%)	9 (81,8%)
Vancomicina	0 (0%)	1 (9%)
Teicoplanina	0 (0%)	0 (0%)
Linezolid	0 (0%)	0 (0%)
Daptomicina	0 (0%)	0 (0%)

d) Enterobacterias:

Se estudiaron por separado *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otras enterobacterias.

- *Escherichia coli*:

De los 101 *Escherichia coli* aislados causantes de bacteriemia, 25 (24,7%) fueron resistentes a amoxicilina-clavulánico, 23 (22,7%) a cefuroxima, 5 (4,9%) a cefoxitina, 10 (9,9% a cefotaxima), 9 (8,9%) a ceftazidima, 10 (9,9%) a cefepime, 9 (8,9%) a piperacilina-tazobactam, 36 (35,6%) a ciprofloxacino, 26 (25,7%) a levofloxacino, 10 (9,9%) a gentamicina, 7 (6,9%) a tobramicina. En total se detectó que 10 (9,9%) *Escherichia coli* eran productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. (BLEE). No se aisló ninguna *Escherichia coli* resistente a carbapenem.

- *Klebsiella pneumoniae*:

Del total de las 24 *Klebsiella pneumoniae* aisladas, tan sólo se detectó 2 (8,33%) resistentes a ciprofloxacino. No se aisló ninguna *Klebsiella pneumoniae* resistente a amoxicilina-clavulánico, a cefalosporinas de 2º, 3º ni 4º generación, a piperacilina-tazobactam, carbapenem ni a aminoglucósidos. No se aisló, por lo tanto, ninguna *Klebsiella pneumoniae* BLEE.

Tabla 4.4.3. Perfil de resistencia de principales enterobacterias causantes de bacteriemia de origen abdominal.

	<i>E. coli</i> (N=101)	<i>K.pneumoniae</i> (N=24)
Antibiótico	R (%)	R (%)
Amoxicilina-clavulánico	25 (24,7%)	0 (0%)
Cefuroxima	23 (22,7%)	0 (0%)
Cefoxitima	5 (4,9%)	0 (0%)
Cefotaxima	10 (9,9%)	0 (0%)
Ceftazidima	9 (8,9%)	0 (0%)
Cefepime	10 (9,9%)	0 (0%)
Piperacilina-	9 (8,9%)	0 (0%)
Meropenem	0 (0%)	0 (0%)
Imipenem	0 (0%)	0 (0%)
Ciprofloxacino	36 (35,6%)	2 (8,3%)
Levofloxacino	26 (25,7%)	0 (0%)
Gentamicina	10 (9,9%)	0 (0%)
Tobramicina	7 (6,9%)	0 (0%)
Amikacina	0 (0%)	0 (0%)

- *Pseudomonas aeruginosa*:

Tan sólo se aislaron 4 *Pseudomonas aeruginosas* causantes de bacteriemia. 3 (75%) fueron resistentes a ampicilina/sulbactam, 1 (25%) resistente a meropenem, 1 (25%) resistente a imipenem, 1 (25%) resistente a ciprofloxacino y 1 (25%) resistente a levofloxacino. No se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ceftazidima, cefepime, a piperacilina-tazobactam, a aminoglucósidos, a cotrimoxazol ni a colistina E.

- *Acinetobacter baumannii*:

Del total de los 7 *Acinetobacter baumannii* aislados, todos (100%) fueron resistentes a ampicilina/sulbactam, a piperacilina/tazobactam, a cefepime, a imipenem, a meropenem, a ciprofloxacino y a levofloxacino, 6 (85,7%) fueron resistentes a gentamicina, 2 (28,5%) resistentes a tobramicina y 1 (14,2%) resistentes a rifampicina. Ninguno (0%) resultó resistentes a amikacina, a cotrimoxazol ni a colistina E.

Tabla 4.4.4. Perfil de resistencia de bacilos gram negativos no fermentadores causantes de bacteriemia de origen abdominal.

	<i>P. aeruginosa</i> (N=4)	<i>A. baumannii</i> (N=7)
Antibiótico	R (%)	R (%)
Ampicilina-	3 (75%)	7 (100%)
Cefepime	0 (0%)	7 (100%)
Piperacilina-	0 (0%)	7 (100%)
Meropenem	1 (25%)	7 (100%)
Imipenem	1 (25%)	7 (100%)
Ciprofloxacino	1 (25%)	7 (100%)
Levofloxacino	1 (25%)	7 (100%)
Gentamicina	0 (0%)	6 (85,7%)
Tobramicina	0 (0%)	2 (28,5%)
Amikacina	0 (0%)	0 (0%)
Rifampicina	NT	1 (14,2%)
Cotrimoxazol	0 (0%)	0 (0%)
Colistina E	0 (0%)	0 (0%)

- Otras enterobacterias:

De todo el resto de enterobacterias, tan sólo destacar 7 resistentes a cefuroxima, 7 (24,1%) a cefoxitina, 1 (3,4%) a ceftazidima, 1 (3,4%) resistente a ciprofloxacino, 1 (3,4%) resistente a levofloxacino, 1 (3,4%) resistente a gentamicina, 1 (3,4%) resistente a tobramicina, 1 (3,4%) resistente a amikacina, y 2 (6,8%) (Un *Proteus mirabilis* y un *Proteus vulgaris*) resistentes a imipenem.

e) Hongos:

Se estudiaron por separado *Candida albicans* y *Candida* no albicans:

- *Candida albicans*: De las 9 *Candida albicans* aisladas, solamente 1 (11,1%) fue resistente a fluconazol.

- *Candida* no-albicans: De todas las *Candida* no-albicans aisladas, tan sólo se detectó 1 (12,5%) *Candida parapsilosis* resistente a candinas, siendo la única *Candida krusei* aislada resistente a fluconazol.

Tabla 4.4.5. Perfil de resistencia de *Candida albicans* y *Candida* no-*albicans* causantes de fungemia de origen abdominal.

