

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Programa de Doctorat de Medicina Interna

Resultados de un programa de intervención aleatorizado, abierto, con analista enmascarado para la optimización del tratamiento antimicrobiano de las bacteriemias y fungemias nosocomiales en un hospital terciario.



Tesis doctoral

Joaquín López-Contreras González

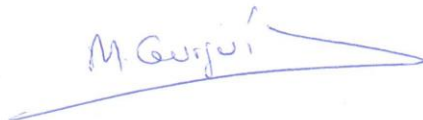
Bajo la dirección de la Dra. Mercè Gurguí i Ferrer

Barcelona 2015

La Dra. Mercè GURGUÍ FERRER, Professora Titular del Departament de Medicina de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la present Tesi Doctoral que porta per títol *“Resultados de un programa de intervención aleatorizado, abierto, con analista enmascarado para la optimización del tratamiento antimicrobiano de las bacteriemias y fungemias nosocomiales en un hospital terciario”* presentada per Joaquín LÓPEZ-CONTRERAS GONZÁLEZ ha estat elaborada sota la meva direcció i compleix tots els requisits necessaris per a la seva tramitació i posterior defensa davant del tribunal corresponent.



Firmat: Mercè Gurguí Ferrer

Barcelona, octubre de 2015

- I. Dedicatoria**
- II. Agradecimientos**
- III. Glosario de siglas y abreviaturas**
- IV. Índice**

I. Dedicatoria

A mis padres, Tere y Joaquín.

A Eva.

A mis hijos, Elena, Javier y Enrique.

II. Agradecimientos

A Eva, que en 1987 se fue a León con la única intención de conocer las vidrieras de la Pulchra Leonina y añadirla a su lista interminable de visitas monumentales. Tanto le gustaron, que desde hace 28 años vuelve dos veces cada año. Porque sabemos que juntos somos mucho más que dos. Porque en la vida siempre ha sido mi motor de arranque y también mi mejor crítica, y en esta tesis, también. Porque durante los últimos meses de la redacción ha tenido que hacer de “cabeza de familia” y, la verdad, parecía que lo hubiera hecho toda la vida. Porque nunca pensó que en su vida (ella que todo lo prevé), que tuviera que acabar contando “DOTs” y lo ha hecho también y tan bien. Por las horas robadas.

A Elena, Javier y Enrique porque son lo mejor que tenemos y el mayor estímulo para seguir avanzando en lo profesional y en la vida. Porque su curiosidad y su interés por aprender es infinito y han supuesto un estímulo adicional e inesperado en esta segunda mitad de la vida. Porque me han apoyado a lo largo de este trabajo con cariño, con entusiasmo y con alegría. Porque ni una sola vez me han echado en cara el tiempo robado, que espero poderles compensar. Porque Elena me ha ayudado a calcular las LOTs “sin decir ni puff”. Porque Javier ya no me tendrás que decir aquello de “y a esto de las tesis ¿estás seguro de que hay que ir?” Porque Enrique ya no me tendrás que volver a preguntar: “Pero papá, ¿de verdad que ya te falta poco?”.

A mis padres Joaquín y Tere, que fueron pioneros en todo, cuando y donde no era fácil, que navegaron contracorriente con valentía, tantas veces como lo consideraron necesario, y que se dejaron hasta el aliento con el único fin de darnos en vida la más grande de las herencias que pueda ser imaginada. A mi padre, ejemplo de tolerancia y de respeto, con el mayor agradecimiento por ser como fue y con un cierto regusto amargo por no haber sido capaz acabar esta tesis a tiempo para que él la viera terminada. Sé que le habría hecho una gran ilusión, de la que habría disfrutado con la mayor discreción. A mi madre, mi mayor agradecimiento por seguir siendo como es, por su energía, por su capacidad de esfuerzo y por su altruismo, que ha dejado huellas imborrables en todos los que la rodeamos, por haberme enseñado lo que me ha enseñado y porque ni siquiera en una ocasión de las que me he girado, no la he encontrado detrás mirándome por si tropezaba.

A mis hermanos María, Alfonso, Teresa y Carmen, ser miembro de una familia numerosa es un privilegio que garantiza haber tenido una infancia y adolescencia muy felices, y eso son unos magníficos cimientos para toda la vida. Cada año que pasa, valoro más el tiempo en que puedo disfrutar de vuestra compañía. También por haber adaptado las citas familiares a mis necesidades durante la redacción de esta tesis.

A Don Antonio López Peláez y a Don Andrés Trapiello, maestros de la escuela pública y a Emilia Cordero, a María Luisa Calvo y a Emilio Geijo, profesores del instituto, todos ellos hicieron mucho más que transmitir sus conocimientos. Todos los días me acuerdo de ellos y les agradezco que fueran como fueron.

A Julio Ortiz Vázquez (Don Julio) y Juan José Vázquez, internistas sin par, que me metieron el gusanillo de la Clínica con mayúsculas, del trabajo hecho con rigor, del respeto, del enfoque integral del paciente con el único fin de resolver mejor sus problemas. A Miguel Cordero que me animó y me ayudó a atreverme con la Medicina Interna. A ellos les debo ser internista.

A Josep Ris, que me hizo pasar visita a todos los pacientes de Sant Gerard dos veces cada día durante muchos meses. A las 7.00 pasaba yo, siendo residente de primer año con la enfermera Anna Riu e intentaba tomar las decisiones y a las 8.30 volvíamos a pasar juntos los tres y decidíamos cuales de mi propuestas se ejecutaban y cuales no. Porque tardó tres meses en enseñarme que aquello de que las dosis de teofilina iba casi siempre “a ojo de buen cubero” para no tener que verbalizarlo, pero sobre todo porque me demostró que la clínica también se puede hacer de una forma a la vez inteligente y elegante. Por su amistad, que aunque siempre digo que es a expensas mías, ha sido y es inquebrantable.

A Fina Muñoz, a Josep María de Llobet y a Pere Domingo que junto con Josep me acogieron a mi llegada al Hospital. Son las personas que más y mejor me han enseñado, de donde sale casi toda la Medicina que sé. Son responsables de que siga haciéndome cada día preguntas, de que todo lo siga mirando de una forma crítica, de que mantenga un interés constante por resolver los problemas clínicos y asistenciales, gracias a lo cual sigo viniendo cada mañana contento a trabajar. A ellos les debo el oficio de ser médico.

A Mercè Gurguí por haber creído en mí en 1998 y haberme facilitado la entrada al área de las Enfermedades Infecciosas y por ponerme ante la puerta del fascinante mundo de las políticas para el uso adecuado de los antibióticos. Por la confianza demostrada y por la autonomía otorgada a lo largo de estos 17 años trabajando juntos, que ha hecho que nos entendamos sin que casi nos tengamos que decir las cosas. También y mucho, por la dirección de esta tesis.

A Josep Barrio Medrano por haberme acompañado y enseñado con paciencia, rigor y humildad en mis comienzos en el área de conocimiento de la prevención de las infecciones nosocomiales.

A Richard Wenzel, médico, internista, infectólogo, líder mundial en el campo de la prevención de las infecciones nosocomiales, con el que tuve la suerte de compartir algunos meses de mi vida. De él que creo haber aprendido algo de método, y casi todo lo que sé de esta disciplina. Por el honor que es que me haya demostrado muchas veces que me cuenta entre sus amigos. Ha sido y es para mí, profesor, mentor y amigo. Su sencillez, su humildad, su profesionalidad, su inteligencia y su comportamiento ético, así como su generosidad, han sido para mí un ejemplo a seguir. Espero que ese espíritu impregne las páginas de esta tesis.

A Michael Edmond que me enseñó y me demostró que la mejor manera de rentabilizar el conocimiento es compartirlo.

A Alex Roca, que me tomó la palabra y confió en mí como profesor, llevándome de la mano a la Facultad, con el compromiso que hoy por fin se cumple, de hacer la tesis.

A Nati de Benito, pertinaz como pocos, que en un momento en que yo creía que no podía asumir ni un solo compromiso más, me animó y me ayudó a escribir el proyecto de este FIS, ahora convertido en tesis. Sin su empujón en el momento justo y oportuno, esta tesis no hubiera sido posible. Gracias sinceras.

A Virginia Pomar, compañera en el día a día y también en el trabajo de esta tesis. Su empuje, su infatigabilidad y su lealtad han dejado huellas en muchas páginas de la tesis y sus ánimos, su apoyo y su alegría me han ayudado a saltar bastantes charcos en los últimos años.

A Roser Pericas, a Beatriz Mirelis, a Pere Coll y a todos los miembros del Servicio de Microbiología por su trabajo riguroso y excelente con una trayectoria de muchos años, por su inteligencia, por su afán de superación y por el de colaboración, por su generosidad, sin todo ello, esta tesis no hubiera sido posible.

A Rita Godoy, Luismi Sarmiento, Cristina Pacho y a Eva Gil, ahora internistas pero también ex-residentes del Servicio, que me ayudaron en el trabajo de campo y en otras tareas de esta tesis. Por las sesiones para evaluar tratamientos en las que conversamos tanto sobre la adecuación en la utilización de los antimicrobianos en el mundo real o sobre la mortalidad relacionada. Mi agradecimiento por lo mucho que me enseñaron y porque cada conversación, cada discusión, era un punto de partida para el estudio riguroso.

A Mari Luz Gálvez que me ayudó en la recogida y en la realización de las bases de datos.

A Ana Pilar, a Angels, a Engracia y de nuevo a Mari Luz, a Virginia y a Nati miembros del Equipo Control de infecciones, a Elena, a Alba y a Ferrán Navarro del Servicio de Microbiología y a todos los miembros del Programa de Control de Infecciones del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, porque gracias a que todos ellos me ponen muy fácil mi trabajo de cada día, he podido encontrar los ratos necesarios para escribir esta tesis.

A Edurne por su colaboración constante, desinteresada y leal, por sus aportaciones inteligentes en todo lo relacionado con la cuantificación del consumo de antimicrobianos que hay en esta tesis.

A María Antonia Mangues por su apoyo continuo a lo largo de toda mi vida profesional y por sus elogios tan entusiastas como inmerecidos, pero que siempre animan. Por su participación en distintas fases de este trabajo. También mi agradecimiento para el resto de los miembros del Servicio de Farmacia con los que tanto hemos colaborado.

A Ignasi Gich que no sólo me ha ido ayudando a responder a cada una de mis preguntas con "su SPSS" sino porque lo ha hecho con alegría, con buen humor, con entusiasmo, yo diría que a ratos hasta con pasión. Su profesionalidad y su generosidad sin límites han sido la mayor de las ayudas. Porque se ha metido en el meollo de mis preguntas y no se ha limitado a contestar las que yo le traía, sino

a discutir las, porque nos hemos hecho muchas nuevas, a las que también hemos tratado de dar respuesta a lo largo de nuestras interminables e innumerables sesiones para hacer el análisis estadístico de este estudio. Por su alegría expresiva cuando se cumplía alguna de mis hipótesis, y por su caballerosidad, cuando no. Su soporte constante y casi sin horarios, sin duda, ha sido el más importante y sólido de los apoyos de esta tesis.

A Jordi Mancebo que se leyó línea por línea un borrador de esta tesis con sus ojos “editoriales” y aportó buenas ideas para mejorarla.

A Silvia Bresco, a Aurora Nieto y al Servicio de Control de Gestión que han buceado entre los consumos de los antimicrobianos para proporcionarme la información que necesitaba. Porque lo han hecho con profesionalidad, puntualidad, generosidad y alegría.

A Cristina Siles del Servicio de Documentación Médica porque ha rastreado en los sistemas del Hospital contrastando fechas de ingreso, de alta, reingresos o estancias, todo a partir de un número de historia clínica y de la fecha de un hemocultivo. Porque ha asumido mis prisas en distintas etapas de esta tesis, porque me ha mandado ficheros en domingo, y me lo ha puesto extraordinariamente fácil y siempre con una sonrisa.

A Llucà Benito que me sacó de algunos apuros metodológicos por vía telemática.

A Iván Sola del Servicio de Epidemiología Clínica y de la Fundación Cochrane Iberoamericana, experto en biblioteconomía que me ayudó a hacer búsquedas rigurosas de la literatura.

A Lidia Martín, a Eva Molina y a Laura Martos secretarías de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y a Rosa, secretaria del Servicio de Medicina Interna, porque me ayudaron en distintos momentos de la tesis y sobre todo porque aguantaron sin quejas que les desviase mi teléfono durante muchos días, me taparon, me ocultaron y me protegieron para poder acabar este trabajo.

A Jordi Casademont, Jefe del Servicio de Medicina Interna por su confianza y respeto a mi trabajo de cada día, desde que llegó a este Hospital, tanto en el Servicio como en la Facultad, por presionarme afectuosamente para que acabase esta tesis y por darme las facilidades necesarias para ello.

Al Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III que aprobó este proyecto del que fui investigador principal y nos otorgó la ayuda económica necesaria para poder realizar estos dos trabajos que componen la tesis.

Al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, al que he intentado darle lo mejor de mí, pero que siempre me ha devuelto un poco más. Es un privilegio trabajar en esta Casa desde hace 26 años.

III. Glosario de siglas y abreviaturas

ATC	Sistema de clasificación <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
Benchmarking	Proceso de comparar aquellos productos, servicios o procesos con los las organizaciones que evidencien las mejores prácticas
BGN	Bacilos gramnegativos
BLEA	Beta-lactamasa de espectro ampliado
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CGP	Cocos grampositivos
COMBACTE	<i>Combatting Bacterial Resistance in Europe</i>
DDD	Dosis diarias definidas
DDD/100e	Dosis diarias definidas corregidas por 100 días de estancia
DOOR	<i>Desirability of Outcome Ranking</i>
DOT	<i>Days of therapy</i> o días de tratamiento, unidad de medida que corrige la LOT por el número de antimicrobianos utilizados cada día
DOT/1000e	<i>Days of therapy</i> corregidos por 1000 días de estancia
eCDC	<i>European Center for Diseases Control</i>
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ERV	<i>Enterococcus</i> resistente a la vancomicina
ESKAPE	Acrónimo de <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacter</i> spp.
Estancia	Duración del ingreso hospitalario expresada en días.
FIS	Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III
g	gramo
Gram	Tinción de Gram
Gram 1-7	Días desde el día siguiente al resultado del Gram hasta 7 días después, ambos incluidos
Gram 1-14	Días desde el día siguiente al resultado del Gram hasta 14 días después, ambos incluidos

Gram-Alta	Días desde el día siguiente al resultado del Gram hasta el día del alta o la defunción
H₀	Hipótesis nula
H₁	Hipótesis alternativa
HCC	Historia Clínica Compartida de Catalunya
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IHI	<i>Institute of Health Improvement</i>
ILQ	Infeción de localización quirúrgica
IMI	<i>Innovative Medicines Initiative</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
J01	Antibacterianos de uso sistémico según la clasificación ATC
J02	Antifúngicos de uso sistémico según la clasificación ATC
LOT	<i>Length of therapy</i> o duración del tratamiento expresado en días
MMR	Microorganismo multirresistente
NHSN	<i>CDC's National Healthcare Safety Network</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pitt	Sistema de puntuación de Pitt para estratificar la severidad en las bacteriemias
Pre-Gram	Tiempo desde el ingreso hasta la información del resultado de la tinción de Gram
PROA	Programas de optimización de uso de antimicrobianos
RADAR	<i>Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina
SCIP	<i>Surgical Care Improvement Project</i>
SHEA	<i>Society of Healthcare Epidemiology of America</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánico
SNC	Sistema nervioso central

spp	especies
TAFTAR	<i>Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance</i>
TIPS	Derivación transyugular intrahepática portosistémica
UE	Unión Europea
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UMI	<i>Unitat de Malalties Infeccioses</i> o Unidad de Enfermedades Infecciosas
UMI precoz	Intervención de consejo terapéutico realizada por un médico consultor de la UMI antes de 24 horas tras la tinción de Gram o en las 48 horas después a la identificación del germen en el grupo de no intervención
UMI total	Intervención de consejo terapéutico realizada por un médico consultor de la UMI en relación con la bacteriemia en el grupo de no intervención y con independencia de los periodos definidos en UMI precoz
USA	<i>United States of America</i>
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VINCat	Programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales de Catalunya.
WHO	<i>World Health Organization</i>

IV. Índice:

1. Introducción

- 1.1. La importancia clínica de la bacteriemia y la fungemia nosocomiales
- 1.2. El problema del aumento de las resistencias bacterianas en los hospitales
- 1.3. La crisis actual de la investigación farmacológica en antimicrobianos
- 1.4. La importancia de la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos
- 1.5. El cambio de paradigma que supone tener que utilizar mejor los antibióticos de forma obligada
- 1.6. La dificultad para cuantificar y comparar las intervenciones sobre el consumo de antibióticos

2. Justificación de la tesis

3. Hipótesis

4. Objetivos

- 4.1. Objetivo principal
- 4.2. Objetivo secundario

5. Metodología

- 5.1. Diseño
- 5.2. Ámbito
- 5.3. Sujetos de estudio
- 5.4. Tamaño muestral
- 5.5. Aleatorización
- 5.6. Intervención
- 5.7. Variables
- 5.8. Sistemática de recogida de datos
- 5.9. Análisis estadístico
- 5.10. Aspectos éticos

6. Resultados

- 6.1. Resultados del ensayo clínico

- 6.1.1. Población
- 6.1.2. Características clínicas y servicios de procedencia
- 6.1.3. Evaluación de los hemocultivos
- 6.1.4. Focos de la bacteriemia y microorganismos
- 6.1.5. Presentación clínica
- 6.1.6. Intervenciones realizadas y adherencia
- 6.1.7. Resultados de la intervención
 - 6.1.7.1. Adecuación en la utilización de los antimicrobianos
 - 6.1.7.2. Resultados clínicos y microbiológicos
 - 6.1.7.3. Consumo de antimicrobianos
 - 6.1.7.3.1. LOT
 - 6.1.7.3.2. DOT
 - 6.1.7.3.3. DDD
 - 6.1.7.3.4. Gasto económico

6.2 Resultados del estudio observacional prospectivo

- 6.2.1. Población
- 6.2.2. Características clínicas y servicios de procedencia
- 6.2.3. Evaluación de los hemocultivos
- 6.2.4. Focos de la bacteriemia y microorganismos
- 6.2.5. Presentación clínica
- 6.2.6. Intervenciones realizadas y adherencia
- 6.2.7. Resultados de la intervención
 - 6.2.7.1. Adecuación en la utilización de los antimicrobianos
 - 6.2.7.2. Resultados clínicos y microbiológicos
 - 6.2.7.3. Consumo de antimicrobianos
 - 6.2.7.3.1. LOT
 - 6.2.7.3.2. DOT
 - 6.2.7.3.3. DDD
 - 6.2.7.3.4. Gasto económico

7. Discusión

7.1. Aspectos generales

7.2. Ensayo clínico

7.2.1. Homogeneidad de los grupos

- 7.2.2. Intervenciones y adherencia
- 7.2.3. Adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos
- 7.2.4. Resultados clínicos y microbiológicos
- 7.2.5. Consumo de antimicrobianos
- 7.3. Estudio observacional prospectivo
 - 7.3.1. Homogeneidad de los grupos
 - 7.3.2. Intervenciones y adherencia
 - 7.3.3. Adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos
 - 7.3.4. Resultados clínicos y microbiológicos
 - 7.3.5. Consumo de antimicrobianos
- 7.4. Limitaciones de los estudios

- 8. Conclusiones

- 9. Bibliografía

- 10. Tablas y gráficos
 - 10.1. Tablas del ensayo clínico
 - 10.2. Tablas del estudio observacional
 - 10.3. Gráficos del ensayo clínico
 - 10.4. Gráficos del estudio observacional

- 11. Anexos
 - 11.1. Anexo número 1: Hoja de recogida de datos de bacteriemias y fungemias
 - 11.2. Anexo número 2: Hoja de intervención
 - 11.3. Anexo número 3: Criterios para valorar la adecuación del tratamiento antimicrobiano
 - 11.4. Anexo número 4: Evaluación del grado de adherencia a las recomendaciones realizadas

1. Introducción

1.1. La importancia clínica de la bacteriemia y la fungemia nosocomiales

La bacteriemia nosocomial es la infección relacionada con la atención sanitaria con mayor de morbilidad y mortalidad (1–3) y su incidencia ha aumentado en los últimos años (4). En los estudios de base poblacional el porcentaje de bacteriemias de origen nosocomial oscila entre el 19 y el 30% (5). La tasa de incidencia oscila entre 0.5 y 1.3 episodios por cada 1000 estancias hospitalarias (5). La tasa de mortalidad cruda está entre el 13 y el 32% en los distintos estudios y aumenta al 35-80% cuando el paciente requiere un ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (1,3,6–9). La mortalidad relacionada o atribuible a la infección, en la población que requiere cuidados críticos, se ha estimado entre el 16 y el 45% (1,9,10). Ambos porcentajes de mortalidad, el total y el atribuible a la infección están infraestimados de forma sistemática, porque la mayoría de los estudios se han limitado a contabilizar la mortalidad durante los ingresos o con seguimientos muy cortos (5). La mayoría no han tenido en cuenta que muchos pacientes, sobre todo ancianos, son trasladados a centros sanitarios de menor complejidad, donde fallecen pocos días después en lo que sería una prolongación del mismo ingreso (5).

La bacteriemia nosocomial, además de su importante mortalidad relacionada, produce una prolongación significativa del tiempo de ingreso hospitalario y un aumento importante de los costes sanitarios (11,12).

En un estudio realizado en 14 hospitales de 9 países entre 1998 y 2007 por Ammerlaan y colaboradores (4) demostraron un incremento de la incidencia anual del 3.8% al 5.4% en un periodo de 10 años. En ese mismo estudio se demuestra que el aumento de la bacteriemias por bacterias multirresistentes se suman al número total de las bacteriemias y no sustituyen a aquellas producidas por bacterias no multirresistentes (4). La esperanza de vida cada vez mayor en los países industrializados hace pensar que su incidencia seguirá aumentando en los próximos años (5).

La situación se ha hecho más compleja en los últimos años, porque las fungemias nosocomiales también han aumentado su incidencia, oscilando entre el 6.5 y el 12% de todas las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo y su mortalidad y el resto de consecuencias negativas pueden ser aún peores (1,13,14).

A finales de la década pasada, Pien y colaboradores publicaron un artículo donde comparaban la mortalidad de las bacteriemias nosocomiales, con la hallada en otros dos estudios previos de similares características realizados en 1975 y 1992. Llamaba la atención que la mortalidad

cruda del 20% del estudio de 2010 era significativamente menor que la del estudio del 1975 (42%) y similar a la del estudio de 1992 (22%), en cambio la mortalidad atribuible a la infección era del 12%, mientras que en el 1975 y en el 1992 había sido similares, del 17% y el 19% respectivamente. Estos hechos se explicaron por los avances de la atención médica: la identificación clínica más rápida de la bacteriemia, el inicio más precoz de los tratamientos antimicrobianos, los sistemas de hemocultivos que permitían detectar bacteriemias de menor intensidad y otros avances médicos y tecnológicos en el soporte de la enfermedad (15).

En un estudio poblacional realizado en Dinamarca entre 1992 y 2006 en el que el porcentaje de bacteriemias nosocomiales fue del 36.9%, la mortalidad a los 30 días no se modificó en los 15 años que duró el estudio (16).

En nuestro conocimiento no hay estudios que analicen la mortalidad de la bacteriemia nosocomial en la última década, pero la evidencia obtenida a través de los estudios epidemiológicos de que la incidencia de bacteriemia nosocomial por gérmenes multirresistentes está aumentando, que el porcentaje de tratamientos inadecuados sigue siendo muy elevado (17,18) y además que cada día con mayor frecuencia, nos encontramos sin fármacos con actividad “in vitro” frente a estos microorganismos, hace pensar que la mortalidad por bacteriemia nosocomial está aumentando (17,19).

Por tanto nos encontramos ante un problema de una enorme envergadura que exige realizar esfuerzos en dos direcciones:

- 1) Mejorar el control de infecciones nosocomiales en nuestras instituciones, pues si conseguimos reducir las infecciones por catéter, la infección urinaria asociada al sondaje, la neumonía del paciente ventilado y la infección de localización quirúrgica, es seguro que se reducirá la incidencia global de bacteriemia nosocomial.

- 2) Mejorar la utilización de antimicrobianos en general, pero de forma más urgente en esta entidad nosológica. Es bien conocido que la utilización inadecuada de los antimicrobianos en los hospitales es muy elevada y con frecuencia se ha llegado a cifrar hasta en el 50% de las prescripciones realizadas. Una pauta innecesaria en una infección respiratoria viral tiene consecuencias sobre las resistencias bacterianas, sobre la toxicidad y sobre los costes directos e indirectos, lo mismo que sucede en una neumonía no grave tratada con un fármaco con un espectro excesivo e innecesario, sin embargo una pauta inadecuada en una entidad como la bacteriemia nosocomial, con la evolución rápida que le es propia y su mal pronóstico, tiene todos los efectos adversos citados y además una implicación directa en el pronóstico inmediato y final del paciente.