Antifúngico	<i>Candida albicans</i> (N=9)		<i>Candida parapsilosis</i> (N=8)		<i>Candida glabrata</i> (N=4)		<i>Candida tropicalis</i> (N=3)		<i>Candida krusei</i> (N=1)	
	R	% R	R	% R	R	%R	R	%R	R	%R
Anfotericina B	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Fluconazol	1	11,11 %	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
Voriconazol	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Itraconazol	NT		0	0%	0	0%	NT		NT	
Posaconazol	0	0%	0	0%	0	0%	NT		NT	
Micafungina	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	NT	
Caspofungina	0	0%	1	12,5%	0	0%	0	0%	0	0%
Anidulafungina	0	0%	1	12,5%	0	0%	NT		NT	
5-fluorocitosina	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	NT	

Una vez estudiadas todas las resistencias de los microorganismos implicados, cabe destacar que los microorganismos resistentes más relevantes que se han aislado son:

- *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (50%). (No se aislaron *Staphylococcus aureus* resistente a gluco péptidos).
- Estafilococos coagulasa negativos resistentes a linezolid (20,5%). (No se aislaron SCN resistentes a gluco péptidos).
- *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (sólo 1 caso (9%)). (No se aislaron *Enterococcus faecalis* resistente a gluco péptidos)
- Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación o quinolonas. (Son *Escherichia coli* resistentes a cefotaxima (9,9%) y ciprofloxacino (35,6%) y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ciprofloxacino (8,3%). (No se aíslan *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación. No se aislaron *Escherichia coli* ni *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenem).
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a quinolonas (25%) o carbapenem (25%). (No se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a cefalosporinas antipseudomónicas).
- *Acinetobacter baumannii* resistente quinolonas (100%) o carbapenem (100%).
- *Candida* spp. resistente a fluconazol (8%) y a candinas (12,5%).

4.5.- Factores de riesgo determinantes de mortalidad en pacientes con bacteriemia y/o fungemia de origen abdominal.

La mortalidad asociada fue de 28 pacientes (13,2%) y la mortalidad cruda de 79 pacientes (37,3%).

La adecuación del tratamiento antibiótico al resultado del hemocultivo fue de un 73,11%, mientras que la adecuación del tratamiento antibiótico al resultado del cultivo de líquido abdominal fue de 64,44%.

La estancia media hospitalaria fue de 20,41 días. La incidencia de reingreso hospitalario 8 pacientes (3,77%).

En la tabla 4.5. se muestra resumido el análisis univariable de las variables demográficas, clínicas y microbiológicas estudiadas. Presentaron una mortalidad más elevada los varones, de edad más avanzada que presentaban patología asociada de EPOC, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad oncológica y tratamiento con quimioterapia y con diagnóstico de diverticulitis, colitis isquémica, absceso intraabdominal, dehiscencia de sutura, oclusión intestinal, postoperatorio de resección intestinal, postoperatorio de gastrectomía, postoperatorio de hepatectomía, post-CPRE y de origen desconocido. Respecto a los microorganismos aislados, presentaron mortalidad más elevada los pacientes en los que se aisló en el hemocultivo: estafilococos coagulasa negativo, enterococos, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp, *Acinetobacter baumannii*, *Shewanella algae*, *Candida albicans* y *Candida* no-albicans, y los pacientes en los que se aisló en el cultivo de líquido abdominal: *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativo, *Clostridium perfringens*, *Escherichia.coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Candida*

no-*albicans*. Los pacientes en los que se aislaron microorganismos resistentes en el hemocultivo tuvieron una mortalidad algo superior (28,5% vs 23,9%), pero no ocurrió así con los pacientes en los que se aislaron microorganismos resistentes en el cultivo de líquido abdominal. También encontramos una mortalidad superior en los pacientes en los que el tratamiento antimicrobiano fue inadecuado al resultado del hemocultivo (39,2% vs 31%), pero no en los pacientes en los que el tratamiento antimicrobiano fue inadecuado al resultado del cultivo del líquido abdominal. Tuvieron una mortalidad más elevada los pacientes en los que no se controla el foco infeccioso. También tuvieron una mortalidad más elevada, los pacientes que tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada y una menor incidencia de reingreso.

El análisis de regresión logística reveló que los siguientes factores se asociaron independientemente con mortalidad: sexo varón, enfermedad oncológica, diagnóstico de postoperatorio de hepatectomía, postoperatorio de resección intestinal y dehiscencia de sutura y microorganismos aislados en el hemocultivo estafilococo coagulasa negativo y *Candida albicans*. Ningún microorganismo aislado en el cultivo de líquido abdominal se asoció independientemente con mortalidad ni tampoco el resto de variables estudiadas.

Tabla 4.5. Análisis univariable de no-supervivientes y supervivientes

Variable	No-supervivientes 28/212 (13,2%)	Supervivientes 184/212 (86,8%)	valor p
Edad \geq 65 años	23 (82,1%)	129 (70,1%)	0,136
Sexo varón	24 (85,7%)	102 (55,4%)	0,001
- Patología asociada:			
• EPOC	5 (17,9%)	15 (8,2%)	0,103
• Insuficiencia cardiaca	1 (3,6%)	18 (9,8%)	0,250
• Diabetes mellitus	10 (35,7%)	43 (23,4%)	0,122
• Insuficiencia renal	15 (53,6%)	66 (35,9%)	0,058
• Enfermedad Oncológica	15 (53,6%)	46 (25%)	0,003
• Tratam inmunosupresor	0 (0%)	4 (2,2%)	0,565
• Leucopenia	1 (3,6%)	8 (4,3%)	0,662
• Tratam corticoides	0 (0%)	8 (4,3%)	0,315
• Tratam QT	3 (10,7%)	13 (7,1%)	0,355

Variable	No-supervivientes 28/212 (13,2%)	Supervivientes 184/212 (86,8%)	valor p
- Diagnóstico:			
• Apendicitis	0 (0%)	1 (0,5%)	0,868
• Colangitis	5 (17,9%)	58 (31,5%)	0,102
• Colecistitis	1 (3,6%)	31 (16,8%)	0,059
• Diverticulitis	1 (3,6%)	2 (1,1%)	0,348
• Gastroenteritis-enterocolitis	0 (0%)	8 (4,3%)	0,315
• Enf inflamatoria intestinal	0 (0%)	1 (0,5%)	0,868
• Colitis isquémica	1 (3,6%)	3 (1,6%)	0,435
• Pancreatitis	2 (7,1%)	19 (10,3%)	0,454
• Perforación víscera hueca abdomin	2 (7,1%)	6 (3,3%)	0,285
• Absceso intravisceral	1 (3,6%)	6 (3,3%)	0,635
• Absceso intraabdominal	2 (7,1%)	4 (2,2%)	0,180
• Dehiscencia de sutura	5 (17,9%)	11 (6%)	0,043
• Oclusión intestinal	4 (14,3%)	12 (6,5%)	0,143
• Postop resección intestinal	6 (21,4%)	16 (8,7%)	0,05
• Postop esofaguectomía	0 (0%)	2 (1,1%)	0,753
• Postop gastrectomía	2 (7,1%)	2 (1,1%)	0,085
• Postop hepatectomía	2 (7,1%)	0 (0%)	0,017
• Postop embolización hepática	0 (0%)	1 (0,5%)	0,868
• Postop pancreatectomía	0 (0%)	1 (0,5%)	0,868
• Postop colecistectomía	0 (0%)	2 (1,1%)	0,753
• Post-CPRE	1 (3,6%)	3 (1,6%)	0,435
• Abdominal desconocido/otro	4 (14,3%)	18 (9,8%)	0,326

Variable	No-supervivientes 28/212 (13,2%)	Supervivientes 184/212 (86,8%)	valor p
- Microorganismo aislado			
Hemocultivo			
• <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,6%)	7 (3,8%)	0,715
• Estafilococo coagulasa negativo	9 (32,1%)	25 (13,5%)	0,026
• <i>Streptococcus</i> spp.	0 (0%)	13 (7%)	0,303
• <i>Enterococcus</i> spp.	6 (21,4%)	26 (14,1%)	0,470
• <i>Peptoestreptococcus anaerobius</i>	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Clostridium perfringens</i>	1 (3,6%)	3 (1,6%)	0,435
• <i>Escherichia coli</i>	8 (28,5%)	93 (50,5%)	0,030
• <i>Klebsiella</i> spp.	6 (21,4%)	26 (14,1%)	0,470
• <i>Enterobacter</i> spp.	2 (7,14%)	6 (3,2%)	0,636
• <i>Citrobacter braakii</i>	0 (0%)	1 (0,5%)	-
• <i>Serratia</i> spp.	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Proteus</i> spp.	0 (0%)	3 (1,6%)	-
• <i>Salmonella typhi</i>	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Hafnia alvei</i>	0 (0%)	1 (0,5%)	-
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (10,7%)	4 (2,7%)	0,124
• <i>Stenotrophomona maltophilia</i>	0 (0%)	1 (0,5%)	-
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0%)	4 (2,7%)	-
• <i>Pseudomonas</i> spp.	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Aeromona hydrophila</i>	0 (0%)	3 (1,6%)	-
• <i>Shewanella algae</i>	1 (3,6%)	0 (0%)	-
• <i>Candida albicans</i>	6 (21,4%)	3 (1,6%)	0,001
• <i>Candida</i> no albicans	4 (14,2%)	12 (6,5%)	0,286

Variable	No-supervivientes 28/212 (13,2%)	Supervivientes 184/212 (86,8%)	valor p
- Microorganismo aislado en Cultivo liq abdominal			
• <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,5%)	2 (1%)	0,750
• Estafilococo coagulasa negativo	3 (10,7%)	4 (2,1%)	0,690
• <i>Streptococcus</i> spp.	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Enterococcus</i> spp.	3 (10,7%)	19 (10,3%)	0,787
• <i>Clostridium perfringens</i>	1 (3,5%)	0 (0%)	-
• <i>Escherichia coli</i>	2 (7,1%)	12 (6,5%)	0,775
• <i>Klebsiella</i> spp.	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Enterobacter</i> spp.	0 (0%)	5 (2,7%)	-
• <i>Citrobacter</i> spp.	0 (0%)	2 (1%)	-
• <i>Salmonella typhi</i>	0 (0%)	1 (0,5%)	-
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (7,1%)	1 (0,5%)	0,636
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,5%)	7 (3,8%)	0,754
• <i>Candida albicans</i>	1 (3,5%)	8 (4,3%)	0,754
• <i>Candida</i> no albicans	3 (10,7%)	1 (0,5%)	0,720
- Microorganismo resistente Hemocultivo	8 (28,5%)	44 (23,9%)	0,373
- Microorganismo resistente en Cultivo liq abdominal	3 (10,7%)	21 (11,4%)	0,179
- Adecuación tratamiento antibiótico al resultado del Hemocultivo	17 (60,7%)	138 (7%)	0,314
- Adecuación tratamiento antibiótico al resultado del Cultivo liq abdominal	5 (17,8%)	21 (11,4%)	0,256
- Control foco infeccioso (no reIQ)	18 (64,2%)	131 (87,9%)	0,295
- Días estancia hospitalaria	23,6	20	0,45
- Reingreso hospitalario	2 (7,1%)	21 (11,4%)	0,725

5. DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN.

5.1.- Aportaciones y comparación con otros estudios.

Los resultados del estudio mostraron cómo el foco abdominal, tras el urinario y el respiratorio posee un papel interesante como causa de bacteriemia significativa en el adulto en nuestro medio. Concretamente un 17% de todas las bacteriemias/fungemias en el Hospital Dr. Peset durante el periodo estudiado.