Existen algunos datos en la literatura que demuestran que la combinación de estas dos estrategias de una forma estructurada mejora los resultados clínicos (20).

Nos encontramos por tanto ante un problema clínico de máxima gravedad, con una gran trascendencia para la sociedad y que exige soluciones coordinadas, eficaces y rápidas.

1.2. El problema del aumento de las resistencias bacterianas en los hospitales

La resistencia a los antibióticos ha sido reconocida por el *Center of Diseases Control* (CDC) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de máxima importancia para la salud pública y como una de las tres mayores amenazas para la salud mundial en el momento actual (21).

La utilización de los antibióticos facilita el desarrollo y la diseminación de las bacterias resistentes en la comunidad, en los hospitales y en los centros socio-sanitarios (22).

Las OMS publica de forma periódica la prevalencia y distribución geográfica mundial de los microorganismos multirresistentes, y en su última actualización de 2014 puede observarse un aumento global de las resistencias, sobre todo a expensas de los bacilos gramnegativos. Existe una gran heterogeneidad en la distribución entre los distintos países (23), incluso entre países próximos como sucede en la Unión Europea (24) y también entre distintas regiones de un mismo país (25).

La utilización de antibióticos está ligada “per se” a la generación y a la selección de resistencias bacterianas (26) debido a que los antibióticos tienen una característica única, y es que no sólo actúan sólo sobre los microorganismos patógenos causantes de la infección a los que queremos combatir, sino que también lo hacen sobre millones de bacterias comensales que viven en nuestro organismo, que pueden convertirse en el reservorio principal de los microorganismos multirresistentes (22).

La utilización inadecuada de los antibióticos acelera y agrava el problema del aumento de las resistencias, hecho que a su vez facilita su posterior diseminación. En los últimos años hemos empezado a ver que la OMS y algunos gobiernos han empezado a implicarse en el problema de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes (MMR), que ha trascendido los límites del ámbito sanitario, para convertirse también en un problema de gran importancia social, económica y política (27).

Cada día es más frecuente ver que hay que pacientes fallecen por infecciones para las que no disponemos de tratamiento antibiótico eficaz, exactamente lo mismo que sucedía en la era pre-antibiótica (28). La tasa de letalidad de las infecciones invasivas por este tipo bacterias pan-resistentes supera con frecuencia el 50%, que es una tasa de letalidad similar a la de la

infección por el virus de Ébola, que tanta resonancia mediática ha tenido recientemente (29,30).

La diseminación de estas bacterias pone en riesgo muchos de los avances conseguidos por la Medicina en las últimas décadas, pues son los pacientes inmunodeprimidos y los ancianos, en los que las consecuencias de estas infecciones son mayores y más graves. Si no conseguimos revertir el problema, se pondrán en riesgo los trasplantes, la quimioterapia del cáncer, las unidades de neonatología o la terapéutica inmunomoduladora de las enfermedades reumáticas, entre otros ejemplos, porque dependen de que haya antibióticos eficaces para poder seguir desempeñando sus respectivos cometidos (21).

Hemos llegado a una situación en la que es urgente implementar estrategias para combatir el problema, como:

1. Utilizar adecuadamente los antibióticos para evitar que sigan creciendo las resistencias a la velocidad actual.
2. Implementar estrategias de control de infecciones eficientes, que disminuyan la diseminación de estas bacterias.
3. Invertir recursos públicos y privados de forma urgente en la investigación de nuevos antimicrobianos que sean activos y eficaces frente a estas nuevas bacterias. Teniendo bien presente, que si las dos primeras medidas no se ejecutan, la duración de los futuros antimicrobianos será limitada y entraremos de nuevo, en un círculo vicioso.

Se ha demostrado que las políticas encaminadas a conseguir una mejor utilización de los antimicrobianos en los hospitales junto con programas eficientes para el control de las infecciones nosocomiales se asocian con una disminución local de las resistencias de determinadas bacterias (31–35). Cuando estas políticas se implantan de manera estructurada en forma de programas institucionales para promover el uso adecuado de los antimicrobianos, los resultados tienen un mayor impacto sanitario (36–39).

Hasta hace bien poco, y desde el descubrimiento de la penicilina, la aparición de nuevas resistencias se había ido combatiendo con el descubrimiento de nuevos antibióticos activos frente a las bacterias con un nuevo mecanismo de resistencia y esto sucedía en periodos de tiempo relativamente cortos. En las últimas dos décadas, esto ha dejado de ser así y en la actualidad la aparición de nuevas resistencias ya no ha sido seguida del descubrimiento de nuevos antibióticos capaces de resolver los problemas.

Los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) se aislaron por primera vez en 1986 en Inglaterra y Francia. Al cabo de un año ya se habían diseminado a los EEUU y allí se produjo una gran diseminación nosocomial de características epidémicas y que estuvo asociada a una

gran morbi-mortalidad. Doce años más tarde apareció el primer fármaco activo frente a este tipo de coco grampositivos resistentes, la dalfopristina-quinupristina y un año después se comercializó el linezolid y en 2003, la daptomicina. Después de muchas víctimas, la aparición de estos fármacos disminuyó la severidad del problema sanitario, pero habían llegado tarde para evitar la diseminación y hoy en día el 79.4% de los *E. faecium* aislados en USA son resistentes a la vancomicina (40). En los pocos años que han pasado desde su comercialización, hemos ido viendo cómo han aumentado las resistencias al linezolid (41,42) y a la daptomicina (43,44).

En el caso de los bacilos gramnegativos, el problema es aún más alarmante. La aparición y diseminación de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA) se ha seguido en el tiempo de una mayor utilización de los carbapenémicos, lo que ha aumentado la presión de selección (27), que cronológicamente ha sido seguida por la emergencia de enterobacterias portadoras de carbapenemasas. Así en 1996 se aisló la primera *Klebsiella pneumoniae* portadora de una carbapenemasa en los EEUU (45) que era resistente a los carbapenémicos que hasta entonces habían sido nuestro último eslabón terapéutico. Algunas de estas bacterias mantienen sensibilidad "in vitro" frente a la colistina, la tigeciclina y/o algún aminoglucósido (45). Por esta razón hemos tenido que recurrir a fármacos olvidados, como la fosfomicina, la nitrofurantoina o la colistina (46). Ésta última la habíamos dejado de utilizar hacía ya muchos años por su toxicidad y sin embargo, y a pesar de ésta la hemos tenido que rescatar para tratar las infecciones por gramnegativos resistentes a los carbapenémicos. Muy poco tiempo después se han detectado también resistencias frente a ella, por lo que ahora ya tenemos bacterias gramnegativas que son resistentes a todos los antibióticos. Además, estos pocos fármacos como la colistina que pueden tener actividad "in vitro", tienen importantes limitaciones para su uso: por toxicidad, por perfil fármaco-terapéutico estrecho, o por características farmacodinámicas desfavorables. Además cuando fueron aprobados hace ya muchos años, lo hicieron sin necesidad de cumplir las exigencias regulatorias actuales y a unas dosis para algunas indicaciones que tenían escaso rigor científico y que estaban basadas en principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que hoy consideramos obsoletos (46,47), lo cual hace que el riesgo de fracaso terapéutico y de generar rápidamente nuevas resistencias sea mucho mayor.

En un mundo globalizado con movimientos poblacionales continuos, la diseminación de las resistencias sucede con gran rapidez entre países muy distantes y en periodos de tiempo muy cortos (21).

Por todas estas razones estamos obligados utilizar el único método eficaz y factible, que son las políticas para mejorar el uso de los antibióticos, a sabiendas de que su implementación es

difícil y laboriosa, y que los resultados exigen constancia y son lentos. Por todo ello, un editorial del BMJ, ya en 2010 nos recomendaba que “pensáramos de forma global, pero que actuásemos de una forma local” (21). La menor exposición de la población a los antibióticos disminuye y retrasa la aparición el problema, por tanto nuestro propósito ha de ser diseñar estrategias, para que cada paciente reciba el fármaco que necesite, pero que nadie reciba fármacos inadecuados, innecesarios o con un espectro excesivo y que en todos los casos la duración de los tratamientos sea la menor posible.

1.3. La crisis actual de la investigación farmacológica en los antimicrobianos

Desde hace casi 3 décadas, el descubrimiento y desarrollo de nuevos antimicrobianos está prácticamente parado y no se ven signos de recuperación (48). Las compañías farmacéuticas han perdido el interés en este campo, porque los antibióticos se utilizan pocos días y reportan beneficios económicos menores que los fármacos que se utilizan en las enfermedades crónicas (49).

En 2004, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publicó el documento “*Bad Bugs, No Drugs*” (50) tratando de llamar la atención de las entidades públicas y privadas sobre la seriedad del problema, buscando la concienciación, la implicación y nuevas propuestas para su solución. Desde entonces, organizaciones como el *Institute of Medicine* (IOM), el *Center for Diseases Control* (CDC) (51,52), el *National Institute of Health* (NIH), la *Federal Drugs Administration* (FDA) (53), *Institute of Health Improvement* (IHI) y posteriormente la OMS (54) han comenzado a explorar caminos nuevos para intentar conseguir nuevos antimicrobianos en el menor plazo posible. En 2009 el Presidente de los Estados Unidos y el Presidente de la Unión Europea crearon el *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TAFTAR) que es un grupo liderado por el CDC y el eCDC para la colaboración entre USA y la UE en tres direcciones concretas: 1) Uso adecuado de antibióticos, 2) Prevención de las infecciones por gérmenes multirresistentes y 3) Estrategias para el desarrollo de nuevos antibióticos (27). Con la misma finalidad han surgido también consorcios público-privados, como las *Innovative Medicines Initiatives* (55) formado por la Unión Europea y la industria farmacéutica representada por *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* que ha creado el programa “*New drugs 4 bad bugs*” que también trata de promover y financiar investigación dirigida a encontrar nuevos antibióticos en el menor tiempo posible. Toda la comunidad científica está de acuerdo en que es la industria farmacéutica, quien está mejor posicionada por sus antecedentes, para afrontar este reto, pero las compañías exigen al sector público una cierta facilitación para liderar el proceso. Se ha valorado prolongar las patentes, simplificar el

proceso de autorización por parte de las agencias reguladoras, acortar los periodos para la comercialización, compartir riesgos en el caso de posibles efectos adversos posteriores o buscar consorcios públicos y privados con iniciativas y responsabilidades compartidas.

Por otra parte, existe una cierta preocupación porque los pocos avances sobre investigación en antimicrobianos, hacen pensar que se está trabajando sólo en fármacos con espectros excesivamente amplios, con los riesgos adicionales que ello supone y el peligro de entrar en un nuevo círculo vicioso. Por ello, es imprescindible la implicación de los gobiernos y que aumente la inversión pública, para que la investigación en nuevos antibióticos se dirija a los problemas reales, tratando de evitar los daños colaterales y que la investigación se limite a moléculas que sólo se caractericen por ser las que mejor apunten a generar unas mayores ganancias.

Mientras todo esto sucede necesitamos conservar los antibióticos que aún son eficaces, y conseguir que mantengan su vida activa el mayor tiempo posible (21), porque todo hace pensar que los vamos a seguir necesitando durante muchos años más.

1.4 La importancia de la adecuación en la prescripción de los antibióticos

Esta falta de antibióticos nuevos y las escasas perspectivas a corto plazo (49,56), hace indiscutible la importancia de implementar programas de optimización del uso de los antimicrobianos (48).

La participación del especialista en Enfermedades Infecciosas en atención de los pacientes se correlaciona con una mejoría de la adecuación en la prescripción de los antibacterianos y antifúngicos (57,58) y en la mayoría de estudios esto se asocia con mejores resultados clínicos y disminución de los costes (59–61). Uno de los factores claves en los resultados de los estudios ha sido la adherencia de los profesionales a los consejos dados por los especialistas en Enfermedades Infecciosas. En la literatura ésta oscila entre el 35 y >90% (57) y se ha demostrado que la variabilidad en los resultados puede depender del grado de adherencia conseguido (62,63).

Hace ya 15 años que Ibrahim y colaboradores(59) demostraron que la mortalidad de la bacteriemia nosocomial en pacientes ingresados en la UCI se duplicaba en presencia de un tratamiento antimicrobiano inadecuado. Desde entonces se han publicado varios estudios con distintas metodologías y en diferentes entornos que también han demostrado el aumento de mortalidad en las bacteriemias cuando el tratamiento antibiótico es inadecuado (64–68). A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con bacteriemia que siguen recibiendo tratamiento antimicrobiano inapropiado sigue siendo muy elevado y así Anderson *et al.* (69) publicaron que

hasta un tercio de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* recibían un tratamiento empírico inadecuado.

En esta época de la multirresistencia, la adecuación de los tratamientos empíricos e incluso de los tratamientos dirigidos por el resultado de la tinción de Gram es cada vez más difícil, y las guías terapéuticas se van quedando obsoletas cada día a mayor velocidad (70), lo que exige un esfuerzo especial por parte de los especialistas en Enfermedades Infecciosas y dificulta que el resto de los profesionales sanitarios puedan mantenerse al día en esta área del conocimiento.

Las políticas de antibióticos tienen una historia de más de 30 años y su única finalidad era y es conseguir optimizar los resultados, minimizar las consecuencias indeseables de los tratamientos, incluyendo la toxicidad, disminuir la selección de microorganismos patógenos relacionados con su uso como p.e. *Clostridium difficile* y enlentecer la emergencia de nuevas resistencias (26,71). A pesar de los principios lógicos que tiene esta área del conocimiento, el hecho de que en su primera época los problemas se fueran sorteando mediante la relativamente rápida incorporación de nuevos fármacos, ha hecho que su implementación y la investigación clínica relacionada hayan sido deficitarias.

Se sabe que mejorando la calidad de las prescripciones de antibióticos a nivel local, se mejoran los resultados clínicos en nuestras instituciones (35). Los estudios sobre adecuación y optimización de la prescripción de antimicrobianos han conseguido demostrar que esta situación puede mejorar, y que el impacto es aún mayor cuando la responsabilidad de prescripción adecuada de antibióticos se realiza a través programas institucionales estructurados, que cuenten con el apoyo y la priorización necesaria por parte de las direcciones de los hospitales (72).

Por tanto, en estos últimos años hemos pasado de un terreno que a algunos les parecía más teórico que real, a que nadie ponga en duda que la instauración de estos programas es prioritaria y urgente.

Este déficit de investigación clínica de calidad para buscar las mejores estrategias para preservar la actividad de los antibióticos, hace que ahora que es urgente, el conocimiento científico que tenemos sea insuficiente. La metodología utilizada en muchos estudios no ha sido la más adecuada. La mayoría de las publicaciones son estudios cuasi-experimentales realizados en hospitales de agudos, donde se ha excluido sistemáticamente a la población infantil, a los inmunodeprimidos, y en muchos casos también a los ancianos. Por otra parte existe una sobrerrepresentación de intervenciones realizadas en las unidades de cuidados intensivos (73) y los datos que tenemos para las áreas de hospitalización convencional son muy limitados.

La crisis económica mundial que sufrimos desde hace 10 años ha puesto de manifiesto el valor de los sistemas sanitarios pero también sus elevados costes y nos ha forzado a buscar estrategias más eficientes para resolver los problemas de los pacientes.

Aunque los estudios sobre el uso adecuado de antibióticos y su impacto en los costes sanitarios no son muchos y también tienen problemas metodológicos (74), se acepta en general, que el buen uso de los antimicrobianos se suele correlacionar con un menor gasto directo (73). Parece lógico pensar que, si además hay una mayor eficacia clínica y una menor incidencia de toxicidad relacionada, la adecuación en la prescripción de antibióticos debería asociarse también a una disminución de otros costes sanitarios directos e indirectos, así como aquellos costes sociales que se relacionan con el retraso en la recuperación de la salud.

Hemos tardado 30 años en tener políticas como *“Clean Care Is Safer Care”*(75,76), *“Surgical Care Improvement Project”*(77) o *“New drug 4 bad bugs”* (78) para conseguir concienciar a los profesionales sanitarios de que los programas de control de infecciones, junto los programas para el uso adecuado de los antimicrobianos, son los dos pilares fundamentales para la seguridad de los pacientes, y que su implementación generalizada en las instituciones, además de ser una obligación ética, se ha demostrado que es coste-eficaz (73,79).

1.5. El cambio de paradigma que supone tener que utilizar mejor los antibióticos de forma obligada

Ahora que tenemos que conseguir una utilización óptima de los antimicrobianos de forma urgente, nos encontramos con que la investigación realizada para identificar las mejores estrategias es escasa y tiene significativas limitaciones metodológicas.

Muchos estudios han tenido problemas no despreciables y en la mayoría de los casos se han tenido que conformar con diseños cuasi-experimentales con las limitaciones y sesgos que les son inherentes.

También ha influido la dificultad de financiación de este tipo estudios, porque sus objetivos están lejos de los intereses de las empresas con ánimo de lucro y hasta hace bien poco, tampoco eran prioritarios para las agencias gubernamentales responsables de distribuir los fondos destinados a la investigación clínica.

Son pocos los estudios publicados en los que se hayan realizado diseños aleatorizados y enmascarados que permitan obtener el mejor grado de evidencia en la evaluación de las distintas estrategias para mejorar el uso de los antibióticos.

1.6. La dificultad para cuantificar y comparar las intervenciones sobre el consumo de antibióticos

Los programas de optimización del uso de antibióticos necesitan medidas de proceso que permitan monitorizar las intervenciones de forma sencilla y repetible, sin necesidad de tener que medir siempre los resultados clínicos finales. La medida de proceso de elección es medir el consumo de antibióticos de una forma estandarizada, que permita comparar estrategias ente las distintas enfermedades, indicaciones, poblaciones, hospitales y países, y esto no es fácil (74,80).

No existe un consenso sobre cuál es el método de elección para cuantificar el consumo de antibióticos en los hospitales, ni en las distintas situaciones clínicas, ni tampoco para los estudios de investigación clínica que realicen intervenciones sobre el uso de los antimicrobianos (81).

A efectos de *benchmarking* (comparación del consumo de antimicrobianos con aquellos hospitales que evidencien las mejores prácticas) el modo de medir los consumos de antibióticos ha ido cambiando en los últimos años. Inicialmente de forma mayoritaria se utilizaron las dosis diarias definidas (*Daily Defined Doses* o DDD) corregidas por estancias. Sin embargo, en los últimos años la mayoría de hospitales norteamericanos han comenzado utilizar los días de tratamiento (*Days of Therapy* o DOT) también corregidos por estancias (26,81). El CDC a través del *National Healthcare Safety Network* (NHSN) recoge y compara los consumos de los hospitales norteamericanos de este modo. Por el contrario, en Europa por razones prácticas, se siguen utilizando de forma mayoritaria las DDD corregidas por 100 estancias (DDD/100e).

En la Guía Clínica (8) que publicaron la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) para el desarrollo de programas institucionales para mejorar el uso de los antimicrobianos, recomendaban monitorizar el consumo de antimicrobianos en DDD por 1000 estancias. Posteriormente la *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* ha recomendado realizar ésta corrección por 100 estancias (80). En nuestro entorno, el Programa de Vigilancia de las Infecciones Nosocomiales de Cataluña (VINCat) compara los consumos de los antimicrobianos de los pacientes ingresados en los hospitales catalanes y los expresa DDD/100e (82).

La utilización de la metodología de las DDD tiene una serie limitaciones como que no contempla el hecho de que pueda haber pacientes recibiendo dosis inferiores, o que no se puede utilizar en población pediátrica porque no hay ajustes por peso. A lo largo de su historia la WHO ha tenido que cambiar en algunas ocasiones el valor establecido de DDD para algunos fármacos y además a veces pueden no reflejar las dosis realmente utilizadas en determinadas indicaciones (80). Este hecho hace que el propio consenso de la IDSA y la SHEA recomiende que, siempre que sea posible, se midan simultáneamente las DDD corregidas por 100 estancias y los DOT corregidos por 1000 estancias, sobre todo si pensamos en que pueda haber población anciana que exija ajuste de la dosis por función renal (73).

Sin embargo los DOT también tienen sus limitaciones: no tienen en cuenta la dosis utilizada, pueden estar infraestimados en pacientes con insuficiencia renal, no permiten saber la duración del tratamiento, y para ser calculados exigen tener el detalle de los consumos de antibióticos a nivel de paciente individual y no basta sólo con los agregados. Además la corrección por estancias crudas también tiene sus limitaciones y exigiría saber cuántos pacientes han sido tratados con antibióticos y cuántos no para poder interpretar con precisión los datos agregados (81).

Otra forma de medir la utilización de antibióticos es calcular la duración de los tratamientos antimicrobianos (*Length of Therapy* o LOT) expresada en días y corregida por el número de ingresos o preferiblemente por las estancias, que refleja los días de exposición a los antimicrobianos a lo largo de un ingreso. Es útil para conocer la exposición a los antibióticos de forma agregada entre los pacientes que consumieron antibióticos. Al no tener en cuenta las dosis puede ser utilizada en la población pediátrica. Como contrapartida no tiene en cuenta los principios activos y no puede ser utilizadas para analizar el consumo por grupos farmacológicos y tampoco permite saber si se están utilizando o no tratamientos combinados (81).

La utilización de la ratio DOT/LOT junto con la proporción de pacientes tratados con antibióticos puede darnos información sobre: duraciones excesivas, tratamientos combinados, un alto porcentaje de pacientes tratados o la combinación de las tres posibilidades (81,83).

Las guía para la implementación de los programas institucionales para el uso adecuado de los antibióticos de la IDSA y la SHEA recomienda la evaluación continua de estos programas, pero no especifica cuáles son los mejores indicadores de proceso y resultado que deben ser monitorizados para asegurar la eficiencia de éstos (73,84).

Muy recientemente se ha propuesto una nueva estrategia denominada *Desirability of Outcome Ranking* (DOOR) y *Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk* (RADAR) (85). En ella, se exige como condición previa a la cuantificación del consumo de antibióticos, conocer los resultados clínicos. Es decir, es preciso saber si el resultado de la intervención ha sido favorable o adverso, y caso de ser favorable, si ha habido efectos secundarios o no, y sólo entonces ponderar las intervenciones por el hecho de que se hayan utilizado más o menos antibióticos. De alguna manera, lo que pretende esta estrategia es conseguir que el consumo de antibióticos sólo sirva como medida de proceso a igualdad de resultados clínicos y evitar que los consumos de antibióticos menores en apariencia, reflejen en realidad una falta de apropiación o una mayor morbi-mortalidad. Este método ha sido descrito muy recientemente y todavía no existen publicaciones para poder analizar su impacto, sus dificultades de implementación, ni sus limitaciones (86).

Cada uno de los métodos por separado es incompleto e impide explicar lo que está sucediendo en la realidad. La utilización combinada de varios de ellos puede ayudar a entender mejor lo que está ocurriendo en una determinada intervención con los consumos de los antibióticos.

A la dificultad para evaluar las modificaciones en los consumos y los costes de los antimicrobianos, hay que añadir la dificultad para medir el coste de las propias intervenciones para mejorar la adecuación en el uso de antimicrobianos, algo que también necesitamos para poder conocer si estos programas son eficientes (79).

2. Justificación de la tesis

La elevada y creciente incidencia de la bacteriemia nosocomial, el aumento de las resistencias bacterianas con sus importantes consecuencias clínicas y económicas, junto con el hecho de que sigue siendo muy frecuente la inadecuación en el uso de los antibióticos en los hospitales, hace necesario buscar las mejores estrategias para optimizar el uso de los antibióticos.

Se consideró que el diseño del estudio utilizando la metodología más exigente y rigurosa, es decir, una intervención aleatorizada, controlada y con un análisis ciego de la misma, permitiría demostrar de una forma sólida, si la intervención inmediata, justo en el momento de conocer el primer resultado microbiológico por el médico especialista en Enfermedades Infecciosas en los pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial, mejora o no la adecuación del uso de los antimicrobianos y caso de cumplirse la primera hipótesis cuantificar los efectos de esta acción en los resultados clínicos de los pacientes, en los objetivos asistenciales y en el consumo de antimicrobianos.

En nuestro conocimiento, esta tesis es el primer ensayo clínico realizado para responder a la pregunta sobre la utilidad que tiene la intervención precoz del especialista en Enfermedades Infecciosas en los pacientes con sospecha microbiológica de bacteriemia nosocomial.

3. Hipótesis

3.1. La intervención inmediata del especialista en Enfermedades Infecciosas tras conocerse el resultado de la tinción de Gram en los pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial es capaz de mejorar la adecuación del uso de los antimicrobianos.

Hipótesis nula (H₀):

La intervención del especialista en Infecciosas dando un consejo terapéutico por escrito inmediatamente después del resultado de la tinción de Gram ante una sospecha de bacteriemia nosocomial, y de nuevo tras la identificación del microorganismo en el hemocultivo, no modifica la adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos.

Hipótesis alternativa (H₁):

La intervención del especialista en Infecciosas dando un consejo terapéutico por escrito inmediatamente después del resultado de la tinción de Gram ante una sospecha bacteriemia nosocomial y de nuevo tras la identificación del microorganismo en el hemocultivo, es capaz de mejorar la adecuación las prescripciones de los antimicrobianos en más de un 20% en el grupo de intervención.