Existen numerosos estudios que estudian los microorganismos causantes de bacteriemia en general [69,97,99], sin embargo son pocos los que estudian esto exclusivamente en pacientes con infección abdominal [44,45]. En nuestro estudio las bacteriemias de origen abdominal constituyeron un 17% del total de las bacteriemias, este porcentaje es superior a las bacteriemias de origen abdominal registradas en los estudios europeos y nacionales EUROBACT [100] y EPINE-EPPS [101] y menor que en el registro nacional ENVIN [69].

En relación a los microorganismos implicados, fueron fundamentalmente gramnegativos, especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, aunque también hubo una presencia nada despreciable de grampositivos, especialmente SCN y enterococos. En el caso de los hongos, destaca la mayor frecuencia de las *Candida* no-albicans. Esta alta incidencia de bacilos gramnegativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) o de enterococos en nuestro estudio, se asocia al foco abdominal de la bacteriemia, ya que se

trata de aislamientos en sangre de microorganismos que forman parte de la flora intestinal. Otros estudios donde se analizan los microorganismos implicados en bacteriemias, como es el caso del EUROBACT [100], muestran mayor prevalencia que en nuestro estudio de otros gramnegativos, como *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp., ya que estudian los microorganismos implicados en bacteriemias secundarias a distintos focos y no exclusivamente al origen abdominal [100]. En el estudio Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN), en el apartado de bacteriemias secundarias a otros focos, la distribución de microorganismos aislados es muy similar a los resultados de nuestro estudio, aunque en este estudio de 151 hospitales españoles también existe una mayor incidencia de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* que en nuestro hospital [69].

Al analizar los microorganismos implicados en función del episodio de bacteriemia y/o fungemia en nuestro caso, se describe cómo los microorganismos son principalmente gramnegativos (enterobacterias) y levaduras de la especie *Candida albicans*. Sin embargo, cuando durante el mismo ingreso hospitalario se produce una segunda o una tercera bacteriemia y/o fungemia, los microorganismos implicados varían, destacando el mayor protagonismo de SCN y *Candida* no-*albicans*. En aquellos casos en los que existe otro ingreso hospitalario por infección abdominal, la bacteriemia vuelve a producirse por enterobacterias y *Candida albicans*.

Para determinar la asociación entre los microorganismos implicados en la bacteriemia y/o fungemia y los causantes de la infección abdominal, se analizaron los

resultados de los cultivos del foco abdominal extraídos durante el episodio. En este estudio se detecta un nivel de petición de confirmación etiológica de foco abdominal muy bajo. Además, en los casos dónde se había solicitado, solamente en un 57,4% de los pacientes con ambos cultivos positivos, uno o varios microorganismos aislados en hemocultivo y cultivo de líquido abdominal coincidían, por lo que se demostró que no había significación estadística ($p > 0,05$) para afirmar que los microorganismos aislados en el hemocultivo fueron los mismos que los causantes de la infección abdominal. Probablemente el bajo número de peticiones de estudio de foco a partir de bacteriemias diagnosticadas como de origen abdominal pudiera explicar este dato. Incluso en los casos en los que los microorganismos coincidieron en ambos cultivos, no siempre expresaron idénticas características fenotípicas, mostrando en algunos de ellos un antibiograma con sensibilidades no coincidentes. Esto pudo ser debido a la aparición de resistencia por selección de cepas tras presión antibiótica.

Lo que sí resultó estadísticamente significativo ($p < 0,05$) fue la positividad a partir de los cultivos del líquido abdominal, al obtener un 91,4% de cultivos de líquido abdominal positivo. Los resultados de otros estudios también muestran un elevado porcentaje de positividad del cultivo de líquido abdominal (64%-75,55%), aunque no tan elevado como en este estudio [102-105]. Resulta, por tanto, muy útil, siempre que sea posible, solicitar cultivos del foco abdominal para confirmar la etiología y asociar al cuadro bacteriémico.

Los escasos estudios que analizan los microorganismos causantes de bacteriemia en pacientes con infección abdominal, a diferencia del presente trabajo, son estudios de cohorte sin seguimiento de evolución de los pacientes en el tiempo. Cuando se ve la evolución en nuestro trabajo, sí se observan en los resultados cómo la primera bacteriemia y/o fungemia presentan datos muy similares a los publicados por De Waele *et al* [44] y por Tellor *et al* [45].

Según criterios defendidos por Tellor *et al* [45] entre otros autores, un hemocultivo positivo es necesario para diagnosticar una bacteriemia, mientras que la toma para ver posibilidad de muestras de líquidos abdominales no es necesaria para el diagnóstico de infección abdominal. Además, la toma de cultivos abdominales es una técnica que no está generalizada [45] y no están publicados protocolos estandarizados de cuándo ni cómo hacerlo. Son pues diversos los trabajos sobre pacientes con infección abdominal o pacientes con sepsis de origen abdominal que no utilizan la toma de muestras de líquidos abdominales como criterio de inclusión para identificar los casos [45,46]. En el caso de De Waele *et al* [44], estos autores sí consideran el cultivo abdominal como criterio de inclusión para seleccionar a los pacientes con bacteriemia secundaria a este foco. Sin embargo, no encontramos en la literatura revisada ningún trabajo que relacione los microorganismos aislados en los cultivos de líquidos abdominales con los microorganismos aislados en los hemocultivos en un mismo paciente, tal como se describe en este estudio.