3.2. Los pacientes en los que se sospecha una bacteriemia nosocomial que debuta durante el fin de semana tienen una peor adecuación en el uso de los antimicrobianos, que aquellos que debutan durante los días laborables.

Hipótesis nula (H₀):

La adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos evaluadas en el momento del Gram y en el momento de la identificación de los microorganismos en los días laborables y en los festivos no muestra diferencias significativas.

Hipótesis alternativa (H₁):

La adecuación de las prescripciones en el momento del Gram y/o en el momento de la identificación de los microorganismos es peor cuando la bacteriemia nosocomial sucede en los días festivos.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

Evaluar el impacto de una intervención precoz por el médico especialista en Enfermedades Infecciosas en los pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial en cuanto a:

- Adecuación de la prescripción de los antimicrobianos
- Evolución clínica y microbiológica de los pacientes
- Evolución de indicadores asistenciales:
 - Estancia media
 - Mortalidad
 - Reingresos
 - Consumos y gasto en antibióticos

4.2 Objetivo secundario

- Evaluar si existen diferencias, en la adecuación de los antibióticos entre los casos atendidos durante los días laborables (atención médica habitual) y los atendidos los sábados-domingos y festivos (atención médica continuada).

5. Metodología

5.1. Diseño

El estudio incluye dos tipos de diseño:

- a) El estudio principal es un **ensayo clínico** controlado abierto con enmascaramiento del analista con una ratio 1:2 de intervención del especialista de Infecciosas vs. no intervención (práctica habitual). Se realizó de domingo a jueves, dado que el grupo de consultores que tenían que realizar las intervenciones de forma inmediata sólo trabajaban de lunes a viernes. El motivo de elegir una ratio de intervención 1:2 fue compensar el efecto posible de que los clínicos solicitarán como parte de su práctica habitual una consulta inmediata a la Unidad de Enfermedades Infecciosas y por tanto esos pacientes recibieran también una forma de intervención. Los profesionales que han participado en la recogida de los datos y en el análisis posterior de los resultados desconocían el resultado de la aleatorización.

- b) **Estudio observacional prospectivo** y comparativo: Aprovechando el grupo de no intervención del estudio anterior (realizado sólo en días laborables) se hizo también un estudio observacional comparativo con las bacteriemias que suceden en los días festivos. Para ello se recogieron con la misma metodología, los datos de los pacientes consecutivos cuyas bacteriemias nosocomiales fueron detectadas los viernes, los sábados y otros festivos, sin realizar sobre ellos ninguna intervención. El análisis de los resultados entre estos dos grupos se ha realizado manteniendo el enmascaramiento por parte de los evaluadores.

5.2. Ámbito

El estudio se ha realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que es un hospital universitario y terciario con 608 camas, ubicado en el centro de la ciudad de Barcelona, con una población de referencia de 392.974 habitantes. Entre el 1 de Abril de 2008 y el 30 de Octubre de 2010 en que se realizó el reclutamiento de este estudio, el número de camas del Hospital osciló entre 608 y 644, se generaron entre 33.928 y 35.704 altas por año y las estancias anuales oscilaron entre 202.460 y 205.938 días. Se realizaron entre 38.924 y 40.981

intervenciones quirúrgicas por año y se atendieron entre 147.155 y 151.703 visitas de Urgencias por año. Como muestra de la complejidad de la Institución, se realizaron entre 103 y 128 trasplantes cada año y el peso de sus diagnósticos (AP GRD-23.0) osciló entre 1.7653 y 1.8212.

5.3. Sujetos de estudio

La población del estudio está constituida por los pacientes ingresados en las salas de hospitalización convencional (todas excepto las salas de Críticos, Hematología y Pediatría) del Hospital de Sant Pau que presentaron un episodio de sospecha de bacteriemia nosocomial durante el periodo de reclutamiento. Se seleccionó a los pacientes por el aislamiento de un microorganismo en uno o más hemocultivos cuando los pacientes llevaban ingresados en el Hospital 48 horas o más, tras excluir –mediante la historia clínica- que se tratasen de infecciones adquiridas en la comunidad previamente a su ingreso hospitalario.

Un episodio de sospecha de bacteriemia nosocomial se definió como el primer “set” de hemocultivos positivos de una serie, o por cualquier nuevo “set” de hemocultivos que se produjeron después de 48 h de un resultado positivo previo, siempre y cuando estuviera claro para el investigador que el nuevo cultivo positivo no formaba parte del episodio anterior (15).

Criterios de inclusión:

- a) Ensayo clínico:
Todos los pacientes consecutivos en los que se sospechó una bacteriemia nosocomial de domingo a jueves ambos incluidos, durante el periodo de estudio.

- b) Estudio observacional prospectivo:
Pacientes consecutivos en los que se sospechó una bacteriemia nosocomial, los viernes, sábados y otros festivos, durante el mismo periodo del estudio anterior.

Criterios de exclusión:

- 1. Pacientes en los que la bacteriemia se detectó mientras estaban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en el Servicio de Hematología, dadas

las peculiaridades que presentan estos pacientes y la dificultad para la evaluación de algunos de sus episodios de bacteriemia. Se excluyeron para conseguir una mayor homogeneidad de la población del estudio.

2. Pacientes ingresados en el Servicio de Pediatría por la dificultad adicional para valorar la adecuación de las dosis administradas de los antimicrobianos y también por el hecho de que las DDDs no permiten hacer comparaciones estandarizadas del consumo de antibióticos en la población pediátrica.
3. Pacientes en que en el momento de la positivización del hemocultivo, ya habían sido dados de alta del Hospital.

5.4. Tamaño muestral

- a) Ensayo clínico: Asumiendo que la prescripción puede ser inadecuada hasta en el 50% de los casos, para detectar una diferencia absoluta entre prescripción inadecuada y adecuada del 20%, con un riesgo α del 5% y una potencia del 90%, se calculó que se precisarían 100 casos que recibieran la intervención y 200 casos control que no la recibiesen.
- b) Estudio observacional: Asumiendo que prescripción puede ser inadecuada hasta en el 50% de los casos, para detectar una diferencia absoluta entre prescripción inadecuada y adecuada del 20%, con un riesgo α del 5% y una potencia del 90%, y con una razón equilibrada se calculó que se precisarían un mínimo de 130 pacientes en cada grupo para que la diferencia fuese significativa.

Con estos criterios y teniendo en cuenta los hemocultivos positivos después de las 48 horas desde el ingreso de los años anteriores se estimó un periodo de reclutamiento de 18 meses.

En Abril de 2009, cuando llevábamos un año desde el inicio del ensayo clínico se realizó una valoración de los pacientes incluidos y se observó que el porcentaje de pacientes que habían sido aleatorizados siguiendo el diseño del estudio y que no tenían verdaderas bacteriemias nosocomiales, sino que se trataba de falsas bacteriemias (hemocultivos contaminados o hemocultivos positivos obtenidos a partir de una vía central sin tener un hemocultivo positivo pareado por vía periférica) superaba el 45% de los casos.

Por esta razón, y debido a que el tamaño muestral que se había calculado pensando en verdaderas bacteriemias y en que la tasa de contaminaciones de hemocultivos sería inferior, en Octubre de ese mismo año, el equipo investigador decidió incrementar el tiempo de reclutamiento.

Se estableció que el reclutamiento se mantendría abierto hasta conseguir que en la parte experimental del estudio se alcanzaran como mínimo 100 casos de intervención y unos 200 controles de bacteriemias verdaderas, una vez realizada la valoración de los hemocultivos en las tres categorías posibles: verdadero positivo, contaminado y de significado clínico incierto.

Se consideró que el análisis de lo que sucedía en los pacientes con los hemocultivos contaminados en cada una de las dos ramas del estudio de intervención aportaba un valor añadido al estudio y por tanto no se modificaron los criterios de inclusión y exclusión y se continuaron realizando las intervenciones y la recogida de los datos según el esquema inicial de aleatorización, con independencia de si los hemocultivos con posterioridad eran valorados como verdaderos positivos, contaminados o de significado incierto. En definitiva, se mantuvo el diseño del estudio sin modificación alguna, salvo el aumento del tiempo del reclutamiento.

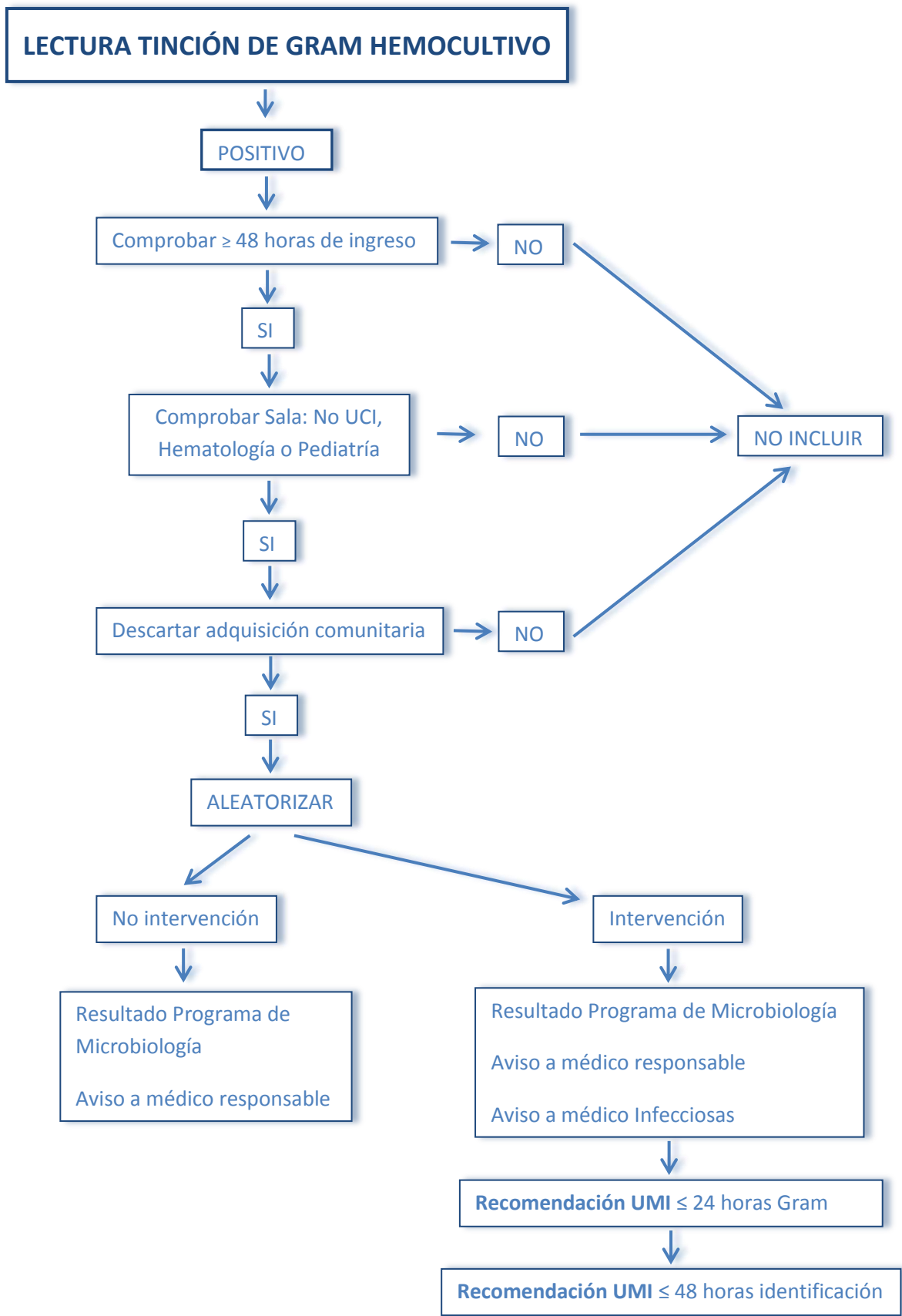
5.5. Aleatorización

Una vez detectado un hemocultivo positivo en el Servicio de Microbiología de un paciente ingresado en el Hospital durante ≥ 48 horas, el microbiólogo revisaba el caso y si pertenecía a las salas de hospitalización incluidas en el estudio y no había signos de que se tratase de una infección adquirida en la comunidad, aleatorizaba el episodio a recibir o no la intervención. Se realizó un procedimiento de aleatorización total, mediante un programa informático para este propósito.

En todos los casos el microbiólogo seguía su práctica clínica habitual que consiste en reportar los resultados de forma inmediata al programa informático de Microbiología desde donde el clínico encargado del paciente los puede consultar. Además en el Hospital, ante la presencia de un resultado positivo en la tinción de Gram de un hemocultivo, el microbiólogo llama siempre al clínico de forma inmediata por vía telefónica y le informa de que ya tiene el resultado en el programa informático. Esta práctica habitual se realiza 24 horas al día, 7 días por semana y se mantuvo sin cambios durante todo el estudio.

En los casos en los que correspondía intervenir, el microbiólogo además de comunicar la positividad del hemocultivo al médico responsable, lo hacía también y simultáneamente a uno de los miembros del equipo investigador encargado de llevar a cabo la intervención.

En los casos de intervención, la distribución entre los 4 médicos que realizaban las recomendaciones terapéuticas se hizo siguiendo el mismo criterio de distribución por áreas y servicios que los profesionales utilizan para realizar el resto de sus actividades asistenciales. Durante los periodos vacacionales, las intervenciones también se realizaron siguiendo los mismos criterios que las coberturas asistenciales habituales.



1. Diagrama de flujos para la inclusión de los pacientes

5.6. Intervención

En los pacientes aleatorizados a la rama de intervención se realizó:

- a) Una recomendación inicial por escrito sobre el tratamiento antimicrobiano, en función del resultado de la tinción de Gram del hemocultivo, y de las características y situación del paciente.
- b) Una segunda recomendación sobre el tratamiento antimicrobiano una vez identificado el microorganismo y con el resultado del antibiograma.

Todas las intervenciones fueron llevadas a cabo por cuatro médicos expertos en Enfermedades Infecciosas.

Las recomendaciones se centraron en los siguientes aspectos:

- a) Evaluación de la necesidad de iniciar o adecuar el tratamiento antibiótico empírico del paciente, en función de la información adicional que aportaba el resultado de la tinción de Gram en el contexto de la situación del paciente.
- b) Adecuación del tratamiento a los microorganismos identificados y a su antibiograma.
- c) Propuesta de modificación del tratamiento antibiótico en aquellos casos que se considerase oportuno y de acuerdo con los resultados microbiológicos.
- d) Dosificación en función de la indicación y de las características generales del paciente.
- e) Intervalos de administración dependiendo del fármaco, la indicación y las características generales del paciente.
- f) Duración estimada, dependiendo del microorganismo aislado y el foco de la bacteriemia.
- g) Fomento de la terapia secuencial procurando reducir el uso injustificado de antibióticos parenterales en todos los casos en que la biodisponibilidad del fármaco y la condición del paciente lo permitiese.

Se consideró que cada fase de la intervención se había llevado a cabo siempre que se hubiera realizado dentro de las 24 h siguientes a la obtención de los resultados del Gram y a las 48 h de la identificación del microorganismo con el antibiograma correspondiente.

La realización del estudio no conllevó ninguna modificación de la práctica clínica habitual salvo la realización de las recomendaciones mencionadas al equipo médico responsable en los casos seleccionados de forma aleatoria.

En la hoja de intervención (anexo 2) se informaba al clínico de la inclusión en el estudio haciendo hincapié en la voluntariedad de seguir o no las recomendaciones escritas del equipo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, con el siguiente texto:

El presente estudio ha sido proyectado por la Unitat de Malalties Infeccioses (UMI), está financiado por el FIS (Nº expediente PI07/90288) y tiene una duración de 2 años.

Su objetivo es valorar el impacto de una intervención para optimizar el uso de los antibióticos en las bacteriemias nosocomiales. Los pacientes con bacteriemias nosocomiales se asignarán de forma aleatoria a un grupo de intervención o uno de control.

Los asignados al grupo de intervención recibirán la visita de uno de los miembros de la plantilla de la UMI que realizará una recomendación por escrito sobre el posible tratamiento antibiótico a seguir. Los pacientes que se asignen al grupo control seguirán las atenciones propias de la práctica clínica habitual.

La filosofía del proyecto se basa en la libertad de prescripción, derivada de la responsabilidad del clínico con su paciente y en el espíritu de colaboración entre los profesionales de distintas especialidades. Por tanto las pautas que sugieran los investigadores de la UMI podrán ser seguidas o no, según el buen criterio de los médicos responsables. Por otra parte, la elaboración de tales recomendaciones no implica la delegación de las funciones asistenciales del paciente en el investigador de la Unitat de Malalties Infecciosas (UMI). El régimen de interconsultas a la UMI no se modifica durante el estudio y queda a la discrecionalidad de los médicos responsables.

En el Hospital de Sant Pau la práctica habitual incluye la comunicación a través de la intranet del hospital de los resultados de la tinción de Gram del hemocultivo, la identificación del microorganismo y el antibiograma, una vez que se dispone de los mismos en el Servicio de Microbiología. En todos los casos, además, se comunican estas informaciones verbalmente al médico responsable del enfermo. Durante este estudio, se comunicarían los resultados también y de forma simultánea—en los casos seleccionados a recibir la intervención— a los investigadores encargados de hacer las recomendaciones.

Esta hoja informativa se realizó en papel coloreado para reclamar una mayor atención y se colocó en la primera página de la carpeta que contenía la historia clínica del paciente. No se escribió ninguna anotación con referencia al estudio en el curso clínico para mantener el

enmascaramiento durante la recogida de los datos. En ningún caso los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas prescribieron órdenes médicas y se limitaron a dejar las recomendaciones en un impreso diseñado para tal fin (anexo 2).

Aunque la intervención se limitó a dejar las recomendaciones por escrito en todos los casos, siempre que fue posible se comentaron verbalmente con los médicos responsables.

Los contenidos de las recomendaciones se basaron en las guías sobre el uso de antibióticos vigentes en el Hospital de Sant Pau, en las normativas establecidas por la Comisión de Infecciones de Hospital y en las publicadas en la literatura nacional e internacional (87–91).

Los pacientes aleatorizados al grupo de no intervención en los que el médico experto en Infecciosas había participado desde el momento inicial en su diagnóstico y tratamiento no se excluyeron del estudio, aunque se hizo una identificación especial por si hubiera sido necesario hacer una análisis por eficacia biológica además de la evaluación por intención de tratamiento.

5.7. Variables

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos en el que se registraron datos demográficos de los paciente y las variables del estudio (ver anexo 1).

Definiciones de las variables más importantes:

- **Clasificación de Mc Cabe** de la enfermedad de base:
 - Enfermedad rápidamente mortal: la muerte es muy probable en el plazo de los dos meses siguientes.
 - Enfermedad últimamente mortal: la severidad de la enfermedad hace probable la muerte en los próximos cinco años.
 - Enfermedad no fatal: pacientes cuya enfermedad de base es improbable que evolucione hacia el fallecimiento en los próximos cinco años.

- **Servicio:**

Se refiere al Servicio donde se encontraba ingresado el paciente en el momento de la positivización de la tinción de Gram del hemocultivo que motiva la inclusión del paciente en el estudio.

- **Etiología:**

Se refiere a la bacteria o bacterias, hongo u hongos aislados en el o los hemocultivos que motivaron la inclusión en el estudio.

- **Bacterias multirresistentes:**

Se definió una variable dicotómica que indicaba si la bacteria era o no multirresistente y otra variable con el tipo de estas bacterias.

Se consideraron bacterias multirresistentes a: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus* resistente a la vancomicina, Enterobacterias portadoras de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEAs), cefamicinasas o carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos y *Pseudomonas* resistentes a 3 o más familias de antibióticos con actividad antipseudomónica.

- **Colonización previa por bacterias multirresistentes:**

Se definió una variable dicotómica para identificar a los pacientes que con anterioridad al momento del hemocultivo ya habían tenido infecciones o colonizaciones por bacterias multirresistentes definidas según el apartado anterior en el actual ingreso, en ingresos previos o en asistencias ambulatorias con independencia de la fecha.

- **Evaluación del hemocultivo:**

Cada hemocultivo positivo fue valorado críticamente por un investigador y la categorización se realizó después de revisar la historia clínica del paciente, realizar el examen físico, medir la temperatura en el momento de la extracción del hemocultivo, valorar el recuento leucocitario y/o los reactantes de fase aguda, el número de hemocultivos realizados y el porcentaje de positivos, los resultados microbiológicos de los cultivos de otras muestras clínicas realizadas simultáneamente, los resultados de las pruebas de imagen y de los hallazgos histopatológicos, así como la respuesta al tratamiento. Todos los hemocultivos fueron categorizados como: verdadero positivo, hemocultivo contaminado, o hemocultivo de significado clínico incierto. Los investigadores que realizaron esta clasificación no habían participado en las recomendaciones y no conocían a cuál de los dos estudios pertenecían los pacientes, ni la rama de aleatorización en el caso de los incluidos en el ensayo clínico.

- **Foco de la Infección:**

Se refiere al foco al que el clínico atribuye el origen de la bacteriemia, una vez evaluado al paciente, sus resultados microbiológicos y el resto de pruebas

complementarias. Se generó además una variable dicotómica: foco clínico confirmado o foco clínico probable.

- **Infección de Localización Quirúrgica (ILQ):**

Se recogió la presencia de infecciones de localización quirúrgica que estuviesen en fase activa en el momento de la positivización del hemocultivo que había motivado la entrada del paciente en el estudio, con independencia de que ésta fuera o no la causa de la bacteriemia nosocomial. Se recogió también el tipo de ILQ: superficial, profunda u órgano-espacio. Para la definición de ILQ y el tipo de ésta se utilizaron las definiciones vigentes del CDC (92).

- **Sepsis:** Para el presente estudio se definió como la presencia documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (93,94).

- **Sepsis grave:** La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular según los criterios adaptados de Levy (93,94).

- **Índice de Pitt:**

Sistema de puntuación para valorar la severidad en el momento de presentación de las bacteriemias que se calcula con la temperatura (1 punto si 35.1-36°C o 39-39.9°C y 2 puntos si $\leq 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$), la presión arterial (2 puntos si hay hipotensión), el status mental (desorientación 1 punto, estupor 2 puntos y coma 4 puntos), y la presencia de ventilación mecánica (2 puntos) y la parada cardiaca (4 puntos) (95,96).

- **Adecuación del tratamiento antimicrobiano:**

La adecuación del tratamiento antimicrobiano se midió en 2 momentos: En las primeras 24 horas tras el resultado de la tinción de Gram y en las 48 horas tras la identificación del microorganismo y del resultado del antibiograma.

En cada uno de esos dos momentos, la pauta antimicrobiana se clasificó como:

a) Tratamiento óptimo:

- Cobertura "in vitro"
- Mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Una vez identificado el microorganismo: espectro antimicrobiano más estrecho, si es posible de acuerdo con el antibiograma y el foco.

- Menor toxicidad
 - Menor coste
 - Se había establecido un tratamiento óptimo estándar y otros para los casos de alergia, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.
- b) Tratamiento adecuado:
- Cobertura “in vitro”
 - No tiene las mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
 - No tiene el mejor perfil de seguridad o
 - No tiene le mejor perfil de coste
- c) Tratamiento inadecuado:
- No cobertura “in vitro”
 - Problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que sugieran que su utilización no es conveniente.
 - Antecedente de alergias al mismo principio activo o a otros que puedan tener reacciones cruzadas.

Esta clasificación fue realizada por tres médicos ajenos al estudio que no conocían al aleatorización y aplicando rigurosamente la guías clínicas que se habían elegido (88–91). En caso de duda para la definición de la adecuación de un episodio concreto pudieron preguntar a dos médicos expertos en Enfermedades Infecciosas que no hubiesen conocido al paciente, ni sabían si había recibido o no intervención. En estos casos la clasificación en una de las 3 categorías se realizó por consenso de los tres médicos. Se creó una variable para poder cuantificar el número de pacientes en los que se tuvo que utilizar esta estrategia para definir la adecuación.

- **Adherencia a la recomendación realizada** (véase anexo 4):

Se definieron:

- **Adherencia completa:** cuando se producía en menos de 24 horas, el principio activo era el mismo y la dosis era igual a la recomendada o había una discrepancia inferior al 20% y la duración del tratamiento era igual a la recomendada o había una desviación menor del 30%.
- **Adherencia parcial:** cuando se utilizaba el/los principio/s activo/s recomendado/s, pero había desviaciones de más del 20% de las dosis o de más del 30% de la duración y también cuando la recomendación se realizaba

pasadas 24 horas y antes de las 48 horas desde el momento de la recomendación escrita.

- **No adherencia:** Cuando no se utilizó el fármaco recomendado o cuando sí se siguió la recomendación pero se hizo pasadas más de 48 horas desde el momento de ésta (51).

En los grupos de no intervención y en los días festivos en los que se realizó una consulta precoz a la Unidad de Enfermedades Infecciosas (< 24 horas para la valoración del Gram y < 48 horas para la valoración de una bacteriemia con microorganismo identificado) se midió la adherencia a las recomendaciones realizadas en las consultas con los mismos criterios utilizados en las realizadas para el grupo de intervención del ensayo clínico.

- **Fallecimiento:**

A efectos de evaluar la mortalidad bruta del estudio, se contabilizaron los fallecidos durante los 30 días siguientes a la bacteriemia. Para recoger la mortalidad posterior al alta se utilizaron los siguientes procedimientos: revisión de la historia clínica posterior, reingresos, asistencias ambulatorias, informes de alta de los centros a los que habían sido trasladados los pacientes y la Historia Clínica compartida de Cataluña. En los casos en que no se consiguió demostrar la supervivencia a los 30 días después del alta por los métodos citados se realizó una llamada telefónica.

- **Fallecimiento relacionado:**

Se utilizaron los mismos criterios de tiempo que para la mortalidad bruta. Para determinar si la muerte estaba relacionada o no con la infección causante de la bacteriemia, tres investigadores ciegos (que desconocían si el paciente pertenecía al estudio 1 o al 2 y caso de pertenecer al estudio 1, no conocían la rama de aleatorización) determinaron, según su mejor entendimiento, si la muerte era atribuible a la bacteriemia nosocomial. Se consideró muerte relacionada cuando la bacteriemia era sin duda la causa de la muerte o bien había contribuido a ella de forma significativa (10).

En los casos en que el evaluador no pudo determinar si la muerte había estado relacionada o no con el episodio de bacteriemia se consideraron, a efectos del análisis, como no relacionados. En los casos en que hubo discrepancia en la evaluación entre los 3 evaluadores, se consideraron como muertes no relacionadas.

- **Duración del ingreso o estancia:**

Tiempo expresado en días resultante de la resta entre la fecha de alta o de fallecimiento en el Hospital en el mismo episodio y la fecha de ingreso en el Hospital.
- **Estancias hospitalarias:**

Número de días con camas ocupadas por unidad de tiempo.
- **Reingreso:**

Paciente que reingresa en cualquier área de hospitalización del Hospital en los 30 días siguientes al alta del episodio en el que se generó la bacteriemia. En los casos de visitas al Servicio de Urgencias en los primeros 30 días después de alta y que con posterioridad no fueron trasladados a una sala de hospitalización, sólo se consideraron como reingresos aquellos que permanecieron en el Servicio de Urgencias durante más de 48 horas.
- **Evolución:**
 - Curación clínica: Desaparición de los síntomas y signos clínicos al menos 72 horas después de haber finalizado el tratamiento de la bacteriemia, con evidencia de erradicación microbiológica. Si la erradicación microbiológica no había sido evaluada, se consideró curación clínica la ausencia de recurrencia de la clínica en la revisión de la historia clínica realizada a los 30 días.
 - Mejoría clínica: Mejoría de los síntomas y signos clínicos al menos 72 horas después de haber finalizado el tratamiento de la bacteriemia.
 - No curación: Ausencia de mejoría de los síntomas y signos clínicos, fallecimiento de causa relacionada o evidencia de no erradicación microbiológica o superinfección, definidas en el apartado siguiente.
 - Reingreso: ver apartado específico.
 - Fallecimiento y fallecimiento relacionado: ver apartado específico.
- **Pronóstico microbiológico:**
 - Erradicación:
 - Durante el tratamiento: Presencia de uno o más hemocultivos negativos realizados durante el tratamiento antibiótico indicado para la bacteriemia.

- Después 48 horas de la finalización del antibiótico: Presencia de uno o más hemocultivos negativos realizados después de 48 horas tras finalizar el tratamiento antibiótico utilizado para el tratamiento de la bacteriemia.
 - Persistencia:
 - Presencia de uno más hemocultivos positivos para una bacteria idéntica a la que definió la bacteriemia nosocomial en un hemocultivo realizado después de 72 horas o más del inicio del tratamiento antibiótico.
 - Superinfección:
 - Presencia de uno más hemocultivos positivos para una bacteria distinta de la que definió la bacteriemia nosocomial en un hemocultivo realizado durante el tratamiento antibiótico de la primera bacteriemia, en presencia de clínica compatible.

- **Intervención UMI:**

Las intervenciones realizadas por los especialistas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en los pacientes del grupo de no intervención o en los pacientes que habían sido diagnosticados durante los fines de semana (grupo de festivos) se recogieron en 2 variables:

 - **UMI precoz:** Intervención de UMI como consecuencia de una interconsulta reglada o no reglada pero de la que existiese constancia escrita en el curso clínico, que se produjo antes de que se cumpliesen 24 horas tras el resultado del Gram o antes de las 48 horas tras la identificación del microorganismo y el antibiograma.
 - **UMI tardía:** Intervención de UMI como consecuencia de una consulta reglada o no reglada pero de la que existiese constancia escrita en el curso clínico, que se produjo después de las 24 horas del resultados del Gram o después de las 48 horas de la identificación del microorganismo y del antibiograma pero que el motivo de la misma estuviese claramente relacionado con la bacteriemia nosocomial que motivó la inclusión del paciente en el estudio.

- **Duración de tratamiento antimicrobiano (*Length of Therapy* o LOT):**

Se calcula restando la fecha de inicio de los antimicrobianos de la de su finalización, a partir de las fechas recogidos en el cuadernillo de recogida de datos. En los casos

en que el tratamiento antimicrobiano se prolongó después del alta se consignó como fecha final aquella que figuraba en las recomendaciones del informe clínico del alta o en las consignadas en los cursos evolutivos en las visitas ambulatorias de control.

- **LOT totales:**

Días entre la fecha de inicio de tratamiento antimicrobiano que se indicó por el cuadro clínico que motivó la solicitud del hemocultivo y la fecha de la suspensión del/los antibiótico/s utilizados por ese motivo.

- **LOT dirigidas:**

Días entre fecha de inicio de tratamiento que se indica después del primer resultado microbiológico de un hemocultivo y la fecha de suspensión del/los antibiótico/s indicados por ese motivo. Por ejemplo, en el caso de un paciente con un hemocultivo que se valora como contaminación y que no recibió ningún antibiótico por este motivo, la LOT dirigida fue igual a 0 y la LOT total fue igual a la duración del tratamiento antibiótico empírico utilizado por el motivo que determinó la realización del hemocultivo.

- **LOT totales corregidas:**

Resultado de dividir las LOT totales de cada paciente entre su estancia (o duración del ingreso) y multiplicarlas por 1000.

- **LOT dirigidas corregidas:**

Resultado de dividir las LOT dirigidas entre la estancia (o duración del ingreso) y multiplicarlas por 1000.

- **Días de tratamiento (*Days of therapy* o DOT):**

Número de días de tratamiento antibiótico recibidos durante el ingreso pero teniendo en cuenta que un día de antibiótico de un solo fármaco es una DOT (y en este caso coincidiría con una LOT), en cambio cuando el paciente recibió dos antibióticos por el mismo motivo, a ese día se le imputaron dos DOT y si recibió tres antimicrobianos simultáneamente, pues tres DOTs y así sucesivamente. Estos datos se obtuvieron a partir de la Base de Datos de Consumos de Farmacia, que está incorporada al Almacén

de Datos Corporativo y forma parte del Sistema de Análisis Integrado del Hospital (*SAP BusinessObjects*).

- **DOT corregidas por estancias:**

DOT divididas por estancias y multiplicadas por 1000.

- **Dosis diarias definidas (o *Daily Defined Doses* o DDD):**

Resultado del consumo dispensado en gramos de antimicrobiano por unidad de tiempo y dividido por la DDD establecida por la *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (97) para ese antibiótico y obtenidos a partir de la Base de Datos de Consumos de Farmacia, que está incorporada al Almacén de Datos Corporativo y forma parte del Sistema de Análisis Integrado del Hospital (*SAP BusinessObjects*).

- **DDD totales:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día de ingreso hasta el día del alta.
- **DDD del Ingreso al Gram:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día del ingreso hasta el día del resultado del Gram.
- **DDD del Gram al Alta:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente del Gram hasta el día del alta hospitalaria.
- **DDD del Gram al 7º día después del Gram:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente al resultado del Gram hasta el día 7º después de Gram incluido.
- **DDD del Gram al 14º día después del Gram:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente al resultado del Gram hasta el día 14º después del Gram incluido.

- **DDD corregidas por estancias:**

Resultado de dividir las DDD consumidas por un paciente durante el periodo de tiempo de su ingreso al que hagamos referencia y multiplicadas por 100 (DDD/100e)

- **DDD totales corregidas:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día de ingreso hasta el día del alta dividido por las estancias totales (expresadas en días) que resultan de restar el día del alta menos el día de ingreso y multiplicadas por 100.

- **DDD corregidas del Ingreso al Gram:** Consumo de antibióticos en DDD desde el día del ingreso hasta el día del Gram dividido por los días de estancia entre la fecha de ingreso y la fecha del Gram y multiplicadas por 100.
 - **DDD corregidas del Gram al Alta (Gram-Alta):** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente al Gram hasta el día del alta del Hospital, dividido por las estancias que resultan de restar el día del alta o del fallecimiento menos el día del Gram y multiplicadas por 100.
 - **DDD corregidas del Gram al 7º día después del Gram (Gram 1-7):** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente al Gram hasta el día +7 después del Gram incluido y multiplicadas por 100. El denominador se calculó de la siguiente manera: Si día del alta - día del Gram ≤ 7 , el denominador fue la cifra resultante de esta resta. Si día del alta - día de Gram > 7 , el denominador fue 7.
 - **DDD corregidas del Gram al 14º día después del Gram (Gram 1-14):** Consumo de antibióticos en DDD desde el día siguiente al Gram hasta el día +14 después del Gram y multiplicadas por 100. El denominador se calculó de la siguiente manera: Si día de alta - día de Gram ≤ 14 , el denominador fue la cifra resultante de esta resta. Si el día de alta - día de Gram > 14 , el denominador fue 14.
- **Gasto:**
- Importe expresado en euros resultante de multiplicar los gramos de antimicrobianos sistémicos dispensados (grupos J01 y J02) por paciente y multiplicado por el precio por gramo del principio activo en el periodo en que se consumió el antibiótico. Estos datos también se obtuvieron a partir de la Base de Datos de Consumos de Farmacia. Se utilizaron para el análisis de los importes los mismos periodos que en las DDD (total, pre-Gram, Gram 1-7, Gram 1-14 y Gram-Alta).
- **Variables relacionadas con las intervenciones:**
- También se realizó una hoja separada en la que se recogieron las variables correspondientes a las intervenciones realizadas (véase anexo 2):
- Fecha y hora de la realización.
 - Recomendación o no de mantener el tratamiento inicial pautado por el médico responsable.

- Sugerencia de cambio de fármaco/s; motivo (por alternativa de mayor actividad, menor espectro, menor coste, no cubierto por antibiótico pautado previamente, por indicación de “elección”, por terapia secuencial, por interacciones medicamentosas, por menor toxicidad u otros)
- Variación en el número de antibiótico o suspensión; motivo de la reducción del número (espectro del tratamiento “redundante”, espectro excesivo, espectro que puede conseguirse de forma más sencilla en monoterapia), no necesario por la información microbiológica, otros); motivo del incremento del número antimicrobianos (indicación de tratamiento combinado, necesidad de incrementar por espectro, información microbiológica, otros), motivo de la suspensión (hemocultivo que se considera contaminación; otros)
- Modificación de la vía de administración; motivo de cambio de la vía oral a la intravenosa (por situación clínica, por indicación, por dificultad de administración/absorción, otras); motivo de cambio de la vía intravenosa a la oral (criterios de terapia secuencial, no indicación intravenosa, ausencia de vía endovenosa, otras)
- Cambio de dosis: incremento o reducción y su motivo (dosis incorrectas, dosis no ajustadas al peso, dosis no ajustadas a la función renal o la función hepática, razones farmacodinámicas).
- Otro tipo de intervenciones: solicitud de estudios microbiológicos, solicitud de pruebas de imagen, reorientación del diagnóstico, retirada de catéter, retirada de materiales protésicos o cuerpos extraños, realización de drenajes, otros.
- Cambios de antibióticos debido a reacciones adversas, superinfecciones o fracasos clínicos.

5.8. Sistemática para la recogida de los datos

La recogida de datos de los dos estudios fue realizada por cuatro miembros del equipo investigador que no participaron en ninguna de las recomendaciones terapéuticas realizadas, ni tampoco en las consultas realizadas a la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el grupo de no intervención, ni en el de los festivos. No conocían ni el estudio al que pertenecían los pacientes (ensayo clínico u observacional), ni la aleatorización en el caso de los participantes del ensayo, ni tampoco la hoja de recogida de las recomendaciones que se había entregado al equipo médico responsable. Recogían los datos directamente a partir de la historia clínica.

En una fase posterior del estudio un investigador midió la adherencia comparando los datos recogidos en el cuaderno de datos (anexo 1) con la hoja de recomendaciones original (anexo 2).

Todos los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria y se realizó una nueva revisión de los datos a los 30 días del alta, mediante:

- Revisión de la historia clínica: nuevos ingresos, asistencias en consultas externas, asistencias en el Servicio de Urgencias, realización de pruebas complementarias.
- Consulta de la historia clínica compartida de Cataluña (HCC) desde diciembre de 2009. Para el análisis de la mortalidad, en los pacientes que no teníamos datos de seguimiento en la historia clínica del Hospital, se consultó la HCC con posterioridad a diciembre de 2009 y la identificación de movimientos asistenciales posteriores fueron interpretados como prueba de supervivencia.
- En los pacientes derivados a otros Centros de Agudos o Subagudos como continuación de la atención recibida en nuestro Hospital, se solicitó el informe del alta a estos centros.

Los datos de la hoja de recogida de datos del estudio en papel (anexo 1) se introdujeron en una base de datos específicamente diseñada para este fin.

5.9. Análisis estadístico

Se analizaron los datos mediante el paquete estadístico SPSS 22.0. El analista no dispuso de información sobre en qué casos se había llevado a cabo o no la intervención. El análisis se realizó por intención de tratamiento.

Se describieron y compararon las características de los pacientes incluidos en las dos ramas del estudio experimental. Se compararon las variables recogidas como indicadores de uso de los antimicrobianos, evolución, estancia media y mortalidad entre el grupo de intervención y el de no intervención, así como entre el grupo de no intervención y los casos recogidos durante los días en los que no se lleva a cabo la intervención (viernes y sábados).

Las variables cuantitativas se describen con la media y desviación estándar (DE) o mediante la mediana y la amplitud intercuartil (IQR), en función su distribución de frecuencias, y las cualitativas en números absolutos y porcentaje. Para determinar la necesidad de utilizar una u otra prueba para la comparación de medias o medianas, se realizó una inspección visual del histograma de frecuencias de cada variable y en los casos en que la inspección visual de la distribución no fue suficiente se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables categóricas (porcentajes) se compararon mediante una prueba de χ^2 o mediante el test exacto de Fisher en los casos en que fue necesario y las cuantitativas mediante una prueba de t de Student o con la prueba de la U de Mann-Whitney. En los casos en que hubo diferencias significativas o relevantes entre las características basales de los grupos comparados respecto a alguna variable, se ajustó el análisis de la variable principal por dicha característica basal, bien mediante un análisis estratificado, o bien mediante un análisis de regresión logística (variable dependiente categórica, como adecuación del antimicrobiano) o regresión múltiple (variable dependiente cuantitativa, como p. ej. gasto en antimicrobianos). En el caso de variables que pudieran estar relacionadas entre sí como p.e. las estancias y las duraciones del tratamiento antibiótico (LOT), se midió la correlación entre ambas mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

En el caso de la variable adecuación cuando se hicieron comparaciones dentro de cada uno de los dos grupos en relación a los distintos momentos de la intervención, se utilizó la prueba de McNemar.

Se consideraron significativas las diferencias con un valor de $p < 0.05$.

5.10 Aspectos éticos:

Se consideró que el estudio estaba exento de la necesidad de consentimiento informado individual porque la intervención se realizaba sobre los médicos prescriptores y no sobre los pacientes y porque en todos los casos los tratamientos finales eran realizados por los médicos responsables, sin que hubiese la obligación de seguir los consejos del consultor. Todos los objetivos primarios y secundarios están dirigidos a medir el las diferencias en el comportamiento de los médicos prescriptores de los antimicrobianos dependiendo de si recibían o no, un consejo terapéutico precoz y proactivo y en todos los casos, se mantenía la libertad para realizar las consultas que se considerasen necesarias tanto en el grupo de intervención, como en el de control. Se consideró que la realización de consultas es práctica habitual en todas las instituciones y que la realización de consejos directos a los equipos asistenciales a partir de los resultados de Microbiología también lo es en algunas instituciones. El estudio recibió la aprobación el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Santa Pau en su reunión del 8 de mayo de 2007 y certificó que se ajustaba a las disposiciones legales vigentes e informó favorablemente para su realización. Con posterioridad fue evaluado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) que lo aprobó sin modificaciones y financió el estudio. No se ha realizado ninguna enmienda relevante a lo largo de todo el periodo del estudio.

6. Resultados

El periodo de reclutamiento fue del 1 de Abril de 2008 al 30 de Octubre de 2010 y la distribución de episodios con sospecha de bacteriemia de los pacientes se muestra en la **tabla 1**.

	Ensayo clínico			
	Estudio observacional prospectivo			
	Total	Intervención	No intervención	Festivos
Episodios (n):	803	178	346	279

Los 803 episodios de bacteriemia sucedieron en 745 pacientes, de los cuales 47 tuvieron 2 bacteriemias, 10 de ellos 3 bacteriemias y uno tuvo 4 bacteriemias incluidas en alguno de los 2 estudios.

6.1. Ensayo clínico

6.1.1 Población:

Se incluyeron 524 episodios; 178 episodios de intervención que correspondieron a 156 pacientes y los 346 episodios de no intervención correspondieron a 284 pacientes.

En la **tabla 1a** se muestra la distribución de pacientes entre las dos ramas de aleatorización, aquellos que fueron candidatos a recibir una recomendación terapéutica (intervención) y a aquellos que de forma aleatoria recibieron el tipo de atención estándar en nuestra Institución (no intervención).

Episodios (n):	Total	Intervención	No intervención
	524	178	346

6.1.1.1 Características clínicas de los pacientes y servicios de procedencia

En la **tabla 2a** se muestran las características demográficas y clínicas, si habían recibido tratamiento antibiótico en los 30 días previos a la inclusión en el estudio, y el porcentaje de pacientes colonizados previamente por microorganismos multirresistentes (MMR). En todos los casos, estos datos se refieren al momento inmediatamente anterior a la inclusión de los pacientes en el estudio.

Tabla 2a. Características de los pacientes incluidos en el ensayo			
	Intervención n=178	No intervención n=346	p
	$\bar{X}\pm DS$	$\bar{X}\pm DS$	
Edad	67.9±16	68.5±14.2	0.715
Charlson	5.82±2.8	6.06±3.1	0.418
	n (%)	n (%)	
Género varón	97 (54.5)	(189) 54.6	1.0
Diabetes	32 (18.3)	75 (22)	0.360
Insuficiencia renal	18 (10.3)	30 (8.8)	0.632
Cirrosis	16 (9.1)	16 (4.7)	0.055
Neumopatía crónica	17 (9.7)	40 (11.7)	0.554
Cardiopatía	60 (34.3)	113 (33.1)	0.844
Cardiopatía valvular	27 (15.4)	29 (8.5)	0.024
Cardiopatía isquémica	17 (9.7)	55 (15.1)	0.06
Insuficiencia cardíaca	25 (14.3)	67 (19.6)	0.146
Enf. digestiva crónica	8 (4.6)	17 (5)	1
Enf. neurológica crónica	18 (10.3)	32 (9.4)	0.755
Trasplante	4 (2.3)	8 (2.3)	1
Neoplasia hematológica	4 (2.3)	7 (2.1)	1
Neoplasia sólida	64 (36.6)	141 (41.3)	0.298
Tratamiento inmunosupresor	7 (4)	15 (4.4)	1
VIH	0 (0)	3 (0.9)	0.554
SIDA	0 (0)	2 (0.6)	0.551
Esplenectomía	0 (0)	2 (0.6)	0.551
Hemodiálisis	3 (1.7)	10 (2.9)	0.557
Quimioterapia	7 (3.9)	17 (4.9)	0.667
Neutropenia	5 (2.8)	6 (1.7)	0.522
Prótesis vascular	6 (3.4)	15 (4.3)	0.815
Prótesis valvular	14 (7.9)	25 (7.2)	0.861
Marcapasos	5 (2.8)	13 (3.8)	0.801
Desfibrilador autoimplantable	0 (0)	0.3 (1)	1
Intervención osteoarticular	17 (9.6)	26 (7.5)	0.502
Prótesis biliar	6 (3.4)	13 (3.8)	1
Antibióticos 30 días previos	76 (42.5)	129 (37.4)	0.295
Alergia a antibióticos	17 (9.5)	37 (10.8)	0.758
Colonizados por MMR:	16 (9)	42 (7.9)	0.740
SARM	6 (3.4)	19 (3.5)	
<i>E. coli</i> BLEA	6 (3.4)	10 (2.3)	
<i>Klebsiella</i> BLEA	2 (1.1)	8 (1.3)	
<i>Pseudomonas</i> multirresistente	2 (1.1)	5 (0.8)	
Clasificación de Mc Cabe			
No fatal	106 (62.4)	180 (53.6)	0.098
Últimamente fatal	51 (30)	114 (33.9)	
Rápidamente fatal	13 (7.6)	42 (12.5)	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia humana; MMR: microorganismos multirresistentes; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; BLEA: beta-lactamasa de espectro ampliado.

En la **tabla 3a** se describe la distribución entre los distintos Servicios de las bacteriemias nosocomiales en el momento del diagnóstico microbiológico y no se detectaron diferencias significativas en la distribución entre los distintos servicios ($p=0.076$).

Tabla 3a. Distribución de los episodios de bacteriemia nosocomial por Servicios			
Servicio	Global n=524 n (%)	Intervención n=178 n (%)	No intervención n=346 n (%)
Cirugía General	126 (24.2)	37 (20.8)	89 (25.9)
Medicina Interna	81 (15.5)	37 (20.8)	44 (12.8)
Cardiología	58 (11.1)	16 (9)	42 (12.2)
Oncología	55 (10.6)	14 (7.9)	41 (12)
C. Ortopédica y Traumatología	55 (10.6)	25 (14)	30 (8.7)
Digestivo	39 (7.59)	16 (9)	23 (6.7)
Cirugía. Cardíaca	28 (5.4)	9 (5.1)	19 (5.5)
Neurocirugía	21 (4)	7 (3.9)	14 (4.1)
Cirugía Vasculat	19 (3.6)	6 (3.4)	13 (3.8)
Neurología	12 (2.3)	3 (1.7)	9 (2.6)
Respiratorio	10 (1.9)	4 (2.2)	6 (1.7)
Semicríticos	4 (0.8)	0 (0)	4 (1.2)
Otorrinolaringología	4 (0.8)	1 (0.6)	3 (0.9)
Cirugía Torácica	3 (0.6)	0 (0)	3 (0.9)
Cuidados Paliativos	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)
Ginecología	2 (0.4)	2 (1.2)	0 (0)
Psiquiatría	3 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

6.1.1.2 Evaluación de los hemocultivos

En la **tabla 4a** se muestran los resultados de la evaluación clínica de los hemocultivos y su categorización en verdadero positivo, de significado clínico incierto o contaminación accidental.

Tabla 4a. Evaluación clínica de los hemocultivos			
	Intervención N=178	No intervención N=346	Total
	n %	n %	n %
verdadero positivo	108 (60,7%)	200 (58.0)	308 (58.9)
significado incierto	12 (6.7)	46 (13.0)	57 (10.9)
contaminación	58 (32.6)	100 (29.0)	158 (30.2)

No se han encontrado diferencias significativas en la distribución entre las 3 categorías de clasificación de los hemocultivos entre los dos grupos de aleatorización ($p=0.075$).

De los 524 episodios incluidos, a 176 (33.6%) se les había realizado un set de hemocultivos, a 216 (41.2%) 2 sets, a 85 (16.2%) 3 sets, a 31(5.9%) 4 sets, 8 (1.5%) tenían 5 hemocultivos y a 8 (1.6%) 6 o más sets de hemocultivos en el mismo episodio clínico. No se encontraron diferencias significativas entre el número de hemocultivos realizados entre los 2 grupos ($p=0.143$).

De los pacientes incluidos en el ensayo, 343 (65.5%) de los episodios sólo tenían un hemocultivo positivo, 124 (23.7%) tenían 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, 34 (6.5%) tenían 3 hemocultivos positivos; 15 (2,9%) tenían 4 y 8 (1.6%) tenían más de 4 hemocultivos positivos para la misma bacteria. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo entre el grupo de intervención y el de no intervención ($p=0.143$).

6.1.1.3 Focos clínicos y microorganismos

En la **tabla 5a** se muestran los focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales de todos los episodios, cuyos hemocultivos fueron evaluados como verdaderos positivos o de significado clínico incierto, excluyendo los episodios que fueron identificados como hemocultivos contaminados.

En el 86.4% de los episodios se identificó un foco clínico de la bacteriemia (confirmado o de alta probabilidad) y en el 13.6% de los casos no se encontró un foco capaz de explicar el origen de la bacteriemia (bacteriemias primarias).