Otros estudios actuales sobre microorganismos aislados y resistencias bacterianas también se han realizado con datos de microorganismos implicados en infecciones en

general, y no exclusivamente en microorganismos causantes de bacteriemias, como los estudios: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE-EPPS 2013) [101] y European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-net) [106], que es una base de datos interactiva que proporciona información sobre la aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos en Europa. En relación a los datos de sensibilidad de los aislados de nuestros pacientes, los microorganismos implicados en la bacteriemia de origen abdominal y en el foco muestran, afortunadamente, unos niveles de resistencia en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* muy bajos con buen perfil terapéutico. A pesar del aumento exponencial de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en los últimos años [107,108], similar a los datos propios en otros focos, la incidencia de *Escherichia coli* BLEE de foco abdominal en nuestro medio no llega al 10% y no se aisló ninguna cepa de *Klebsiella pneumoniae* BLEE entre cepas de bacteriemia de foco abdominal, dato interesante por la particularidad que esto representa a la hora del abordaje terapéutico de estos pacientes. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas también presentan un perfil de resistencias en global bajo comparado con otros estudios [69]. Sin embargo, resulta realmente preocupante el perfil de resistencias de los *Acinetobacter baumannii* aislados, que corresponde al clon endo-epidémico de nuestro medio [109,110]. La cepa circulante en el hospital en este periodo es sensible sólo a colistina y en algunos casos a amikacina y cotrimoxazol. Con respecto a los grampositivos aislados, la incidencia de *Staphylococcus aureus* es baja, pero dentro de éstos la incidencia de SARM elevada (50%). Los SCN presentaron una resistencia muy elevada a distintos grupos de antimicrobianos. Resulta alarmante y ya comunicado como problema implantado en nuestro hospital [111] la aparición de cepas con resistencias de elevado nivel a linezolid.

En el caso de los enterococos, sólo se aisló un *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, que no es por tanto un problema en nuestro medio. Al comparar nuestros resultados de perfil de resistencias con el estudio ENVIN, en el apartado de bacteriemias secundarias a otros focos, observamos que en nuestro estudio hay una incidencia de SARM muy similar, y en general nuestros aislamientos tienen un perfil de resistencia menor a los microorganismos circulantes en otros hospitales y en concreto con los de foco abdominal [69].

La mortalidad asociada a infección fue de un 13,2%. En esta cohorte sólo se asociaron independientemente con mortalidad las variables sexo varón, enfermedad oncológica, diagnóstico de postoperatorio de hepatectomía, postoperatorio de resección intestinal y dehiscencia de sutura y microorganismos aislados en el hemocultivo estafilococo coagulasa negativo y *Candida albicans*. La edad, ciertos antecedentes patológicos y diagnósticos, el aislamiento de microorganismos resistentes en el hemocultivo, la inadecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del hemocultivo y la ausencia de control del foco infeccioso se relacionaron con mortalidad pero sin asociación estadísticamente significativa. Curiosamente, la presencia de microorganismos resistentes en el cultivo de líquido abdominal y la inadecuación del tratamiento antibiótico al resultado del cultivo de líquido abdominal no se relacionaron con mortalidad.

Esta cifra de mortalidad es inferior a la tasa de mortalidad asociada a bacteriemia de origen abdominal de otras series publicadas, que oscilan entre un 27,8% y un 80%, aunque los criterios de inclusión de los pacientes no fueron exactamente los mismos

[44,45,93]. En el estudio de Tello *et al* la mortalidad asociada fue de un 27,8%, pero los pacientes presentaban sepsis abdominal y bacteriemia [45]. En el estudio de De Waele *et al* la mortalidad asociada fue del 63%, y los pacientes presentaban bacteriemia de origen abdominal pero todos ellos estaban ingresados en una Unidad de Cuidados Críticos [44]. La edad incrementa considerablemente la mortalidad en presencia de infección intraabdominal, de sepsis y de bacteriemia [28,112-116]. En la bacteriemia de origen abdominal, la edad también incrementa la mortalidad, aunque no en todos los estudios es un factor de riesgo independiente [44,45]. En este estudio, la edad (> 65 años) se relacionó con mortalidad pero sin asociación estadísticamente significativa (p 0,136). La única patología asociada que se asoció independientemente con mortalidad en este estudio, fue la enfermedad oncológica (p 0,003). El fallo renal se asoció con mortalidad pero con asociación estadísticamente significativa al límite (p 0,058) aunque en otros estudios de bacteriemia de origen abdominal sí se asoció independientemente con mortalidad [44].

Los estudios de bacteriemias de origen abdominal, no incluyen las variables de diagnóstico de infección intraabdominal en el análisis de relación con mortalidad [44,45]. En nuestro estudio, sí se incluyeron y resultó que el diagnóstico de postoperatorio de hepatectomía, postoperatorio de resección intestinal y dehiscencia de sutura se asociaron independientemente con mortalidad. Los microorganismos causantes de bacteriemia y los microorganismos resistentes no se pudieron asociar con un aumento de mortalidad en el estudio de De Waele [44]. Es cierto que la definición de microorganismo resistente a un antimicrobiano o grupo de antimicrobianos no está unificada y los distintos estudios no consideran siempre los mismos microorganismos resistentes. Cada centro debe conocer

primero los microorganismos causantes de este tipo de bacteriemia y su perfil de resistencias y así resultará muy útil saber si los principales microorganismos resistentes causantes en su medio son un factor de riesgo de mortalidad. En nuestro estudio, hicimos primero un análisis exhaustivo de los perfiles de resistencia de los microorganismos aislados y posteriormente, describimos los microorganismos resistentes más relevantes aislados. Nuestro análisis reveló que los SCN y *Candida albicans* se asociaron independientemente con mortalidad (p 0,026 y p 0,001 respectivamente); sin embargo, los microorganismos resistentes aislados en el hemocultivo se relacionaron con mortalidad pero sin asociación estadísticamente significativa (p 0,373).

El tratamiento empírico antimicrobiano inadecuado y el control del foco infeccioso inadecuado son factores de mal pronóstico en los pacientes con infección abdominal y se han relacionado de forma independiente con mortalidad en la bacteriemia de origen abdominal [28,45]. En nuestro estudio también se relacionaron con mortalidad pero sin asociación estadísticamente significativa (p 0,314 y p 0,295 respectivamente).