Las bacteriemias asociadas a la utilización de catéteres venosos fueron la causa más frecuente con un 32.4% de los episodios (de éstas el 88.4% fueron debidas a catéteres venosos centrales y el 11.6% a catéteres venosos periféricos). El segundo foco más frecuente fue el abdominal con 11.7% de los casos y el tercero, el urinario con un 7.9%.

Tabla 5a. Focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales					
	Total n=524	Intervención n=178	No intervención n=346	P	
	n (%)	n (%)	n (%)		
Catéteres:	167 (32.4)	60 (33.2)	109 (31.8)	0.036***	
Venoso central	130 (25.2)	44 (25.3)	86 (25.1)		
Venoso periférico	26 (5.1)	12 (6.8)	14 (4.1)		
Porth-a-cath	11 (2.1)	2 (1.1)	9 (2.6)		
Digestivo y/o biliar	60 (11.7)	19 (10.9)	41 (12.0)		
Primarias*	51 (9.9)	7 (4)	44 (12.9)		
Urinario	41 (7.9)	13 (7.5)	28 (8.2)		
Endocarditis**	18 (3.5)	11 (6.3)	7 (2.1)		
Respiratorio	12 (2.3)	5 (2.9)	7 (2.0)		
Partes blandas	11 (2.1)	5 (2.9)	6 (1.8)		
Osteoarticular	5 (1.0)	2 (1.1)	3 (0.9)		
SNC	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0)		
Mediastinitis	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)		
Empiema	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)		
Prótesis vasculares	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)		
TIPS	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)		
TOTAL	516 (100)	174 (100)	342 (100)		
Notas:					
*La diferencia de incidencia de bacteriemias primarias entre en grupo de intervención y no intervención fue estadísticamente significativa con una p=0.001					
**La diferencia de incidencia de bacteriemias por endocarditis entre los dos grupos fue estadísticamente significativa con una p=0.02					
***Se realizó un sub-análisis residual estandarizado excluyendo las endocarditis y las bacteriemias primarias y en el que los focos clínicos de baja prevalencia se agruparon en una única categoría denominada "Otros" que contenía: Infección de SNC, mediastinitis, empiema, prótesis vasculares y TIPS. Con esta estrategia desaparecen las diferencias entre focos clínicos (p=0.981) que eran atribuibles la diferencia de incidencia de endocarditis y de bacteriemias primarias entre los dos grupos.					
SNC: sistema nervioso central; TIPS: Derivación transyugular intrahepática portosistémica.					

Desde el punto de la vista clínico, es relevante señalar que el 12.3% de los pacientes incluidos en el ensayo tenían una infección de localización quirúrgica (ILQ) activa en el momento de la

bacteriemia nosocomial. En el 79.3 % de estos casos la ILQ era de órgano-espacio, en el 17.2 % profunda y en el 3.4 % superficial. De ellos, sólo 35 episodios (55% de los pacientes con ILQ y 6.7% del total) la bacteriemia nosocomial fue atribuida a la infección de localización quirúrgica y clasificada según su localización.

En **tablas 6a y 7a** se muestran los microorganismos aislados en los 524 episodios de bacteriemia o fungemia.

En 87 episodios (16.6%), el hemocultivo que determinó la inclusión del paciente en el estudio fue polimicrobiano. Los 6 aislamientos restantes que se ven reflejados en la tabla, se obtuvieron a partir de hemocultivos sucesivos, realizados después del que motivó su inclusión en el ensayo pero dentro del mismo episodio.

Tabla 6a. Microorganismos aislados en el ensayo clínico por grupos			
	Total	Intervención	No intervención
	n (%)	n (%)	n (%)
CGP tipo estafilococo	412 (66.7)	142 (68.3)	270 (66)
CGP tipo estreptococo	63 (10.2)	16 (7.7)	47 (11.5)
BGN Enterobacterias	86 (13.9)	27 (13)	59 (14.4)
Otros BGN	27 (4.4)	10 (4.8)	17 (4.2)
Anaerobios	14 (2.3)	7 (3.4)	7 (1.7)
Levaduras	10 (1.6)	3 (1.4)	7 (1.7)
Otros	5 (0.8)	3 (1.4)	2 (0.5)
	617 (100)	208 (100)	409 (100)
CGP: cocos grampositivos; BGN: bacilos gramnegativos			

Tabla 7a. Microorganismos aislados en el ensayo clínico			
	Total	Intervención	No intervención
Episodios	n=524	n=178	n=346
	n	n (%)	n (%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	202	74 (35.6)	128 (31.2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	165	48 (23.1)	117 (28.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	18 (8.7)	22 (5.4)
<i>Escherichia coli</i>	36	14 (6.7)	22 (5.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	23	7 (3.4)	16 (3.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	7 (3.4)	12 (2.9)
<i>Enterococcus faecium</i>	22	5 (2.4)	17 (4.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	5 (2.4)	10 (2.4)

<i>Streptococcus grupo viridans</i>	14	3 (1.4)	11 (2.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	2 (1)	7 (1.7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	1 (0.5)	7 (1.7)
<i>Proteus mirabilis</i>	6	2 (1)	4 (1)
<i>Micrococcus</i>	5	2 (1)	3 (0.7)
<i>Candida albicans</i>	5	2 (1)	3 (0.7)
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	4 (1.9)	0 (0)
<i>Corynebacterium spp</i>	4	3 (1.4)	1(0.2)
<i>Serratia marcescens</i>	3	1 (0.5)	2 (0.5)
<i>Bacteroides spp</i>	3	1 (0.5)	2 (0.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	1 (0.5)	2 (0.5)
<i>Bacillus spp</i>	3	0 (0)	3 (0.7)
<i>Candida spp</i>	2	0 (0)	2 (0.5)
<i>Candida tropicalis</i>	2	1 (0.5)	1 (0.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0 (0)	2 (0.5)
<i>Morganella morgani</i>	2	1 (0.5)	1 (0.2)
<i>Propionibacterium spp</i>	2	1 (0.5)	1(0.2)
<i>Streptococcus bovis</i>	2	0 (0)	2 (0.5)
<i>Capnocytophaga spp</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1 (0.5)	0 (0)
<i>Pseudomonas otras</i>	1	1 (0.5)	0 (0)
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Providencia stuartii</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Prevotella spp</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
<i>Leptotrichia buccalis</i>	1	1 (0.5)	0 (0)
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1 (0.5)	0 (0)
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0 (0)	1(0.2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0 (0)	1(0.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1 (0.5)	0 (0)
<i>Candida lusitaniae</i>	1	0 (0)	1 (0.2)
TOTAL	617	208	409

Desde el punto de vista de la etiología de constató que el 5.6% de los episodios fueron causados por bacterias multirresistentes, sin que hubiera diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.105$). El SARM y *E. coli* portador de BLEA fueron los microorganismos multirresistentes más frecuentes con 6 casos cada uno. Tampoco se observaron diferencias significativas en la distribución de los distintos multirresistentes entre el grupo de intervención y el de no intervención ($p=0.343$).

6.1.1.4 Presentación clínica de la bacteriemia

En la **tabla 8a** se puede observar la forma de presentación clínica de la bacteriemia nosocomial. No se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos aleatorizados, ni en los aspectos clínicos, ni en los analíticos, ni tampoco en el grado de severidad o las complicaciones atribuibles a la propia bacteriemia.

Tabla 8a. Presentación clínica de la bacteriemia				
	Total (%) n=524	Intervención n=178	No intervención n=346	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Fiebre ≥ 39°C	45 (8.6)	13 (7.3)	32 (9.2)	0.513
Hipotermia	3 (0.6)	0 (0)	3 (0.9)	0.554
Leucocitosis	175 (33.4)	54 (30.3)	121 (35)	0.328
Leucopenia	22 (4.2)	5 (2.8)	17 (4.9)	0.358
Insuf. renal aguda	50 (9.5)	15 (8.4)	35 (10.1)	0.638
Coagulopatía	22 (4.2)	8 (4.5)	14 (4)	0.820
Sepsis	99 (18.9)	32 (18)	67 (19.4)	0.725
Sepsis grave	24 (4.6)	5 (2.8)	19 (5.5)	0.191
Shock séptico	19 (3.6)	7 (3.9)	12 (3.5)	0.808
SDMO	8 (1.5)	3 (1.7)	5 (1.4)	1
		$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
Índice de Pitt		0.55±1	0.66±1.2	0.329

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica

6.1.2 Intervenciones realizadas y adherencia

En la **tabla 9a** se describe el facultativo que indicó las modificaciones terapéuticas en los distintos momentos, antes de tener resultados microbiológicos, en las 24 horas siguientes al informe de la tinción de Gram y en las 48 horas siguientes a la identificación del microorganismo y del antibiograma.

En los casos en que participó el médico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas se expresa si el motivo de la intervención se debió a una consulta reglada y por escrito, a una consulta telefónica o por pertenecer al grupo de intervención del ensayo clínico.

Hay que tener en cuenta que aquellos pacientes en que la información del Gram o de la identificación no conlleva un cambio de la prescripción de los antimicrobianos no están reflejados en la tabla.

Tabla 9a. Médico que indica el inicio o cambio de la pauta antibiótica			
	Antibiótico empírico n (%)	Antibiótico después Gram n (%)	Antibiótico después identificación n (%)
Médico de guardia *	62 (11.8)	28 (5.3)	9 (1.7)
Médico responsable*	387 (73.9)	272 (51.9)	228 (43.5)
Médico UMI*	16 (3.1)	169 (32.3)	231 (44.1)
Consulta reglada**	7 (70)	17 (15.7)	34 (23.8)
Consulta telefónica**	2 (20)	15 (13.9)	26 (18.2)
Presencial no reglada**	1 (10)	1 (0.1)	6 (0.4)
Ensayo clínico**	0 (0)	75 (69,4)	77 (53.8)
Otro médico*	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.1)
Se desconoce*	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)
Total	471 (100)	475 (100)	476 (100)
Notas: Antibiótico empírico: antibiótico/s iniciado/s antes del resultado del Gram; Antibiótico después del Gram: aquellas modificaciones de la prescripción de antibióticos realizadas en las primeras 24 horas tras el resultado del Gram; Antibiótico después de la identificación: aquellas intervenciones realizadas en las 48 horas tras la identificación del microorganismo. UMI: <i>Unitat de Malalties Infeccioses</i> *El porcentaje se expresa sobre el total del número de episodios ** El porcentaje se expresa sobre el total de acciones dentro de la categoría que las agrupa.			

Para valorar el porcentaje de intervenciones realizadas por los facultativos especialistas de Infecciosas en el grupo de “no intervención” se crearon las variables UMI precoz y UMI total (ver sus definiciones en el apartado variables 5.7). El número de intervenciones realizadas de forma precoz por los facultativos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas fue 88/346 (25,4%) y el número de intervenciones totales realizadas con independencia del momento, pero en relación con la bacteriemia nosocomial que motivó la inclusión del paciente en el estudio, fue de 103/346 (30%).

En la **tabla 10a** pueden observarse el tipo de decisiones que se tomaron en cada uno de los dos grupos en el momento inmediatamente posterior a la información del Gram y una vez que se tenía la identificación del microorganismo y su correspondiente antibiograma.

Tabla 10a. Recomendaciones realizadas tras el Gram y tras la identificación microbiológica				
	Intervención	No intervención	Total	p
n	178	346	524	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Recomendaciones tras Gram (≤ 24 h)*	157 (91.3)	125 (36.1)	282 (54.4)	0.001
Terapéuticas*:	163 (94,8)	155 (44,8)	315 (60,1)	0.001
Seguir misma pauta**	42 (25,7)	43 (27,7)	85 (26,9)	
Inicio de antibiótico**	38 (23,3)	72 (46,5)	110 (34,9)	
Cambio de antibiótico**	33 (19,6)	29 (18,7)	62 (19,7)	
Aumentar n ^o antibióticos**	7 (1,7)	2 (1,3)	9 (2,8)	
Reducir n ^o antibióticos**	2 (1,2)	0 (0)	2 (0,6)	
Suspender antibióticos**	2 (1,2)	0 (0)	1 (0,3)	
No tratar**	39 (23,9)	9 (5,8)	48 (15,2)	
Diagnósticas y otras*:	50 (29,1)	8 (2,3)	58 (11,6)	0.001
Estudios microbiológicos**	39 (78)	2 (25)	41 (70,7)	
Estudios imagen**	10 (20)	1 (12,5)	11 (18,9)	
Sellado catéter**	1 (2)	5 (62,5)	6 (10,3)	
Recomendaciones tras identificación (≤ 48 h)*	155 (90.1)	158 (45.9)	313 (60.7)	0.001
Terapéuticas*:	158 (91,8)	201 (58,1)	445 (84,9)	0.001
Seguir misma pauta**	95 (60,1)	79 (39,3)	174 (39,1)	
Inicio de antibiótico**	5 (3,2)	36 (17,9)	41 (9,2)	
Cambio de antibiótico**	38 (24)	58 (28,8)	96 (21,6)	
Aumentar n ^o antibióticos**	6 (3,8)	14 (6,9)	20 (4,5)	
Reducir n ^o antibióticos**	4 (2,5)	2 (0,9)	6 (1,3)	
Suspender antibióticos**	7 (4,4)	9 (4,4)	2 (0,4)	
No tratar**	3 (1,9)	3 (1,5)	6 (1,3)	
Diagnósticas y otras*:	24 (13,9)	21 (6,1)	45 (7,6)	0.001
Estudios microbiológicos**	17 (70,8)	1 (4,7)	18 (40)	
Estudios imagen**	3 (12,5)	0 (0)	3 (6,6)	
Sellado catéter**	2 (9,3)	4 (19)	6 (13,3)	
Retirada catéter/material/drenaje**	2 (9,3)	16 (76,2)	18 (31,2)	
Notas:				
*El porcentaje se expresa sobre el total del número de episodios				
** El porcentaje se expresa sobre el total de acciones dentro de la categoría que las agrupa.				
Con respecto a os numeradores hay que tener en cuenta que los pacientes en ocasiones recibieron varias recomendaciones para un mismo episodio y en cuanto al denominador que en el grupo de intervención hubo 6 pacientes que no recibieron la intervención reglada.				

Las razones más frecuentes para cambiar los antibióticos, por orden de frecuencia, fueron:

1) Utilizar el antibiótico de elección para la indicación en el 38.4%; 2) ampliar el espectro porque el antibiótico previo no cubría el microorganismo aislado en el 18.4%; 3) implementación de la terapia secuencial en el 14.4%; 4) utilización de un fármaco de menor espectro en el 14.4% y 5) utilización de una alternativa de mayor actividad en el 12% de las intervenciones.

En la **tabla 11a** se puede observar el tiempo expresado en días entre la aparición de la clínica y el resultado Gram que determina la inclusión en el estudio, y posteriormente entre los distintos resultados microbiológicos y las consiguientes acciones terapéuticas. En la **tabla 12a** se pueden ver los tiempos transcurridos en aquellos casos cuyos hemocultivos habían sido

valorados como verdaderos positivos. En este segundo análisis tampoco se observan diferencias entre los tiempos de intervención de los dos grupos.

Tabla 11a. Tiempo (en días) en los distintos periodos			
n = 524	Ensayo clínico		
	Intervención	No intervención	p
Clínica a resultado del Gram	0.37±1.4	0.16±0.59	0.511
Gram a cambio de tratamiento	0.54±0.96	0.54±0.96	0.975
Gram a tratamiento adecuado	0.57±0.98	0.67±1.1	0.625
Identificación a cambio de tratamiento	1.5±2.2	1.4±2.1	0.777
Identificación a tratamiento adecuado	1.7±2.3	1.9±2.6	0.696

Tabla 12a. Tiempo (en días) en los siguientes periodos en las bacteriemias verdaderas			
n = 308	Ensayo clínico		
	Intervención	No intervención	p
Clínica a resultado del Gram	0.38±1.5	0.2±0.64	0.618
Gram a cambio de tratamiento	0.57±0.99	0.57±0.969	1
Gram a tratamiento adecuado	0.59±1	0.71±1.1	0.569
Identificación a cambio de tratamiento	1.54±2.3	1.35±2.2	0.643
Identificación a tratamiento adecuado	1.7±2.3	1.9±2.6	0.820

En la **tabla 13a** se muestra el grado de **adherencia** a las recomendaciones realizadas por los médicos especialistas en Enfermedades Infecciosas. En el grupo de intervención en 172 ocasiones recibieron la recomendación escrita y la adherencia (completa o parcial) fue del 87.6 % tanto en el momento del Gram como en el momento después de la identificación. En el grupo de no intervención 16 pacientes (4.7%) solicitaron una consulta y recibieron una recomendación por parte de los consultores de Enfermedades Infecciosas en <24 horas tras el Gram y en todos ellos la adherencia fue completa. En 68 (19.7%) pacientes los consultores de la Unidad de Enfermedades Infecciosas intervinieron en menos de 48 horas tras el resultado de la identificación del microorganismo, pero en estos la adherencia no fue siempre completa y en 14 (4%) fue parcial y en 4 de los 346 (1.2%) no hubo adherencia a las recomendaciones realizadas.

Tabla 13a. Adherencia a las recomendaciones realizadas			
	Intervención	No intervención	<i>p</i>
n	172	346	
	n (%)	n (%)	
Momento tras el Gram (≤24 h):			
Recomendaciones realizadas*	154 (89.3)	16 (4.6)	0.001
Adherencia a la recomendación			
Completa**	138 (89.6)	16 (100)	0.187
Parcial**	10 (6.5)	0 (0)	
No adherencia**	6 (3.9)	0 (0)	
Momento tras la identificación (≤48 h):			
Recomendaciones realizadas*	160 (93)	68 (19.7)	0.01
Adherencia a la recomendación			
Completa**	135 (79.9)	50 (73.5)	0.037
Parcial**	13 (7.7)	14 (20.6)	
No adherencia**	12 (7.1)	4 (5.8)	
*Porcentaje sobre el número total de intervenciones			
** Porcentaje entre las recomendaciones realizadas			

De los pacientes de grupo de intervención con adherencia parcial, el 40% lo fueron por un desvío en la duración del tratamiento superior al 30%, el 30% siguió la recomendación terapéutica pero no siguió los consejos de realizar pruebas complementarias adicionales para mejorar el diagnóstico y en el 20% de los episodios siguieron las recomendaciones pero lo hicieron entre las 24 horas y las 48 horas después de la recomendación.

6.1.4 Adecuación en la utilización de los antimicrobianos

En la **tabla 14a** se describe la valoración sobre el grado de adecuación de la acción terapéutica en relación a la utilización de los antimicrobianos en cada uno de los 3 momentos del estudio: antes de recibir información microbiológica, después de recibir la información del Gram y finalmente, tras tener la identificación del microorganismo y el antibiograma. El número de pacientes que no pudo clasificarse en una de las 3 categorías de forma directa por su evaluador y que precisó una consulta a dos expertos para decidir su categoría por consenso de los tres médicos fue de 16 (3%).

Tabla 14a. Valoración de la adecuación del uso antimicrobianos			
	Intervención	No intervención	p
n	173	345	
	n (%)	n (%)	
Tratamiento empírico:			
Óptimo	8 (4.6)	5 (1.4)	0.126
Adecuado	95 (54.9)	177 (51.3)	
Inadecuado	69 (39.3)	160 (46.4)	
No evaluables	2 (1.2)	3 (0.9)	
Tratamiento post Gram:			
Óptimo	103 (59.5)	16 (4.7)	0.001
Adecuado	61 (35.3)	156 (45.5)	
Inadecuado	9 (5.2)	168 (49)	
No evaluables	0 (0.0)	3 (0.9)	
Tratamiento post-identificación:			
Óptimo	125 (72.3)	40 (11.6)	0.001
Adecuado	45 (26)	145 (42.2)	
Inadecuado	2 (1.2)	156 (45.3)	
No evaluables	1 (0.6)	3 (0.9)	
Notas: Los pacientes "no evaluables", son aquellos que en el momento de la evaluación de la adecuación habían sido dados de alta, trasladados a otro centro o habían fallecido o bien que no se dispuso de la información necesaria para asignarles a una de las tres categorías.			

En ella puede verse que en el momento de la instauración del tratamiento empírico y antes de la aleatorización de los pacientes no se observan diferencias entre los dos grupos.

Una vez que se recibe el Gram y se realizan las intervenciones en forma de consejos terapéuticos por escrito, puede observarse que el grado de adecuación mejora de forma significativa en el grupo de intervención respecto al de control, tanto en el momento del Gram como en el de la identificación.

Entre estas dos fases del estudio, llama la atención que el porcentaje de pacientes con pautas óptimas se incrementa en los dos grupos pero la magnitud del efecto es mayor en el grupo de intervención que en el de no intervención (de 59% a 72% frente de 4.7% a 11.6%) y la diferencia de porcentajes 13 y 6.9 % respectivamente son estadísticamente significativas con $p=0.01$ en los dos grupos.

Este análisis se repitió considerando los grupos de adecuados y de óptimos como un único grupo al que denominamos de nuevo como "**adecuado**" y los comparamos con el grupo de "**inadecuado**". En la fase del tratamiento empírico en el grupo de intervención hubo 92 (60.9%) adecuados y en el de no intervención 192 (60.0) con una

$p=0.920$. En el momento inmediatamente posterior al Gram en el grupo de intervención hubo 152 (93.8%) episodios de tratamiento adecuado frente a 190 (58.8%) en el de no intervención con una diferencia del 35% y una $p<0.001$. Después de la identificación, en el grupo de intervención hubo 153 (97.5%) adecuados frente a 188 (60.5%) en el de no intervención con una diferencia del 37% y una $p<0.001$. Por tanto analizando los resultados en sólo dos categorías (adecuado vs. inadecuado) se observan la misma significación estadística que haciéndolo con las tres categorías iniciales.

En tercer lugar, visto que en el grupo de intervención se diagnosticaron más endocarditis a expensas de disminuir el porcentaje de bacteriemias primarias, que en el grupo de no intervención, se realizó una regresión logística y las diferencias en la adecuación en los tres momentos no se vieron alteradas. En el momento del tratamiento empírico $p=0.130$, en el del Gram $p<0.001$ y en el posterior a la identificación $p<0.001$.

6.1.5 Resultados clínicos y microbiológicos

En la **tabla 15a** se muestran la evolución clínica y microbiológica tras los tratamientos.

Tabla 15a. Resultados clínicos y microbiológicos				
	Global	Intervención	No intervención	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Curación clínica	337 (80.1)	103 (89.7)	144 (64.9)	0.001
Erradicación microbiológica*:	197 (81.4)	92 (92.9)	105 (73.4)	0.001
No evaluada	277 (53.6)	72 (41.6)	205 (59.6)	
Durante el tratamiento	119 (23)	48 (27.7)	71 (20.6)	
48 h después tratamiento	73 (14.1)	44 (25.4)	29 (8.4)	0.001
Bacteriemia persistente	21 (4.1)	2 (1.2)	19 (5.5)	
Recidiva	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)	
Sobreinfección confirmada	20 (3.9)	3 (1.7)	17 (4.9)	
Estancia media cruda ($\bar{X}\pm DE$)	40.9 \pm 37.4	37.9.2 \pm 28.6	44 \pm 44.2	0.062
Estancia media corregida ($\bar{X}\pm DE$)**	40.5 \pm 38.2	35 \pm 23.4	43.3 \pm 43.4	0.017
Reingreso a los 30 días	86 (16.4)	31 (17.4)	55 (15.9)	0.371
Mortalidad				
Total	95 (18.1)	31 (17.5)	64 (18.5)	0.761
Relacionada	57 (10.9)	9 (5.1)	48 (13.9)	0.002

Notas:

*Erradicación microbiológica: Incluye la erradicación objetivada durante el tratamiento antimicrobiano y aquella comprobada después de 48 horas tras la suspensión del antibiótico.

**Estancia media corregida: la estancia media cruda se corrigió mediante análisis de la varianza añadiendo la variable "Endocarditis" para cuantificar el impacto que tuvo el hecho de que en el grupo de intervención se diagnosticaron más endocarditis.

Para la mortalidad también se completó el análisis estadístico realizando una regresión logística y no se observaron modificaciones en las diferencias detectadas, ni en la mortalidad relacionada ($p=0.02$) ni en la ausencia de diferencias de la mortalidad bruta o total ($p=0.672$).

Asimismo para la mortalidad relacionada se realizó un análisis de regresión logística, en el que se introdujeron otras variables que podrían tener relación con la mortalidad: McCabe, el Charlson, neoplasia sólida, neoplasia hematológica y shock séptico, manteniéndose una OR=0.3 o lo que es lo mismo, el hecho de pertenecer al grupo de intervención supone un grado de protección de 3.33 veces mayor, e independiente del resto de factores de riesgo de mortalidad.