La aportación de nuestro estudio en este apartado fue sobre todo, intentar relacionar los microorganismos aislados en el cultivo de líquido abdominal, la presencia de microorganismos resistentes en el cultivo de líquido abdominal y la inadecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del líquido abdominal con mortalidad. Los resultados que obtuvimos fueron que se relacionaron con mayor mortalidad la presencia de *Staphylococcus aureus*, SCN, *Clostridium perfringens*, *Escherichia.coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Candida* no-albicans en el líquido abdominal pero ninguno de forma

estadísticamente significativa. No se relacionó con mortalidad la presencia de microorganismos resistentes en el cultivo de líquido abdominal ni la inadecuación del tratamiento antimicrobiano al resultado del cultivo de líquido abdominal. En los estudios de Proyecto Epico 2.0 y 3.0 se recomienda utilizar el cultivo de líquido abdominal para iniciar el tratamiento empírico y el nivel de consenso es total a la hora de considerar el tratamiento antifúngico precoz y apropiado como factor determinante de mortalidad en los pacientes con candidiasis intraabdominal [117].

5.2.- Limitaciones.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, realizado además en un único hospital. Nuestros objetivos fueron conocer la flora causante de bacteriemia y/o fungemia en este grupo de pacientes en los últimos años en nuestro medio, determinar la relación existente entre los microorganismos causantes de la bacteriemia con los responsables de la infección abdominal, determinar el perfil de resistencia de estos microorganismos y determinar los factores de riesgo determinantes de mortalidad. Todo ello con el fin de conocer mejor los microorganismos implicados en la bacteriemia de estos pacientes que son muy frecuentes en nuestra actividad asistencial y cuya morbi-mortalidad continúa siendo elevada. Los resultados se han de interpretar únicamente para nuestro hospital, no se pueden extrapolar al resto de hospitales ni a otros países, puesto que la flora microbiana y sus perfiles de resistencia serán distintos.

Otra limitación está relacionada con los resultados de una segunda o tercera bacteriemia, que aunque pudieran ser interesantes no son aplicables en global debido al escaso número de casos.

Al estudiar tantas variables, el número de casos de algunas patologías asociadas, diagnósticos, y microorganismos aislados es escaso. Además hay pocos líquidos abdominales recogidos, algo que habrá que corregir. Esto puede influir en la falta de relación de algunas de las variables estudiadas con mortalidad al no tener datos que pudieran objetivar esta posible relación.

5.3.- Fortaleza.

La selección de estos pacientes hace que la muestra sea muy homogénea. Constituye una población muy específica y con unas características concretas. Además, hemos estudiado a estos pacientes y su evolución en un periodo de tiempo largo (3 años), con lo que se han podido obtener resultados interesantes al analizar los datos de las sucesivas bacteriemias sobre el mismo paciente.

6. CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES.

1. La prevalencia en nuestro estudio de bacteriemias y fungemias secundarias a foco abdominal supone, en el periodo estudiado de 3 años, la tercera causa de infecciones sistémicas, con cerca del 20%, detrás del foco urinario y respiratorio.

Los bacilos gramnegativos fueron los microorganismos más comúnmente implicados en estas bacteriemias de foco abdominal, y de ellos el más frecuente fue *Escherichia coli*, con una frecuencia próxima al 50%, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. De los grampositivos destacan los estafilococos coagulasa negativos (SCN) y los enterococos. De las fungemias, *Candida albicans* fue el hongo más frecuentemente aislado, aunque, en global, las *Candida* no-*albicans* fueron más frecuentes que *Candida albicans*.

Esta distribución de microorganismos implicados en global se mantiene en los aislados del primer hemocultivo positivo del primer ingreso de cada paciente y en la del primer hemocultivo del segundo ingreso, aunque no ocurre así en posteriores extracciones en cada ingreso, donde destaca una mayor presencia de grampositivos. Resulta pues interesante estudiar los procesos bacteriémicos en cada ingreso para detectar modificaciones en la etiología inicial.

2. Al analizar la asociación entre los aislamientos del cultivo de líquido abdominal y del hemocultivo en estos pacientes se observó, a pesar del bajo nivel de peticiones de

cultivo del foco, asociación entre los mismos, aunque no se pudo identificar relación significativa. Se recomienda en estos casos, para un análisis más adecuado de esta asociación, siempre que sea posible remitir para cultivo microbiológico líquidos abdominales además de los hemocultivos.

3. Los perfiles de resistencias fueron muy similares, con algunas excepciones, entre los aislados de hemocultivo y de foco abdominal. Destaca, en el caso de grampositivos, la elevada incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (50%), la detección de foco endo-epidémico de estafilococos coagulasa negativos resistentes a linezolid (20,5%) en el hospital, la baja incidencia de enterobacterias enterococos resistentes a vancomicina (3,12%), y las cepas BLEE de enterobacterias mostraron tasas más bajas que en el resto de focos bacteriémicos. El 25% de *Pseudomonas aeruginosa* fue resistente a fluorquinolonas y/o carbapenem mientras que las cepas de *Acinetobacter baumannii* circulantes fueron todas multirresistentes incluyendo a carbapenem.
4. La mortalidad asociada a proceso bacteriémico de foco abdominal fue del 13,2%. Se asociaron independientemente con mortalidad los siguientes factores: varón, enfermedad oncológica, diagnóstico de postoperatorio de hepatectomía, postoperatorio de resección intestinal y dehiscencia de sutura y microorganismos aislados en el hemocultivo estafilococo coagulasa negativo y *Candida albicans*. Ningún microorganismo aislado en el cultivo de líquido abdominal se asoció independientemente con mortalidad ni tampoco el resto de variables estudiadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

7.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30.
2. Tomasa A. Nolla-Salas. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. Infecciones producidas por hongos. SEIMUC 1994. pag.195-204.
3. Gómez J, Baños V, Simarro E, Canteras M. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enf. infecc. Microbiol. Clin* 2001;19:304-307.
4. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections *Chest* 2003;123:500-503.
5. Marchetti O. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:311-20.
6. Pfaller MA. Epidemiology of invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1)133-63.
7. 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.
8. Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognosis determinants of bloodstream infections in Surgical Intensive Care. *Arch Surg* 2002;137:1353-59.

9. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829–35.
10. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665–670.
11. Salavert Lletí M, Jarque Ramos I, Pemán García J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínicoterapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(1):36-45.
12. Young LS. Sepsis syndrome. En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, Douglas, and Bennett's ed. Churchill Livingstone. Fifth edition, New York, 2000;806-818.
13. Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI01 and ESGNI02 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect (CMI)* 1999;5(2):1-12.
14. Rojo MD, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García MV. Factores que influyen en la evolución de la bacteriemia. Estudio prospectivo de un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:439-444.
15. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A et al. Nosocomial Bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: Análisis of Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis* 1988;10:203-210.

16. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO. Bloodstream Infections at a Norwegian University Hospital, 1974-1979 and 1988-1989: Changing Etiology, Clinical Features, and Outcome. *Clin Infect Dis* 1994;19:246-256.
17. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1431-9.
18. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791-797.
19. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. 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.
20. Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R y los participantes en el estudio multicéntrico Sepsis Data del grupo para el estudio de la infección nosocomial de la SEIMC. Descripción de 165 casos de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:30-35.
21. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996;224: 10-18.
22. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1995;3(4).311-28.

23. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17(3):203-17.
24. Jansen PL. Spontaneous bacterial peritonitis. Detection, treatment and prophylaxis in patients with liver cirrhosis. *Neth J Med* 1997;51(4):123-8.
25. Schalimar, Acharya SK. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis. *Trop Gastroenterol* 2013;34(1):7-13.
26. Friedrich K, Nüssle S, Rehlen T, Stremmel W, Mishnick A, Eisenbach C. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1191-5.
27. Cho JH, Park KH, Kim SH, et al: Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:697–727.
28. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(3):151-72.
29. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL . The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-119.
30. Lichtenstern C, Herold C, Mieth M, Brenner T, Decker S, Busch CJ. et al. Relevance of Candida and other mycoses for morbidity and mortality in severe sepsis and septic shock due to peritonitis. *Mycoses* 2015;58(7):399-407.
31. Jindal N, Arora S, Pathania S. Fungal culture positivity in patients with perforation peritonitis. *J Clin Diagn Res* 2015;9(6):1-3.

32. Zapella N, Desmard M, Chochillon C, Ribeiro-Parenti L, Houze S, Marmuse JP, et al. Positive peritoneal fluid fungal cultures in postoperative peritonitis after bariatric surgery. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(9): 853.
33. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(12):7601-5.
34. Larbcharoensub N, Boonsakan P, Kanoksil W, Wattanatrano D, Phongkitkarun S, Molagool S. Fungal appendicitis: a case series and review of the literature: Southeast Asian J Trop Med Public Health 2013;44(4):681-9.
35. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80(4): 470-81.
36. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36(7):1993-8.
37. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644-55.
38. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
39. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16(2):179-92.

40. Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1538 –1548
41. Yao YM, Luan YY, Zhang QH, Sheng ZY. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview. *Methods Mol Biol* 2015; 1237:5-15.
42. Monti G, Landoni G, Taddeo D, Isella F, Zangrillo A. Clinical aspects of sepsis: an overview. *Methods Mol Biol* 2015; 1237:17-33.
43. Suárez M. Infecciones intraabdominales: peritonitis y abscesos. *Medicrit* 2004;Vol 1 Num 4.
44. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9(2):171-7.
45. Tellor B, Skrupky LP, Symons W, et al. Inadequate source control and inappropriate antibiotics are key determinants of mortality in patients with intra-abdominal sepsis and associated bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(6):785-93.
46. Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al and The Corean Network for the Study of Infectious Diseases (Konsid) (2010). Clinical predictors for enterococcal bacteraemia in patients with bacteraemic intra-abdominal infections, *Scand J Infect Dis* 2010;42:817-20.
47. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hemocultivos* 2003. [consultado en Febrero 2013]. Disponible

en:

<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia3a.pdf>

48. Baron EJ, Weinstein MP, Dunne WM Jr, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM. Cumitech 1C. Blood cultures IV. Cumitech cumulative techniques and procedure in clinical microbiology. Washington: ASM Press, 2005.
49. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640–5.
50. Cuenca-Estrella M, Verweij P, Arendrup MC et al. ESCMID Diagnostic and Management Guidelines of Candida Diseases 2012: Diagnostic Procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(7): 9–18.
51. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1601-10.
52. Panackal, Anil A. MD, ScM; Williamson, Peter R. MD, PhD. The Promise of Immunogenomics at the Bedside: Genetic Risk of Intra-Abdominal Candidiasis. *Crit Care Med* 2014;42(4):1019-20.
53. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. Candida peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg.* 2011 Dec;35(12):2650-9.
54. Neofytos D, Marr K. Diagnosis of invasive fungal disease. En: Safdar A, editor. *Management of infections in cancer patients.* New York: Springer; 2011. p. 261–72.

55. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19-37.
56. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hemocultivos 2003*. [Consultado en Febrero 2013]. Disponible en:
<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia3a.pdf>
57. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
58. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-73. Erratum in: *Crit Care Med*. 2004;32:1448. Correction of dosage error in text. *Crit Care Med* 2004;32:2169-70.
59. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
60. Marshall JC, al Naqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25:753-68.

61. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Abou Dagher G, Cannon C et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(6):712-24.
62. Jumaa PA, Chattopadhyay B. Pseudobacteraemia. *J Hosp Infect* 1994; 27:167-177.
63. Tomasa A. Nolla-Salas. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. Infecciones producidas por hongos. SEIMUC 1994. pag. 195-204.
64. García García I, García Garrote F, García Sánchez JE, Sánchez Romero I. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales* 2011. [consultado Febrero 2013]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia41.pdf>
65. García Sánchez JE, García García MI, García Garrote F, Sánchez Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(4):230-9.
66. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-64.
67. Basetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013 Dec;39(12):2092-106.