En la estancia media cruda se hizo un cálculo del tamaño muestral teórico para conocer la potencia del estudio en relación a esta variable, debido a que el cálculo de la muestra inicial del estudio se había hecho sólo para detectar diferencias en la adecuación. Así con una $R^2=0.05$ y utilizado un α de 0.101 se demostró que el tamaño muestral no era suficiente para demostrar diferencias. Se realizó una ponderación con un incremento del tamaño de la muestra del 20% y con los mismos resultados se alcanzó la significación estadística con una $p=0.041$

A pesar de ello, debido al mayor número de endocarditis observadas en el grupo de intervención y la influencia que este diagnóstico tiene sobre las estancias, se calcularon las **estancias corregidas** mediante un sub-análisis. Se utilizó un análisis de la varianza y al filtrar temporalmente el efecto de las endocarditis sobre las estancias, éstas se modificaban y pasaban a ser de 35 y 43.3 días respectivamente, con una diferencia de 8,3 días menos en el grupo de intervención que sí alcanzó la significación estadística con una $p=0.017$.

6.1.6 Consumo de antimicrobianos

6.1.6.1 LOT

En la **tabla 16a** se pueden observar la duración del tratamiento antimicrobiano expresada en días (LOT). Tanto para el caso de la LOT total a lo largo del episodio clínico como para la LOT dirigida en función de los resultados microbiológicos, se observa una diferencia significativa a favor del grupo de intervención con una diferencia de 4,1 días menos en la LOT total y de 3,2 días en la LOT dirigida.

Cuando se corrige la LOT por 1000 estancias se mantiene la significación estadística para la diferencia entre la LOT total corregida y se pierde para la LOT dirigida corregida.

Tabla 16a. Duración del tratamiento antimicrobiano (<i>length of therapy</i> o LOT)			
	Intervención n=178	No intervención n=346	p
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
LOT total	13.8±16.13	17.9 ± 20.7	0.013
LOT dirigida	10.6 ± 13.9	13.8 ± 19.5	0.025
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
LOT total/estancias*1000	333 (510)	401 (660)	0.03
LOT dirigida/estancias*1000	252 (520)	286 (560)	0.102

También se realizó una sub-análisis corregido por el factor endocarditis y la diferencia de LOT total corregida por 1000 estancias mantenía la significación $p=0.021$ y la LOT dirigida corregida por 1000 estancias tampoco alcanzaba la significación estadística ($p=0.066$)

Para analizar si la menor duración del tratamiento (LOT) encontrada entre el grupo de intervención y el de no intervención podía estar en relación con la menor duración de las estancias en el grupo de intervención, se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman que fue de 0.310.

En la **tabla 17a** se muestra el mismo análisis realizado sólo para aquellos episodios que se habían categorizado como hemocultivos contaminados. Los pacientes del grupo de intervención tiene una duración media de tratamiento (LOT total) que es 6,4 días menor que en la de no intervención y de 5,6 días menos para el caso de la LOT dirigida y ambas diferencias son significativas.

Tabla 17a. Duración del tratamiento en días (<i>Length of therapy: LOT</i>) en los episodios de hemocultivos contaminados					
	Intervención		No intervención		<i>p</i>
	n	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	
LOT total	57	6.5 ± 8.5	98	12.9 ± 18.9	0.04
LOT dirigida	58	3.6 ± 6.8	100	9.2 ± 16.4	0.03

6.1.6.2 DOT / estancias

En la **tabla 18a** se pueden observar los *Days of Therapy* o DOT que aportan información adicional a la LOT al tener en cuenta el número de antimicrobianos recibidos cada día.

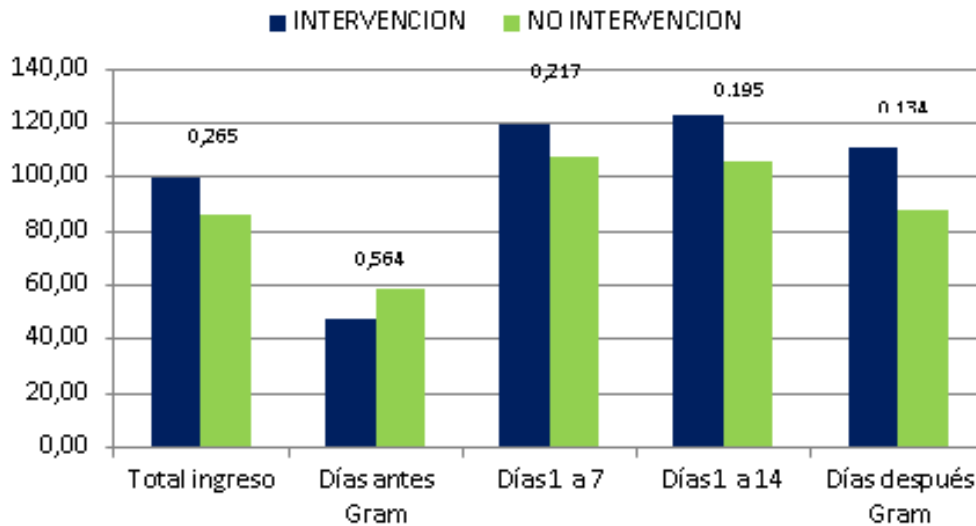
18a. Días de tratamiento (<i>Days of therapy o DOT</i>) corregidos por 1000 estancias			
	Intervención n=178	No intervención n=346	<i>p</i>
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
DOT total/estancias*1000	933 (1143)	1107 (1190)	0.116
DOT dirigida/estancias*1000	500 (791)	583 (933)	0.015

La ratio DOT/LOT total en el grupo de intervención y en el de no intervención fueron de 2.8 y 2.7 respectivamente y la ratio DOT/LOT dirigida fueron de 1.98 y 2.03 respectivamente.

6.1.6.3 DDDs / estancias

Las dosis diarias definidas corregidas por 100 estancias (DDD/100e) se muestran en el **gráfico 1a** para los 5 periodos definidos en el apartado de métodos. Los resultados fueron:

Consumo en medianas DDD / 100 estancias Ensayo Clínico



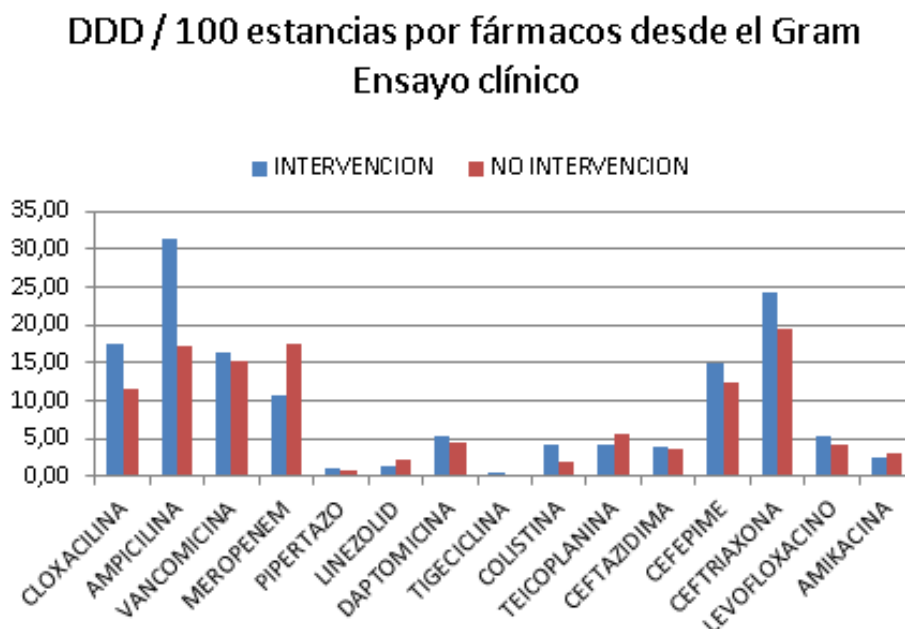
	Intervención N=178	No intervención N=346	p
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	
DDD total/100e	99.4 (94.93)	86.47 (93.4)	0.265
DDD Pre-Gram/100e	47.06 (107.74)	58.22 (113.3)	0.564
DDD 1-7/100e	119.5 (183.79)	107.4 (163.3)	0.217
DDD 1-14/100e	123.1 (157)	105.4 (154.4)	0.195
DDD Post-Gram/100e	110.9 (153.1)	87.5 (141.4)	0.134

Como puede verse en el **gráfico 1a** y en la **tabla 19a** no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los consumos medidos en DDD/100e entre el grupo de intervención y el de no intervención para ninguno de las 5 mediciones realizadas.

En el **gráfico 2a** se pueden ver las DDD/100e para varios antibióticos, a pesar de las diferencias aparentes en la gráfica ninguna alcanza la significación estadística por razón del tamaño de la muestra para cada uno de los antibióticos.

Se realizó un sub-análisis teniendo en cuenta el factor endocarditis y tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el consumo total de antimicrobianos medido en DDD y en DDD/100e.

Gráfico 2a. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD /100e) por fármacos del ensayo clínico.



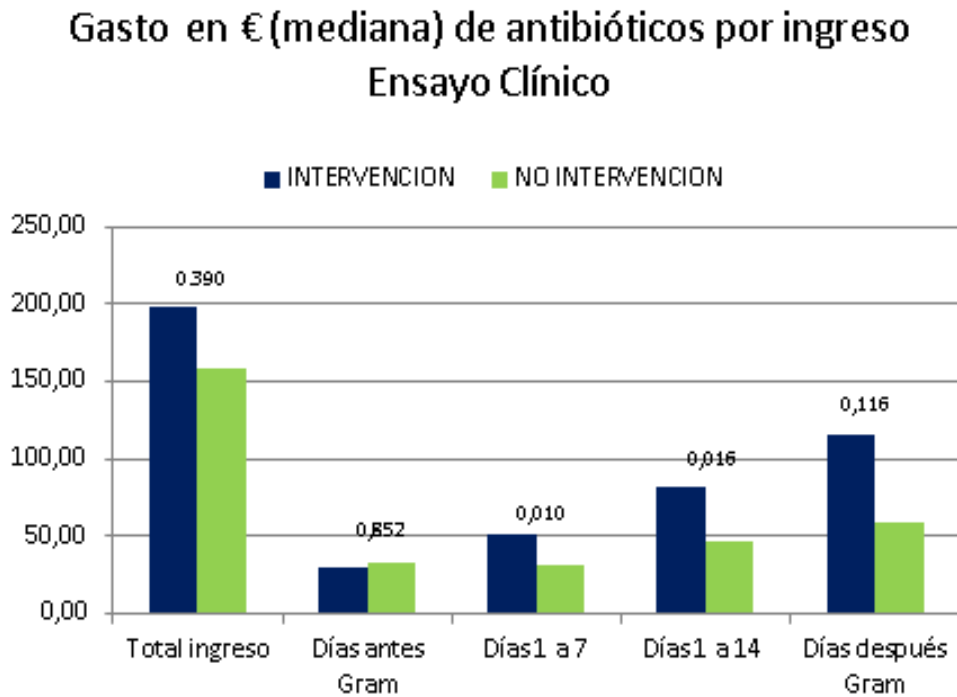
6.1.6.4 Gasto en euros / estancias

En la **tabla 20a** se pueden ver las diferencias en el gasto en euros entre el grupo de intervención y no intervención para cada uno de los 5 periodos definidos en el estudio. En ella se ve que el gasto en euros corregido por estancias en el periodo entre el Gram y el 7º día y entre el Gram y el día 14º es mayor en el grupo de intervención, pero que esta diferencia se compensa a lo largo de estudio y el gasto/estancias entre el Gram y el alta no muestra diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 20 a. Gasto en euros corregido por estancias del ensayo clínico			
	Intervención n=178	No intervención n=346	
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	<i>p</i>
Gasto total	6.5 (18.5)	4.6 (13.2)	0.142
Gasto Pre-Gram	3.4 (9.9)	2 (6.5)	0.685
Gasto 1-7	8 (25.6)	5.3 (20.1)	0.019
Gasto 1-14	8.2 (21.3)	4.3 (21.8)	0.040
Gasto Post-Gram	6.8 (18.1)	4.35 (18.2)	0.146

En el **gráfico 3a** se muestra el gasto bruto medido en euros por ingreso y en él se observa que dentro de los 5 periodos de tiempo, en la primera y segunda semana después del Gram hay un mayor gasto corregido por estancias en el grupo de intervención y que esta diferencia desaparece cuando se mide en el periodo total que va desde el momento del Gram hasta el alta.

Gráfico 3a. Gasto en euros de los antibióticos por ingreso del ensayo clínico



6.2. Estudio Observacional Prospectivo

6.2.1 Población:

En la **tabla 1b** se muestra la distribución de pacientes: Los pacientes del grupo de no intervención del ensayo clínico son los mismos que los del grupo de laborables de este estudio y los pacientes que fueron reclutados de forma consecutiva cuando el Gram se positivizaba entre los viernes y los sábados constituyen el grupo de los festivos.

	Total	Laborables	Festivos
Episodios (n):	625	346	279

Los 346 episodios del grupo de laborables correspondieron a 284 pacientes y los 279 episodios del grupo de festivos a 236 pacientes.

6.2.1.1 Características clínicas y servicios de procedencia

En la **tabla 2b** se muestran las características de los pacientes de los dos grupos.

	Laborables n=346	Festivos n=279	p
	$\bar{X}\pm DE$	$\bar{X}\pm DE$	
Edad	68.5±14.2	67.1±16	0.264
Charlson	6.06±3.1	5.96±3.2	0.705
	n (%)	n (%)	
Genero varón	189 (54.6)	157 (56.3)	0.687
Diabetes	75 (22)	54 (19.4)	0.248
Insuficiencia renal	30 (8.8)	50 (10.8)	0.242
Cirrosis	16 (4.7)	24 (8.6)	0.05
Neumopatía crónica	40 (11.7)	35 (12.6)	0.805
Cardiopatía	113 (33.1)	94 (33.8)	0.463
Cardiopatía valvular	29 (8.5)	31 (11.29)	0.166
Cardiopatía isquémica	55 (15.1)	40 (14.4)	0.577
Insuficiencia cardiaca	67 (19.6)	51 (18.3)	0.758
Enf. digestiva crónica	17 (5)	11 (4)	0.567
Enf. neurol. Crónica	32 (9.4)	34 (12.2)	0.295
Trasplante	8 (2.3)	7 (2.5)	1
Neoplasia hematológica	7 (2.1)	5 (1.8)	1

Neoplasia sólida	141 (41.3)	110 (39.7)	0.742
Tto. inmunosupresor	15 (4.4)	13 (4.7)	1
VIH	3 (0.9)	3 (1.1)	1
SIDA	2 (0.6)	2 (0.7)	1
Esplenectomía	2 (0.6)	5 (1.8)	0.252
Hemodiálisis	10 (2.9)	6 (2.2)	0.619
Quimioterapia	17 (4.9)	10 (3.69)	0.438
Neutropenia	6 (1.7)	3 (1.1)	0.738
Prótesis vascular	15 (4.3)	12 (4.3)	1
Prótesis valvular	25 (7.2)	19 (6.8)	0.876
Marcapasos	13 (3.8)	8 (2.9)	0.657
Desfibrilador autoimplantable	1 (0.3)	3 (1.1)	0.329
Intervención osteoarticular	26 (7.5)	24 (8.6)	0.658
Prótesis biliar	13 (3.8)	6 (2.2)	0.349
Antibióticos 30 d. previos	129 (37.4)	91 (32.5)	0.236
Alergia a antibióticos	129 (10.8)	89 (8.4)	0.341
Colonizados por MMR	23 (6.7)	19 (6.9)	0.723
SARM	12 (3.5)	7 (2.5)	
<i>E. coli</i> BLEA	6 (1.7)	4 (1.4)	
<i>Klebsiella</i> BLEA	3 (0.9)	5 (1.8)	
<i>Pseudomonas</i> multiR	2 (0.6)	3 (1.1)	
Clasificación de Mac Cabe			
No fatal	180 (53.6)	148 (54.4)	
Últimamente fatal	114 (33.9)	88 (32.4)	0.907
Rápidamente fatal	42 (12.5)	36 (13.2)	
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia humana; MMR: microorganismos multirresistentes; SARM: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metililina; BLEA: beta-lactamasa de espectro ampliado.			

En la **tabla 3b** se describe la distribución de las bacteriemias nosocomiales entre los distintos Servicios del Hospital en el momento del diagnóstico microbiológico. No se detectaron diferencias significativas en la distribución entre ellos ($p=0.097$).

Tabla 3b. Distribución de los episodios de bacteriemia nosocomial por Servicios			
Servicio	Global n=625 n (%)	Laborables n=346 n (%)	Festivos n=279 n (%)
Cirugía General	156 (25.1)	89 (25.9)	67 (24.1)
Medicina Interna	89 (14.4)	44 (12.8)	45 (16.2)
Cardiología	76 (12.2)	42 (12.2)	34 (12.2)
Oncología	67 (10.8)	41 (12)	26 (9.4)
Digestivo	53 (8.5)	23 (6.7)	30 (10.8)
C. Ortopédica y Traumatología	51 (8.2)	30 (8.7)	21 (7.6)
Cirugía. Cardíaca	34 (5.5)	19 (5.5)	15 (5.4)
Neurología	22 (3.5)	9 (2.6)	13 (4.7)
Neurocirugía	19 (3.1)	14 (4.1)	5 (1.8)
Cirugía Vascular	16 (2.6)	13 (3.8)	3 (1.1)
Respiratorio	11 (1.8)	6 (1.7)	5 (1.8)
Cirugía Torácica	8 (1.3)	3 (0.9)	5 (1.8)
Semicríticos	6 (1)	4 (1.2)	2 (0.7)
Otorrinolaringología	5 (0.8)	3 (0.9)	2 (0.7)
Cuidados Paliativos	4 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.1)
Ginecología	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.7)
Psiquiatría	2 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)

6.2.1.2 Evaluación de los hemocultivos

En la **tabla 4b** se muestran los resultados de la evaluación clínica de los hemocultivos y su categorización en verdadero positivo, de significado clínico incierto o contaminados.

Tabla 4b. Evaluación clínica de los hemocultivos			
	Laborables	Festivos	Total
	n=346 n (%)	n=279 n (%)	n (%)
verdadero positivo	200 (58.0)	153 (55,0)	353 (56,7)
significado incierto	45 (13.0)	34 (12,2)	79 (12,7)
contaminación	100 (29.0)	91 (32,7)	191 (30,7)

No se han encontrado diferencias significativas en la distribución entre las 3 categorías de clasificación de los hemocultivos entre los dos grupos comparados ($p=0.601$).

De los 623 episodios incluidos a 220 (35.2%) se les realizó un set de hemocultivos, a 260 (41.6%) 2 sets, a 86 (13.8%) 3 sets, a 39 (6.2%) 4 sets y a 20 (3.2%) 5 o más sets de hemocultivos en el mismo episodio clínico. No se encontraron diferencias significativas entre el número de hemocultivos realizados entre los 2 grupos ($p=0.586$)

De los pacientes incluidos en el estudio, 410 (65.6%) sólo tenían un hemocultivo positivo, 150 (24%) tenía 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, 38 (6.1%) tenían 3 hemocultivos positivos, 19 (3%) tenían 4 y 8 (1.4%) tenían más de 4 hemocultivos positivos. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo entre el grupo de laborables y el de festivos ($p=0.498$)

6.2.1.3 Focos de la bacteriemia y microorganismos

En la **tabla 5b** se muestran los focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales de los episodios que fueron evaluados como verdaderos positivos o de significado clínico incierto y están excluidos los hemocultivos contaminados.

En ella, puede verse que en el 88.7 % de los episodios se pudo atribuir la bacteriemia a un foco clínico concreto (confirmado o de alta probabilidad) y en el 11.3 % de los casos no se encontró un foco clínico capaz de explicar el origen de la bacteriemia (bacteriemias primarias).

Las bacteriemias asociadas a la utilización de catéteres venosos fueron la causa más frecuente con un 35.4 % de los episodios (de éstas, el 83.5 % fueron por uso de catéteres venosos centrales y el 16.5 % por catéteres periféricos). El segundo lugar lo ocupan las bacteriemias primarias con un 11.3%, seguidas del foco abdominal con 9.8% y del urinario con 7.3%.

Tabla 5b. Focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales			
	Total	Laborables	Festivos
	n (%)	n (%)	n (%)
Catéter:	219 (35.4)	109 (31.8)	110 (39.9)
Venoso central	171 (27.7)	86 (25.1)	85 (30.8)
Venoso periférico	36 (5.8)	14 (4.1)	22 (8.0)
Porth-a-cath	12 (1.9)	9 (2.6)	3 (1.1)
Primarias	70 (11.3)	44 (12.9)	26 (9.4)
Digestivo y/o biliar	61 (9.8)	41 (12.0)	20 (7.3)
Urinario	45 (7.3)	28 (8.2)	17 (6.2)
Endocarditis	14 (2.3)	7 (2.1)	8 (2.9)
Respiratorio	11 (1.8)	7 (2.0)	4 (1.4)
Partes blandas	11 (1.8)	6 (1.8)	5 (1.8)
Osteoarticular	5 (0.8)	3 (0.9)	2 (0.7)
Mediastinitis	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)
Empiema	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)
Prótesis vasculares	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)
TIPS	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)
Otitis/mastoiditis	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.4)
TOTAL	618 (100)	342 (100)	276 (100)
TIPS: Derivación transyugular intrahepática portosistémica.			

Desde el punto de la vista clínico, es relevante señalar que en 82 de los episodios (13.4%) incluidos, los pacientes tenían una infección de localización quirúrgica (ILQ) activa en el momento de la bacteriemia nosocomial. En el 75 % de estos casos la ILQ era de órgano-espacio, en el 18.4 % profunda y en el 6.6 % superficial. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de ILQ entre el grupo de laborables y el de festivos ($p=0.812$), ni tampoco en la distribución entre superficial, profunda y órgano-espacio ($p=0.525$). De ellos, en 37 episodios (45.1% de aquellos pacientes con ILQ y 5.9 % del total) la bacteriemia nosocomial fue atribuida a la infección de localización quirúrgica.

En **tablas 6b y 7 b** se muestran los microorganismos aislados en los 618 episodios del estudio observacional.

En 94 (15 %) episodios, el hemocultivo que determinó la inclusión del paciente en el estudio fue polimicrobiano. Los 28 microorganismos restantes que se ven reflejados en la tabla, se aislaron en hemocultivos sucesivos, realizados con posterioridad al hemocultivo que motivó su inclusión en el presente estudio, pero dentro del mismo episodio clínico.

Tabla 6b. Microorganismos aislados en el estudio observacional por grupos			
	Total	Laborables	Festivos
	n (%)	n (%)	n (%)
CGP tipo estafilococo	513 (59.3)	270 (66)	243 (73.4)
CGP tipo estreptococo	64 (8.6)	47 (11.5)	17 (5.1)
BGN Enterobacterias	96 (12.9)	59 (14.4)	37 (11.2)
Otros BGN	32 (4.7)	17 (4.2)	15 (4.5)
Anaerobios	15 (2)	7 (1.7)	8 (2.4)
Levaduras	12 (1.6)	7 (1.7)	5 (1.5)
Otros	8 (1.1)	2 (0.5)	6 (1.8)
	740 (100)	409 (100)	331 (100)

Tabla 7b. Microorganismos aislados en el estudio observacional			
	Global	Laborables	Festivos
	n	n (%)	n (%)
Episodios	625	346	279
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	236	12 (32.6)	108 (32.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	229	117 (28.6)	112 (33.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	22 (5.6)	23 (6.9)
<i>Escherichia coli</i>	40	22 (4.2)	18 (5.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	25	17 (4.2)	8 (2.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	16 (3.9)	5 (1.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	12 (2.9)	9 (2.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	10 (2.4)	6 (1.8)
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	15	11 (2.7)	4 (1.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	7 (1.7)	4 (1.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	7 (1.7)	2 (0.6)
<i>Candida albicans</i>	7	3 (0.7)	4 (1.2)
<i>Bacillus spp</i>	5	3 (0.7)	2 (0.6)
<i>Corynebacterium spp</i>	5	1 (0.2)	4 (1.2)
<i>Serratia marcescens</i>	4	2 (0.5)	2 (0.6)
<i>Proteus mirabilis</i>	4	4 (1)	0 (0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	2 (0.5)	2 (0.6)
<i>Micrococcus</i>	3	3 (0.7)	0(0)

<i>Propionibacterium</i> spp	3	1 (0.2)	2 (0.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2 (0.5)	1 (0.3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1 (0.2)	2 (0.6)
<i>Prevotella</i> spp	3	1 (0.2)	2 (0.6)
<i>Morganella morganii</i>	2	1 (0.2)	1 (0.3)
<i>Enterbacter aerogenes</i>	2	1 (0.2)	1 (0.3)
<i>Candida</i> spp	2	2 (0.5)	0 (0)
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1 (0.2)	1 (0.3)
<i>Bacteroides</i> spp	2	2 (0.5)	0 (0)
<i>Streptococcus bovis</i>	2	2 (0.4)	0 (0)
<i>Lactobacillus</i> spp	2	0 (0)	2 (0.6)
<i>Providencia stuartii</i>	2	1 (0.2)	1 (0.3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1 (0.2)	1 (0.3)
<i>Candida glabrata</i>	1	0 (0)	1 (0.3)
<i>Candida tropicalis</i>	1	1 (0.2)	0 (0)
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	1 (0.4)	0 (0)
<i>Capnocytophaga</i> spp	1	1 (0.2)	0 (0)
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0 (0)	1 (0.3)
<i>Pseudomonas otras</i>	1	0 (0)	1 (0.3)
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1 (0.2)	0 (0)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0 (0)	1 (0.3)
<i>Rothia</i> spp	1	0 (0)	1 (0.3)
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	1 (0.2)	0 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1 (0.2)	0 (0)
<i>Candida lusitanae</i>	1	1 (0.2)	0 (0)
TOTAL	740	409 (100)	331 (100)

En cuanto a la etiología, 34 episodios (5.4%) fueron producidos por bacterias multirresistentes, sin que hubiera diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.214$). El SARM fue el microorganismo multirresistente más frecuente con 7 casos, seguido de *E.coli* portador de BLEA con 5 casos, de *Klebsiella pneumoniae* portadora de BLEA con 4 casos y *Pseudomonas* multirresistente con 2 casos. Tampoco se observaron diferencias significativas en la distribución de las distintas bacterias multirresistentes entre el grupo de laborables y el de festivos ($p=0.225$)

6.2.1.4 Presentación clínica

En la **tabla 8b** se puede observar la forma de presentación clínica de la bacteriemia nosocomial. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo de laborables y el de festivos, ni en

los aspectos clínicos, ni en los analíticos, ni tampoco en la gravedad o las complicaciones atribuibles a la propia bacteriemia.

Tabla 8b. Presentación clínica de la bacteriemia				
	Total n=625	Laborables n=346	Festivos n=279	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Fiebre ≥ 39°C	61 (9.8)	32 (9.2)	29 (10.4)	0.685
Hipotermia	3 (0.5)	3 (0.9)	0 (0)	0.257
Leucocitosis	216 (34.6)	121 (35)	95 (34.1)	0.866
Leucopenia	26 (4.2)	17 (4.9)	9 (3.2)	0.321
Insuf. renal aguda	58 (9.3)	14 (10.1)	23 (8.2)	0.489
Coagulopatía	25 (4)	14 (4)	11 (3.9)	1
Sepsis	114 (18.2)	67 (19.4)	47 (16.8)	0.466
Sepsis grave	33 (5.3)	19 (5.5)	14 (5)	0.858
Shock séptico	18 (2.9)	12 (3.5)	6 (2.2)	0.472
SDMO	6 (1)	5 (1.4)	1 (0.4)	0.233
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
Índice de Pitt	0.6±1.1	0.66±1.2	0.5±1.1	0.263
SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica				

6.2.2 Intervenciones realizadas y adherencia a ellas

En la **tabla 9b** se describe quién realizó las modificaciones terapéuticas antes de tener resultados microbiológicos, en las 24 horas siguientes al informe del Gram, y dentro de las 48 horas siguientes a la identificación del microorganismo y del antibiograma.

En los casos en que participa el médico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas se expresa si el motivo de la intervención se debió a una consulta reglada y por escrito o a una consulta telefónica. En este estudio, a diferencia del anterior, el especialista en Infecciosas no conocía previamente los resultados microbiológicos y por tanto la totalidad de las intervenciones que se reflejan en la tabla se realizaron como consecuencia de una interconsulta realizada por los clínicos responsables de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que aquellos pacientes en que la información del Gram o de la identificación no se traduce en un cambio de la prescripción de los antimicrobianos no están reflejados en la tabla.

Tabla 9b. Médico que realiza el inicio o cambio de la pauta antibiótica			
	Antibiótico empírico n (%)	Antibiótico después Gram n (%)	Antibiótico después Identificación n (%)
Médico de guardia*	85 (15.3)	40 (7.4)	22 (4)
Médico responsable*	445 (80)	451 (83.4)	402 (73.2)
Médico UMI*	13 (2.3)	43 (7.9)	111 (20.2)
Consulta reglada**	5 (38.5)	16(37.2)	47(42.3)
Consulta telefónica**	2 (15.2)	15 (34.8)	27 (24.5)
Presencial no reglada**	1 (7.6)	2 (4.6)	4 (3.6)
No consta**	5 (38.5)	10 (23.2)	33 (29.7)
Otro médico*	6 (0.1)	4 (0.7)	8 (1.5)
Se desconoce*	7(1.3)	3 (0.6)	6 (1.1)
Total	556 (100)	541(100)	549 (100)
Notas: Antibiótico empírico iniciado antes del resultado del Gram; Antibiótico después del Gram: aquellas modificaciones de la prescripción de antibióticos realizadas en las primeras 24 horas tras el resultado del Gram; Antibiótico después de la identificación: aquellas intervenciones realizadas en las 48 horas tras la identificación del microorganismo. *El porcentaje se expresa sobre el total del número de episodios ** El porcentaje se expresa sobre el total de acciones dentro de la categoría que las agrupa.			

No se detectaron diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos (laborables y festivos) respecto del médico que realiza la intervención, ni en el momento de la prescripción del antibiótico empírico, ni en el del cambio tras el Gram ni tampoco después de la identificación del microorganismo, con “p” de 0.706, 0.148 y 0.155 respectivamente.

En la **tabla 10b** pueden observarse resumidas el tipo de intervenciones que fueron realizadas en cada uno de los dos grupos en el momento posterior al Gram y lo mismo una vez que se tenía la identificación del microorganismo y el antibiograma.

Tabla 10b. Recomendaciones realizadas tras el Gram y tras la identificación microbiológica				
	Laborables	Festivos	Total	p
	n=346	n=279	n=625	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Recomendaciones tras el Gram (≤24 h)*	125 (36.1)	82 (29.6)	207 (33.3)	0.087
Terapéuticas*:	155 (44.8)	110 (39.4)	265 (42.4)	0.573
Seguir misma pauta**	43 (27.7)	40 (36)	83 (31.1)	
Inicio de antibiótico**	72 (46.5)	44 (39.5)	116 (43.4)	
Cambio de antibiótico**	29 (18.7)	19 (17.1)	48 (18)	
Aumentar nº antibióticos**	2 (1.3)	2 (1.8)	4 (1.5)	
Reducir nº antibióticos**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Suspender antibióticos**	0 (0)	1(0.9)	1 (0.4)	
No tratar**	9 (5.8)	4 (3.6)	13 (4.9)	
Diagnósticas y otras*:	16	32	75	0.613
Estudios microbiológicos**	8 (2.3)	3 (9.4)	5 (6.6)	
Estudios imagen**	2 (25)	0 (0)	1 (1.3)	
Sellado catéter**	1 (12.5)	3 (9.4)	7 (10.8)	
Retirada Catéter/material/drenaje**	5 (62.5)	26 (81.3)	62 (81.6)	
Recomendaciones tras la identificación (≤ 48 h)*	158 (45.7)	118 (35.8)	276 (44.2)	0.418
Terapéuticas*:	201 (58.1)	110 (39.4)	647 (103)***	0.476
Seguir misma pauta**	79 (39.3)	40 (36)	131 (37.2)	
Inicio de antibiótico**	36 (17.9)	44 (39.5)	67 (19)	
Cambio de antibiótico**	58 (28.8)	19 (17.1)	104 (29.5)	
Aumentar nº antibióticos**	14 (6.9)	2 (1.8)	21 (6)	
Reducir nº antibióticos**	2 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)	
Suspender antibióticos**	9 (4.4)	1(0.9)	19 (5.4)	
No tratar**	3 (1.5)	4 (3.6)	5 (1.4)	
Diagnósticas y otras*:	21 (6.1)	17 (6.1)	37 (5.9)	0.362
Estudios microbiológicos**	1 (4.7)	2 (11.8)	3 (7.7)	
Estudios imagen**	0 (0)	1 (5.9)	1 (2.6)	
Sellado catéter**	4 (19)	2 (11.8)	6 (15.4)	
Retirada catéter/material/drenaje**	16 (76.2)	11 (64.7)	27 (69.2)	
Notas:				
*El porcentaje se expresa sobre el total del número de episodios				
** El porcentaje se expresa sobre el total de acciones dentro de la categoría que las agrupa.				
***Hay que tener en cuenta que muchos pacientes recibieron varias recomendaciones para un mismo episodio				

Las razones más frecuentes para el cambio de antibiótico por orden, fueron: 1) utilizar el antibiótico de elección para la indicación en el 36.2% (31.7% vs. 42.9%) de las ocasiones; 2) ampliar el espectro porque el antibiótico previo no cubría el microorganismo aislado en el 21.9 % (27% vs 14%) de las intervenciones, 3) utilización de una pauta de un menor espectro en el 15.2% (17.5% vs 11.5%) , 4) utilización de un fármaco de mayor actividad en el 14.3% (9.5% vs. 21.4%) y 5) terapia secuencial en el 10.5% (3.2% vs. 2.5%) de las intervenciones.

En la **tabla 11b** se puede observar el tiempo expresado en días entre la aparición de la clínica y el resultado Gram que determina la inclusión en el estudio, y posteriormente entre los distintos resultados microbiológicos y las consiguientes acciones terapéuticas.

Tabla 11b. Tiempo (en días) desde:			
N = 625	Laborables	Festivos	p
	Clínica a resultado del Gram	0.16±0.59	0.33±1
Gram a cambio de tratamiento	0.54±0.96	0.48±0.58	0.684
Gram a tratamiento adecuado	0.67±1.1	0.47±0.68	0.328
Identificación a cambio de tratamiento	1.4±2.1	1.5±2	0.849
Identificación a tratamiento adecuado	1.9±2.6	1.5±2	0.541

Este análisis de los tiempos transcurridos entre la clínica y el Gram, entre el Gram y el cambio del tratamiento, entre el Gram y la instauración de un tratamiento adecuado, entre la identificación y el cambio de antibiótico y entre la identificación y el inicio del tratamiento adecuado se repitió en el grupo de episodios que previamente habían sido valorados como verdaderos positivos, excluyendo los hemocultivos contaminados y los de significado incierto y tampoco se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos.

En la **tabla 12b** se puede ver el grado de adherencia a las recomendaciones dadas por los médicos especialistas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Como puede verse en la tabla, un 4.7% de los pacientes del grupo de laborables y un 3.9% en el de festivos, realizaron una consulta a la Unidad de Infecciosas en menos de 24 horas tras recibir la información del Gram. Después de la identificación y el antibiograma, un 19.8% de los pacientes del grupo laborables y un 14 % en el de festivos solicitaron y recibieron una recomendación en menos de 48 horas por parte de los médicos de Enfermedades Infecciosas.

En cuanto a la adherencia en el momento del Gram sólo en un caso del grupo de festivos los médicos responsables no siguieron las recomendaciones del especialista en Infecciosas. Después de la identificación, en el total del estudio hubo un 10 pacientes (1.6 %) en los que no hubo adherencia y 19 (3%) en los que la adherencia fue parcial, sin que hubiera diferencias significativas en la distribución entre los dos grupos.

Tabla 12b. Adherencia a las recomendaciones realizadas			
	Laborables	Festivos	<i>p</i>
n	346	279	
	n (%)	n (%)	
Momento tras el Gram(≤24 h):			
Recomendaciones realizadas	16 (4.7)	11 (3.9)	0.371
Adherencia a la recomendación			
Completa	16 (100)	10 (90.9)	
Parcial	0 (0)	0 (0)	0.407
No adherencia	0 (0)	1 (0.9)	
Momento tras la identificación (≤48 h):			
Recomendaciones realizadas	68 (19.7)	39 (14)	0.091
Adherencia a la recomendación			
Completa	50 (73)	28 (71.8)	
Parcial	14 (20)	5 (12.8)	0.205
No adherencia	4 (5.8)	6 (15.4)	

6.2.4 Adecuación en la utilización de los antimicrobianos

En la **tabla 13b** se describe la valoración realizada sobre el grado de adecuación de la acción terapéutica en relación a la utilización de los antimicrobianos en cada uno de los 3 momentos del estudio, antes de recibir información microbiológica, después de recibir la información del Gram y finalmente, tras recibir la identificación del microorganismo y el antibiograma. El número de pacientes que no pudo clasificarse en una de las tres categorías de forma directa por su evaluador y que precisó una reunión con otros dos expertos, para decidir su categoría por consenso fue 7 (1.1%).

Tabla 13 b. Valoración de la adecuación del uso antimicrobianos			
	Laborables	Festivos	p
n	346	279	
	n (%)	n (%)	
Tratamiento empírico:			
Óptimo	5 (1.4)	2 (0.7)	0.278
Adecuado	177 (51.3)	138 (49.8)	
Inadecuado	160 (46.4)	131 (47.3)	
No evaluables	3 (0.9)	6 (2.2)	
Tratamiento post Gram:			
Óptimo	16 (4.7)	12 (4.3)	0.578
Adecuado	156 (45.5)	129 (46.6)	
Inadecuado	168 (49)	130(46.9)	
No evaluables	3 (0.9)	6 (2.2)	
Tratamiento post-identificación:			
Óptimo	40 (11.6)	29 (10.5)	0.026
Adecuado	145 (42.2)	90 (32.5)	
Inadecuado	156 (45.3)	151 (54.5)	
No evaluables	3 (0.9)	3 (2.5)	
Notas: Los pacientes "no evaluables", son aquellos que en el momento de la evaluación de la adecuación habían sido dados de alta, trasladados a otro centro, habían fallecido o no se dispuso de la información necesaria para asignarles a una de las tres categorías.			

En ella puede verse que ni en el momento inicial de la instauración del tratamiento empírico, ni posteriormente tras la información del Gram, se observan diferencias en la adecuación entre el grupo de laborables y el de los festivos.

Sin embargo, tras la identificación del microorganismo y el resultado del antibiograma, las pautas inadecuadas en el grupo de festivos fueron 54.5% mientras que en el grupo de laborables fueron del 45.3% (p=0.026).

Este análisis se repitió juntando los grupos de adecuados y de óptimos, en un único grupo al que denominamos nuevamente como “adecuado” y los comparamos con el de “inadecuados”. En la fase del tratamiento empírico en el grupo de laborables hubo 192 (60%) prescripciones que fueron adecuadas y en el de festivos 140 (55.1%) con una $p=0.269$.

En el momento posterior al Gram en el grupo de laborables hubo 190 (58.8%) episodios valorados como adecuados frente a 150 (58.8%) en el de festivos con una $p=1$.

Después de la identificación, los tratamientos adecuados en el grupo de laborables fueron 188 (60.5%) frente a 126 (50.4%) en el de festivos mostrando una diferencia de 10.1% entre ellos y que es significativa con una p de 0.021. Por tanto analizando los resultados en sólo 2 categorías adecuados vs. inadecuados se obtienen los mismo resultados que haciéndolo con las tres categorías iniciales. La diferencia que se observa en la adecuación de las pautas antimicrobianas en el momento posterior a la identificación y el antibiograma entre el grupo de laborables y el de festivos con un mayor porcentaje de inadecuación en el segundo, se confirma también en este análisis.

6.2.3.2 Resultados clínicos y microbiológicos

En la **tabla 14b** se muestran los resultados de la evolución clínica y microbiológica del segundo estudio.

Tabla 14 b. Resultados clínicos y microbiológicos				
	Global n=625	Laborables n=346	Festivos n=279	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Curación clínica	418 (73.6)	144 (64.9)	189 (73.5)	1
Eradicación microbiológica*	186 (82.3)	97 (80.2)	89 (84.8)	0.388
No evaluada	361 (58)	205 (59.6)	156 (56.1)	
Durante el tratamiento	140 (22.5)	71 (20.6)	69 (24.8)	
48 h después tratamiento	56 (9)	29 (8.4)	27 (9.7)	0.5
Bacteriemia persistente	32 (5.1)	19 (5.5)	13 (4.7)	
Recidiva	2 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)	
Sobreinfección confirmada	28 (4.5)	17 (4.9)	11 (4)	
Estancia media	41.7±39.6	44±44.2	38.9±32.8	0.1
Reingreso a 30 días	110 (17.6%)	55 (15.9)	55 (19.7)	0.127
Mortalidad				
Total	115 (18.4)	64 (18.5)	51 (18.3)	1
Relacionada	77 (12.3)	48 (13.9)	29 (10.4)	0.221

*Eradicación microbiológica: Incluye la erradicación objetivada durante el tratamiento antimicrobiano y aquella comprobada después de 48 horas tras la suspensión del antibiótico.

6.2.3.3 Consumo de antimicrobianos

6.2.3.3.1 LOT

En la **tabla 15b** se pueden observar la duración (en días) del tratamiento antimicrobiano (*length of therapy* o LOT). Ni en el caso de la LOT total a lo largo del episodio clínico, ni en el de la LOT dirigida en función de los resultados microbiológicos, se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de laborables y el de festivos. Cuando corregimos ambas LOT por las estancias tampoco se observan diferencias.

Tabla 15b. Duración del tratamiento en días (<i>Length of therapy: LOT</i>)			
	Laborables N=346	Festivos n= 279	P
	$\bar{X}\pm DE$	$\bar{X}\pm DE$	
LOT total	17.9±20.7	18.8±28.11	0.640
LOT dirigido	13.9±19.5	13.1±15.8	0.591
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
LOT total/estancias*1000	401 (660)	470 (530)	0.156
LOT dirigido/estancias*1000	286 (560)	333 (490)	0.470

En la siguiente **tabla 16b** se muestra el mismo análisis realizado sólo para aquellos episodios que se habían categorizado como hemocultivos contaminados y tampoco se observan diferencias para ninguna de las dos variables entre los dos grupos comparados.

Tabal 16b. Duración del tratamiento en días (<i>Length of therapy: LOT</i>) en los episodios de hemocultivos contaminados					
	Laborables		Festivos		P
	N	$\bar{X}\pm DE$	n	$\bar{X}\pm DE$	
LOT total	98	12.9±18.9	90	19.3±43.3	0.201
LOT dirigido	100	9.2±16.3	91	11.2±18.6	0.429

6.2.3.2 DOT / estancias

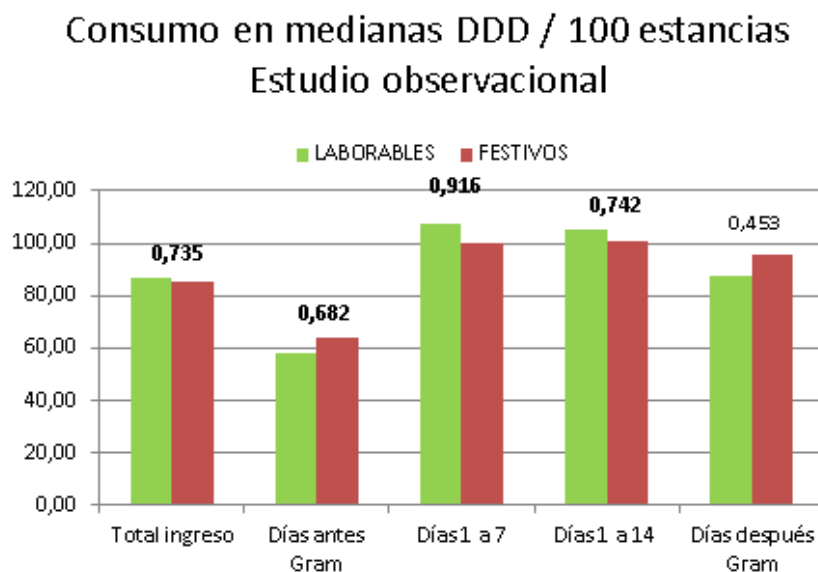
En la **tabla 17b** se pueden observar los *Days of Therapy* o DOT de los dos grupos del estudio observacional:

17b. Días de tratamiento (<i>Days of therapy</i> o DOT) corregidos por 1000 estancias			
	Laborables n=346	Festivos n=279	p
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
DOT total/estancias*1000	1107 (1143)	966 (1078)	0.338
DOT dirigida/estancias*1000	583 (791)	569 (746)	0.104

6.2.3.3 DDDs / 100 estancias

Las Dosis Diarias Definidas (DDD) corregidas por 100 estancias se muestran en el **gráfico 1b** para los 5 periodos definidos en el apartado de métodos. Los resultados fueron:

Gráfico 1b. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD / 100e) del estudio observacional

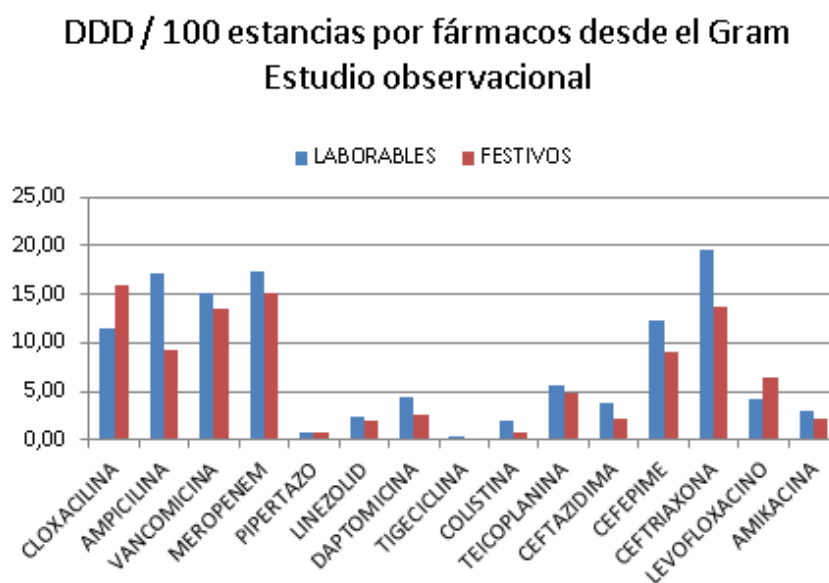


	Laborables n=346	Festivos n=279	
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	<i>p</i>
DDD total/100e	86.48 (93.4)	85 (97.7)	0.735
DDD Pre-Gram/100e	58.22 (113.3)	63.88 (90.01)	0.682
DDD 1-7/100e	107.4 (163.3)	100 (142.8)	0.916
DDD 1-14/100e	105.38 (154.4)	100.9 (140.5)	0.742
DDD Post-Gram/100e	87.5 (141.4)	95.31(124.16)	0.453

Como puede verse en el **gráfico 1b** y en la **tabla 18b** no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los consumos medidos en DDD/100e entre el grupo de laborables y festivos para ninguna de las 5 mediciones realizadas.

En el **gráfico 2b** se pueden ver las DDD/100e para varios antibióticos entre los que no se detectan tampoco diferencias significativas para ningún antibiótico concreto.

Gráfico 2b. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD /100e) por fármacos del estudio observacional



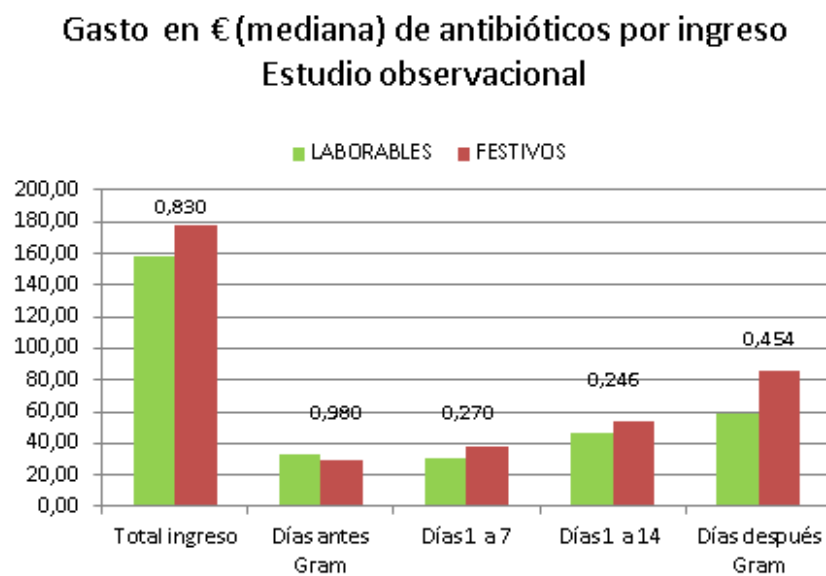
6.2.3.3.3 Gasto económico

En la **tabla 19b** se pueden ver los resultados de los consumos en euros corregidos por estancias del estudio observacional prospectivo:

Tabla 19b. Gasto en euros corregido por estancias del estudio observacional prospectivo			
	Laborables n=346	Festivos n=279	
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	<i>p</i>
Gasto total	4.7 (13.2)	5.1 (13.4)	0.715
Gasto Pre-Gram	2 (6.5)	2.5 (7.3)	0.453
Gasto 1-7	5.3 (20.1)	5.4 (22.6)	0.353
Gasto 1-14	4.3 (4)	4.8 (20.2)	0.350
Gasto Post-Gram	4.4 (18.16)	4.7 (18.2)	0.388

En el **gráfico 3b** se puede ver el gasto en euros por ingreso para cada uno de los 5 periodos elegidos en el estudio y que no se detectaron diferencias significativas en ninguno de ellos entre el grupo de los laborables y el de los festivos.

Gráfico 3b. Gasto en euros de antibióticos por ingreso del estudio observacional



7. Discusión

7.1 Aspectos generales

Este es el primer ensayo clínico que trata de objetivar el efecto que tiene una asesoría inmediata del especialista en Enfermedades Infecciosas sobre la elección y condiciones de uso de los antimicrobianos en pacientes con bacteriemia nosocomial y de medir las consecuencias clínicas y asistenciales de esta intervención.