68. Mosdell DM, Morris DM, Fry DE. Peritoneal cultures and antibiotic therapy in perforated appendicitis. *Am J Surg* 1994; 167(3): 313-6.
69. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial. ENVIN-HELICS 2013. [consultado Feb 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/index.asp>
70. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intraabdominal infections. *Drugs* 2005;65:1611-20.
71. Chow J, Satishchandran V, Snyder T, Harvey C, Friedland I, Dinubile M. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: The 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2006;6:439-47.
72. Paterson D, Rossi F, Baquero F, Hsueh P, Woods G, Satishchandran V et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55:965-73.
73. Rossi F, Baquero F, Hsueh P, Paterson D, Bochicchio G, Snyder T et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:205-10.
74. Navarro F, Cuenca M, Pumarola T. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Cap 11. En: Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ausina V, Moreno S (Eds). Editorial Médica Panamericana 2006.

75. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 2008;153:347-57.
76. Garau G, García-Sánchez I, Bebrone C, Ann C, Mercuri P, Galleni M, et al. Update of the standard numbering scheme for class β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2347-49.
77. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs): characterization, epidemiology and detection. *Crit Rev Microbiol* 2004;30:25-32.
78. Gniadkowski. Evolution and epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
79. Aguilar L, Giménez MJ, Barberán J. Heterorresistencia y tolerancia a glucopéptidos en aislados grampositivos en el hospital: ¿fenómenos “invisibles” para el clínico con posible traducción clínica? *Rev Esp Quimioter* 2009;22(4):173-179.
80. Bourgeois I, Pestel-Caron M, Lemeland JF, Pons JL, Caron F. Tolerance to the glycopeptides vancomycin and teicoplanin in coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:740-3.
81. Saribas S, Bagdatli Y. Vancomycin tolerance in enterococci. *Chemotherapy* 2004;50:250-4.
82. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española*

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2da ed. 2011; [consultado en Marzo 2013]. Disponible en:

http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/prcto_down.ht

83. Perianes-Díaz ME, Novo-Veleiro I, Solís-Díaz K, Prolo-Acosta A, García-García I, Alonso-Claudio G. Bacteriemia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido: factores asociados a mortalidad y reingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2014; 142(9): 381-386.
84. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(2):89-99.
85. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile betalactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58.
86. Oteo J, Aracil MB. Caracterización de mecanismos de resistencia por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(2):27-33.
87. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1791-8.
88. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. [The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: Positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:666-70.
89. Maseda E, Mensa J, Valía JC, Gómez-Herrera JI, Ramasco F, Samsó E et al. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and

- treating bacterial infections in the critical care setting. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(4):312-31.
90. Mehta RM, Niederman MS. Antibiotic resistance in the intensive care unit. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of intensive care 2001*. Berlin: Springer-Verlag, 2001:151–61.
 91. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patients outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42:82-89.
 92. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. [consultado Feb 2013]. Disponible en:
<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>
 93. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Neta A, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: Epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20:94-8.
 94. Sinanan M, Maier RV, Carrico CJ. Laparotomy for intra-abdominal sepsis in patients in an intensive care unit. *Arch Surg* 1984;119:652–58.
 95. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: Clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600-6.
 96. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-12.
 97. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard-Third Edition. CLSI

- document M27- A3. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
98. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2009.
99. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al and OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1118-26.
100. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012;38:1930-45.
101. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2013. [consultado Feb 2016]. Disponible en:
<http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE-EPPS2013%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>
102. Ramakrishnaiah, VPM, Chandrakasan, C, Dharanipragadha K, Sistla, S, & Krishnamachari S. (2013). Community acquired secondary bacterial peritonitis in a tertiary hospital of South India: an audit with special reference to peritoneal fluid culture. *Trop Gastroenterol* 2012 33(4):275-81.
103. Santos SG, Serufo JC, Silva RA, Marra BA, Reis CM, Hamdan JS, et al. Microbiologic profile of intra-abdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. *Am J Infect Control*. 2003;31:135-43.

104. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:569-76.
105. Jindal N, Arora S, Pathania S. Fungal culture positivity in patients with perforation peritonitis. *J Clin Diagn Res* 2015;9(6):1-3.
106. European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-net). [consultado Feb 2013]. Disponible en:
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/Pages/database.aspx>
x
107. Angel DíazM, Ramón Hernández J, Martínez-MartínezL, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:503–10.
108. González-Vélez AE, Díaz-Agero Pérez C, Robustillo-Rodela A, Pita-López MJ, Cornejo-Gutiérrez AM, Pedrero-Pérez P, et al. Tendencia de la prevalencia de bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido en un hospital universitario de Madrid. *Med Clin (Barc)*. 2012.
109. Camarena JJ, González R, Zaragoza R, Navarro J, Sancho S, Nogueira JM. Comparative in vitro activity of tigecycline according to carbapenem resistance of different sequential clones of *Acinetobacter baumannii* in bacteraemic critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:589.

110. Camarena JJ, González R, Zaragoza R, Navarro JC, Sancho S, Artero A, Nogueira JM. The changing epidemiology of sequential outbreaks of multiresistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a ten year study in an Intensive Care Unit. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(4):271.
111. Camarena JJ, González R, Martínez C, Tormo N, Cespedes V, Nogueira JM. Molecular characterization of the CNS linezolid resistant cases in an Anesthesiology and Surgical Intensive Care Unit. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen 2015.
112. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.
113. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age- related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. BMC Infect Dis 2013;13(1):346.
114. Søgaard M, Schønheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. J Am Geriatr Soc 2008;56(9):1593-600.
115. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. J Infect 2015;70(2):135-43.
116. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovizi L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. Virulence 2016;7(3):341-52.
117. Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Linares P, Rodríguez A on behalf of THE EPICO PROJECT GROUP. PROYECTO EPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones

terapéuticas educativas mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales. Rev Esp Quimioter 2014;27(3):196-212.