Hasta la fecha se han publicado trabajos observacionales y trabajos con diseños de intervención cuasi-experimentales que ponen de manifiesto la importancia que tiene la adecuación de las prescripciones de los antibióticos en esta entidad nosológica y su influencia sobre los resultados clínicos y sobre el consumo de antimicrobianos (58,98–101)

Se creyó que era necesario analizar el problema con la metodología más rigurosa, que permitiese dar una respuesta con el mayor grado de evidencia posible y cuantificar el impacto que tienen este tipo de intervenciones en forma de asesorías asistenciales. En algunos centros, los especialistas de Infecciosas ya visitan a los pacientes con sospecha de bacteriemia inmediatamente después del resultado microbiológico, sin esperar a que se les haga una consulta, y discuten caso a caso con los clínicos responsables cuál es la mejor opción terapéutica para cada paciente. Esta estrategia, que se piensa que debe ser beneficiosa, nunca había sido evaluada mediante un ensayo clínico. En otras instituciones como ocurre en el Hospital de Sant Pau, por razones de la dimensión de la Unidad de Infecciosas, los miembros no pueden visitar de forma sistemática a todos los pacientes con sospecha de bacteriemia y sólo se atiende a aquellos pacientes en los que el clínico responsable del paciente solicita una consulta a la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Este ensayo compara dos estrategias asistenciales que ya se utilizan como parte de los cuidados habituales en distintos hospitales y puede ayudar a decidir si la implementación de un programa para la atención inmediata y directa de los pacientes con sospecha microbiológica de bacteriemia nosocomial por parte de los especialistas de Infecciosas puede resultar eficiente para las instituciones.

La principal limitación para el diseño de este estudio fue que, por razones éticas, el brazo de no intervención no podía dejar de recibir los cuidados habituales y eso hacía pensar, basados en la experiencia como clínicos, que habría un número no despreciable de pacientes aleatorizados al grupo de no intervención que recibiría una atención médica muy similar a la del grupo de intervención, porque sus médicos responsables lo primero que harían tras recibir el resultado de la tinción de Gram sería consultar a la Unidad de Infecciosas. Otro grupo, probablemente más numeroso haría la consulta después de la identificación del

microorganismo, y un tercer grupo lo haría cuando el paciente no evolucionase de forma favorable en un plazo razonable, después de haber iniciado ellos mismos un tratamiento antibiótico dirigido.

Se sabe que los pacientes con las infecciones más graves, los más difíciles de tratar y aquellos que tienen más complicaciones son los que con mayor frecuencia reciben la atención de los especialistas de Infecciosas porque sus médicos responsables lo solicitan mediante una consulta hospitalaria (102). Por tanto cuando se produjesen consultas en el grupo de no intervención, se preveía que los pacientes serían los más complejos y/o los más graves.

También se ha descrito que el número de consultas no formales que se hace a los especialistas de Infecciosas en los hospitales es casi tan grande como el número de las consultas formales (57,103). Éstas consultas no formales se realizan mediante llamadas telefónicas o mediante lo que denominamos “consultas de pasillo”, de las no suele quedar constancia escrita, no hay trazabilidad alguna y es imposible medir sus efectos.

Por todas estas posibles formas de intervención que podían suceder en el grupo de control, se diseñó un estudio aleatorizado con una ratio 1:2. Es decir por cada paciente de la rama de intervención habría dos de la rama de control, que no la recibirían. Entre los segundos, habría un porcentaje, entonces desconocido que recibirían recomendaciones muy similares a las del grupo de intervención como consecuencia de las consultas realizadas. Se estimó que por esta circunstancia sería difícil demostrar diferencias entre los dos grupos, pero que si se objetivaba un beneficio atribuible a la intervención, los resultados en la vida real tendrían que interpretarse lógicamente como de mayor cuantía, debido a la inherente “contaminación” del grupo de no intervención.

Al diseñar el estudio se calculó el tamaño de la muestra para encontrar diferencias superiores al 20% en la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos basándonos en la literatura previa, sin tener en cuenta el resto de las variables de resultado, esperando que con ello se pudieran ver efectos sobre los resultados clínicos y sobre los consumos de los antimicrobianos. Se tuvo en cuenta la información que había en la literatura sobre la adherencia a este tipo de recomendaciones, tanto para las consultas realizadas a los médicos de Infecciosas como para la intervención, en el contexto de estudios donde el consejo se realiza sin haber sido solicitado por el médico responsable del paciente. Es importante tener en cuenta que las consultas solicitadas de forma voluntaria por los médicos responsables, no son seguidas de una adherencia completa, y las desviaciones en la duración y en las dosis de los antibióticos son importantes e incluso, en ocasiones, se producen discrepancias hasta en la elección del principio activo (103). En un estudio de intervención publicado por el grupo de Fariñas (62), es

el grado de adherencia a las recomendaciones lo que tiene una importancia mayor para explicar los resultados clínicos observados.

Otro problema que tuvimos al diseñar el estudio fue cómo valorar la incidencia de las contaminaciones de los hemocultivos. El estudio en ningún caso quería excluir las sospechas de contaminación realizadas desde Microbiología sin que hubiese una valoración clínica completa, y si se retrasaba la inclusión en el estudio a la positividad de un segundo hemocultivo en el caso de los hemocultivos con microorganismos contaminantes de la piel, que con frecuencia se realizaba después de tener el resultado del primero, se hubiera perdido la posibilidad de medir las intervenciones precoces en muchas bacteriemias verdaderas entre los dos grupos. En el momento del diseño del estudio, la cultura de realizar de modo sistemático al menos dos hemocultivos pareados en todos los pacientes con fiebre no estaba del todo arraigada en nuestra Institución y el número de hemocultivos “únicos” no era despreciable. Además su incidencia era irregular entre los distintos servicios. En un estudio realizado en Suiza por Favre *et al.* (104) se señala la importancia de episodios de bacteriemia por estafilococo coagulasa negativa diagnosticados a partir de un único hemocultivo en presencia signos de sepsis y su elevada correlación con la mortalidad. También Nagel *et al.* en un estudio cuasi-experimental observan una disminución de la mortalidad en la bacteriemia nosocomial por estafilococos coagulasa negativa en el periodo post-intervención (105). En estudios que se han focalizado sólo en los hemocultivos positivos por estafilococos coagulasa negativa el porcentaje de verdaderas bacteriemias que se ha observado es superior al 40% (106). Por todas estas razones, decidimos aleatorizar ante la primera positividad también en los pacientes que tenían microorganismos contaminantes de la piel, asumiendo el riesgo de incluir falsas bacteriemias, pero teniendo en cuenta que estos microorganismos suelen ser también la causa más frecuente de las bacteriemias nosocomiales verdaderas (1,9,107). Se consideró que medir las distintas acciones que se sucedieran en cada uno de los dos grupos, incluso en los casos de los hemocultivos contaminados, tenía un interés adicional para el estudio.

En los estudios previos se describen cifras muy variables de contaminaciones de los hemocultivos (108–113). En los estudios microbiológicos realizados como parte del control de calidad de los laboratorios, y teniendo en cuenta todas las extracciones realizadas, se suelen ver porcentajes realmente bajos. Sin embargo en el estudio de Ramírez *et al.* (110) se describen cifras entre el 13 y el 23%, no tan lejanas al 30,2% que se detecta en nuestro estudio. Sin embargo en los estudios cuyo objetivo son las bacteriemias nosocomiales y en los que sólo se evalúan los hemocultivos de pacientes con sospecha clínica de bacteriemia, el porcentaje de contaminaciones suele ser mucho más elevado (15,105,114–117). Así en el estudio de Pien *et*

al. el 41% de 2669 aislamientos fueron evaluados como hemocultivos contaminados y el 8% como de significado incierto (15). En el estudio de Diamantis *et al.* sólo 560 (64%) de los 875 hemocultivos positivos fueron considerados verdaderas bacteriemias (115) y en de Lesprit *et al.*(116) el 29% de los hemocultivos se valoraron como contaminados y el 5.5% como de significación incierta. Todas ellas son cifras muy similares a las de nuestro estudio. La alta incidencia de hemocultivos contaminados detectada al inicio del estudio (45%) fue disminuyendo en relación con una serie de acciones correctoras institucionales dirigidas a todo el Hospital y no relacionadas con el estudio, por lo que el porcentaje de hemocultivos contaminados en al final del estudio fue del 30,2%. Se valoró que la complejidad del manejo de los pacientes con hemocultivos contaminados era significativamente menor que la de aquellos con verdaderas bacteriemias, y como el objetivo principal del ensayo era medir la adecuación, se consideró que la mejor medida para superar esta dificultad era aumentar el tamaño del estudio hasta conseguir la muestra calculada a expensas sólo de las bacteriemias verdaderas. Esta decisión supuso casi duplicar el número previsto de pacientes.

Cuando un hemocultivo se positivizaba después del alta del paciente, éste no era incluido en el estudio. A pesar de ello, tres pacientes fueron aleatorizados e incluidos en el estudio cuando ya habían sido dados de alta. La razón fue que en el tiempo entre el que microbiólogo aleatorizaba y el clínico acudía para realizar la intervención se produjo el alta en los tres casos. Los tres episodios fueron valorados como hemocultivos contaminados, uno en el grupo de intervención, dos en el de no intervención, y los tres se han mantenido para el análisis por intención de tratamiento.

7.2. Ensayo clínico

7.2.1 Homogeneidad de los grupos

En el estudio aleatorizado se utilizaron 33 variables clínicas que reflejaban las características de los pacientes justo antes de la bacteriemia para asegurar la similitud de las poblaciones aleatorizadas. Sólo se encontró una diferencia, la incidencia de cardiopatía valvular, con 27 casos (15.4%) en el grupo de intervención vs. 29 (8,5%) en el de no intervención. Hay que tener en cuenta que también estaban cuantificados los pacientes con prótesis cardiacas y en esta variable no había diferencias 14 (7.9%) vs 25 (7.2%) respectivamente, por lo que se interpretó que la diferencia sucedía a expensas de pacientes con patología valvular cardiaca no protésica. Este hecho, aparte de ser de pequeña cuantía en el contexto del número total de pacientes del estudio, se consideró que no influía en la etiología de las bacteriemias y que tenía alguna

repercusión en el estudio, sería en las consecuencias, al poder suponer un mayor riesgo de endocarditis (118). El que hipotéticamente pudiera haber más endocarditis en el grupo de intervención que en el de no intervención no debería tener ninguna influencia alguna en la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos, que es el objetivo principal de estudio, y sí podía tenerla sobre la curación clínica, el pronóstico microbiológico, las estancias, los consumos de antibióticos e incluso en la mortalidad, pero siempre en el sentido de perjuicio para el grupo de intervención, es decir a favor de la hipótesis nula. Por tanto, en el caso de demostrar diferencias en sentido de beneficio en el grupo de intervención, estas deberían ser interpretadas como dificultadas por esta diferencia entre los dos grupos, y los posibles beneficios de la intervención nunca podrían considerarse facilitados por ella. Se consideró este factor como el peor escenario posible para poder de rechazar la hipótesis nula en lo referente a los resultados clínicos y al consumo de antimicrobianos.

Se diagnosticaron bacteriemias en 17 servicios distintos del Hospital y no se encontraron diferencias significativas en la distribución entre ellos.

El número de verdaderos positivos en el ensayo clínico fue del 58.9% y el de contaminaciones del 30.2%, valorándose el 10.9% restante como de significado incierto, sin que tampoco hubiera diferencias entre el grupo de intervención y el de no intervención. Estos porcentajes de distribución son similares a los de los estudios de Diamantis y Pien (15,115).

En relación al foco clínico, la causa más frecuente fue la bacteriemia relacionada con catéteres venosos, que supuso un 32.4% de los casos sin diferencias entre los grupos, la segunda causa fue la infección intraabdominal y la tercera la urinaria. Estos datos tampoco difieren de lo descrito en la literatura sobre bacteriemias nosocomiales (112,113).

Sí que merece una mención especial el hecho de que haya una diferencia significativa en la incidencia de bacteriemias primarias, mayor en el grupo de control y de las endocarditis, mayor en el grupo de intervención, una en dirección inversa de la otra. Esto sólo se puede explicar con el hecho de que los especialistas en Infecciosas solicitaron más pruebas microbiológicas y de imagen de forma estadísticamente significativa. Así en el grupo de intervención en el momento del Gram se solicitaron otras pruebas diagnósticas en el 29.1% de los casos frente al 2.3% en el de los controles, y después de la identificación del germen en el 13.9% y el 6.1% respectivamente. Este mayor esfuerzo diagnóstico objetivado en el grupo de intervención explicaría el que haya menos bacteriemias primarias y más endocarditis en el grupo intervenido. Ya en 2008 Jenkins *et al.* describieron que en su Hospital desde que se había dictado una norma que hacía obligatorio, consultar al Servicio de Infecciosas en todos los casos de sospecha microbiológica de bacteriemia, había aumentado la incidencia de las endocarditis y por las mismas razones que en nuestro estudio (121). También se ha descrito

que al ser una enfermedad que exige un alto grado de sospecha clínica, puede quedar sin diagnosticar en manos de profesionales poco familiarizados (118). Este hecho no esperado en el momento del diseño del estudio influyó como veremos en algunas de las variables de resultado de estudio y fue necesario realizar varios sub-análisis estadísticos específicos para tratar de mitigar este involuntario sesgo, que estaría probablemente relacionado con una mejor práctica clínica, también en los aspectos diagnósticos y no sólo en los terapéuticos (en el grupo de intervención).

En cuanto a la etiología de las bacteriemias, los *Staphylococcus coagulasa* negativa fueron la causa más frecuente, seguidos de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. y *E.coli*. Es una distribución casi idéntica a la descrita en el estudio SCOPE (1) y no difiere mucho de la del estudio ya clásico de Gatell *et al.* realizado también en Barcelona (119). Es relevante recordar que en el SCOPE, los pacientes con un único hemocultivo positivo por estafilococo coagulasa negativa en presencia de signos clínicos compatibles fueron también incluidos (1). El presente estudio difiere de la epidemiología descrita fundamentalmente en la menor incidencia de fungemias por *Candida* con un 1,6% frente al 6.4% del de Gatell y de un 4.6% del SCOPE, pero hay que tener en cuentas que en esos dos estudios, a diferencia del nuestro, se incluyeron los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (1,119). Con respecto al porcentaje de bacteriemias monomicrobianas el SCOPE reportaba un 87%, el estudio de Blot *et al.* (8) un 85%, y en nuestro estudio se observa un 84.5%. El porcentaje del 5.6% de microorganismos multirresistentes fue realmente bajo y muy distinto de otros estudios, sobre todo norteamericanos, que reportan incidencias muy superiores fundamentalmente a expensas de SARM y ERV (1,69). Hubo un caso de *Salmonella enteritidis* en un paciente con SIDA, pero dado que el diagnóstico se produjo 19 días después del ingreso, fue aleatorizado e incluido en el estudio. Lo mismo sucedió con un paciente cirrótico con listeriosis que debutó en el día 49º del ingreso. Ambos patógenos no suelen estar entre los microorganismos habituales en la etiología de las bacteriemias nosocomiales, y lo más probable es que se tratase de portadores previos que sufrieron la bacteriemia durante el ingreso. También hubo un caso de bacteriemia por neumococo que, siendo infrecuente, ha sido descrito como un agente causal de bacteriemia nosocomial sobre todo en pacientes debilitados (122).

Para evaluar la presentación clínica de la bacteriemia, se utilizaron 11 variables clínicas y analíticas entre las cuales estaba el índice de Pitt. No se encontraron diferencias entre los dos grupos comparados, lo cual, junto a la homogeneidad de las características basales de los pacientes, es indicativo de que los grupos aleatorizados eran comparables.

7.2.2 Intervenciones y adherencia

Casi el 90 % de los pacientes del ensayo recibió algún tipo de acción terapéutica en el periodo previo al Gram, de ellas el 11.8% fue realizada por el médico de guardia, el 73.9% por el médico responsable y el 3.1% por el especialista de Infecciosas. En las 24 horas siguientes al Gram, 475 (90.6%) pacientes recibieron algún tipo de intervención (5.3% por el médico de guardia, 51.9% por el médico responsable y 32.3% por el médico de Infecciosas). En las 48 horas siguientes a la identificación del microorganismo se intervino en el 90.8% de los pacientes (1.7% por el médico de guardia, 43.5% por el médico responsable y 44.1% por el médico de Infecciosas). Como puede verse, la participación del médico de Infecciosas en el momento del Gram prácticamente coincide con el porcentaje que corresponde al grupo de intervención. En cambio en el grupo de “no intervención” el número de intervenciones realizadas precozmente por los facultativos de Infecciosas fue 88/346 (25,4%) y el número de intervenciones totales realizadas con independencia del momento, pero en relación con el episodio de bacteriemia que motivó la inclusión del paciente en el estudio fue de 103/346 (30%).

En cuanto al tipo de recomendaciones realizadas en el momento del Gram, llama la atención que en lo que más difieren el grupo de intervención y el de no intervención es en el hecho de iniciar o no los antibióticos. Así, en el primero, el especialista en Infecciosas recomienda no tratar con ningún antibiótico en el 24,2% de las ocasiones, frente al 5.8% en el grupo de no intervención, en cambio en cuanto a empezar un antimicrobiano se ve el efecto contrario. El grupo de intervención sólo comienza un tratamiento en el 23.6% frente al 46.2% en el grupo de no intervención. Estos hechos, que son recíprocos entre sí, están en clara relación con la alta incidencia de hemocultivos contaminados encontrados en el estudio, y demuestran una clara diferencia de práctica clínica entre los dos grupos ante esta situación, que por otra parte es frecuente y cuyas consecuencias son importantes (104,123).

Simultáneamente se ve que en el momento del Gram, en el 21.9 % de los episodios del grupo de intervención se solicitan nuevas pruebas microbiológicas frente al 0.6 % en el grupo de no intervención. Lo mismo sucede con las pruebas de imagen, aunque en menor cuantía con un 5.6 % en el grupo de intervención y un 0.3% en el de no intervención. Estas diferencias son estadísticamente significativas y además la magnitud de la diferencia entre ellas es muy importante, lo cual confirma una conducta clínica distinta entre los grupos, con un mayor esfuerzo por confirmar los diagnósticos en el grupo de intervención que explicaría la menor incidencia de bacteriemias primarias y de forma recíproca, la mayor incidencia de pacientes diagnosticados de endocarditis en este grupo.

En cuanto a la intervención una vez identificado el microorganismo y con el resultado del antibiograma, también se ven diferencias entre los dos grupos. Así en el grupo de intervención se inician nuevos antibióticos en una proporción menor, un 3.1% frente al 17.9% del grupo de no intervención. La opción de seguir con la misma pauta iniciada en el momento del Gram se elige en el 60.1% de las ocasiones en el grupo de intervención frente al 39.3% en el de no intervención. Ambos hechos se tienen que poner en relación con los cambios de prescripción realizados en el momento del Gram justo en la dirección contraria, lo que viene a decir que el resultado de la tinción del Gram tiene una gran importancia para la toma de decisiones en el grupo que recibe la intervención reglada del experto de Infecciosas y ello hace que en el segundo momento del resultado microbiológico ya no precise modificar su pauta. Por el contrario, en el grupo de no intervención, la información del Gram es seguida de un menor número de acciones diagnósticas y terapéuticas, y es cuando se recibe el resultado de la identificación y el antibiograma cuando se producen la mayor parte de las decisiones trascendentes sobre la prescripción de antibióticos en este grupo. Desde el punto de vista de la solicitud de pruebas complementarias adicionales, en el grupo de intervención se siguen solicitando más pruebas microbiológicas y de imagen que en el de no intervención, pero en una cuantía que es aproximadamente la mitad que en el momento del Gram. Por el contrario, en el grupo de no intervención, el número de pruebas que se solicitan después de la identificación, aunque siga siendo menor que la del grupo de intervención, es 2.5 veces mayor que las solicitadas en el momento del Gram. Todos estos hechos puestos en conjunto sólo se pueden explicar por el hecho de que el resultado de la tinción de Gram es una herramienta muy valiosa para toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en manos de los especialistas en Infecciosas y que en cambio, en el grupo de pacientes aleatorizados a no intervención las consecuencias de recibir la información del Gram son escasas y se tiene que esperar a los resultados confirmatorios del cultivo para la toma de decisiones. Este hecho podría generar retrasos en la instauración del tratamiento antibiótico adecuado e incluso repercusiones sobre la morbi-mortalidad (65,124).

Otro de los objetivos del ensayo era medir si había diferencias de tiempo entre la información microbiológica y la toma de decisiones clínicas. Para ello, en la hoja de recogida de datos había varias variables donde se reflejaba la hora exacta de los resultados y de las acciones clínicas. Tanto en los resultados microbiológicos como en las hojas de las recomendaciones terapéuticas (anexo 2) las horas estaban consignadas en la gran mayoría de las ocasiones. En cambio en el grupo de no intervención, en las acciones clínicas (solicitud de pruebas, prescripciones de antibióticos, adherencia a las recomendaciones,...), siempre constaba el día

pero en muchas ocasiones no se consignaron las horas, y en otras, las acciones se reflejaban en el curso clínico de forma sólo aproximada. Por esta razón, el análisis de las diferencias de los tiempos de respuesta que se muestran en las tablas 11a y 12a, se calcularon utilizando días enteros. Llama la atención, que a pesar de esta importante limitación, que el tiempo que transcurre desde el Gram o desde la identificación, hasta el cambio de tratamiento (con independencia de si éste fue o no adecuado), es muy similar en ambos grupos. Sin embargo, los tiempos entre la tinción del Gram o la identificación del microorganismo y la instauración de un tratamiento antimicrobiano adecuado son menores en el grupo de intervención, aunque no alcancen la significación estadística. Esta tendencia iría en el sentido de lo que describieron Moehring *et al.* en que el tiempo entre la microbiología y el comienzo del antibiótico no variaba entre los grupos, pero sí lo hace cuando se trata del tiempo entre el resultado y el tratamiento antibiótico adecuado (125). En otro estudio aleatorizado sobre prescripciones antibióticas realizadas, con independencia de la indicación de éstas, en la que el grupo de intervención es revisado por un especialista en Enfermedades Infecciosas y el de control no, se observa que se acortan los tiempos de respuesta en el grupo intervenido pero que esto no tiene repercusiones clínicas (100). En el estudio cuasi-experimental de Kim *et al.* (99) en el que utilizan un sistema informático de alertas para avisar de las bacteriemias, también se consigue disminuir los tiempos de respuesta con la intervención, pero los efectos sobre las variables clínicas son escasos. Se desconoce si el hecho haber tenido que utilizar días enteros en este estudio y no horas como habíamos planeado podría haber modificado estos resultados.

Con respecto a la adherencia de los médicos responsables de los pacientes a las recomendaciones realizadas en el grupo de intervención, ésta fue del 89.6% en el momento del Gram y del 93% en el momento de la identificación y del antibiograma, ambas son elevadas con respecto a las publicadas en la literatura (62,63,103,126,127). Hay que tener en cuenta que la adherencia se medía de un modo muy exigente desde el punto de vista cronológico pues en aquellos casos en que se siguieron las recomendaciones realizadas, pero lo hicieron fuera del tiempo estipulado, fueron valorados como adherencia parcial o como ausencia de adherencia, dependiendo de la duración del retraso en ejecutar las recomendaciones. El haber conseguido estos porcentajes de adherencia tan elevados con respecto a los publicados a pesar de lo exigentes que eran las definiciones, probablemente se relaciona con el hecho de que la actividad primordial de las Unidades de Enfermedades Infecciosas es realizar consultas intrahospitalarias (128) y que los consultores que realizaron las intervenciones tenían una larga experiencia. En algunos estudios publicados en la literatura, las intervenciones no están realizados por consultores de Infecciosas con experiencia previa, sino por equipos formados

específicamente para la intervención o bien por miembros de los equipos PROA cuyo origen puede ser diverso (106,129).

La causa de adherencia parcial más frecuente fue el desvío superior al 30% en la duración del tratamiento recomendado y en la mayoría de las ocasiones en el sentido de prolongar los tratamientos recomendados más de lo necesario. La segunda causa en frecuencia de adherencia parcial fue seguir sólo la parte terapéutica de la recomendación y no hacer caso de la recomendación de realizar pruebas diagnósticas adicionales para confirmar los diagnósticos. La tercera, fue el retraso en instaurar las medidas recomendadas, pero siempre en menos de 48 horas respecto a la recomendación, puesto que cuando los retrasos excedían este plazo se clasificaban como no adherencia.

Es importante tener en cuenta que en el grupo de no intervención se solicitó consulta en el momento del Gram en dieciséis ocasiones y en éstos la adherencia fue siempre completa. En cambio, después de la identificación, se realizaron 68 consultas (19.7%) y en éstas el 73.5% de las veces la adherencia fue total, en el 20.6% parcial y en el 5.8% de ellas no hubo adherencia.

7.2.3 Adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos

El grado de inadecuación en las pautas iniciadas empíricamente y por tanto antes de aleatorizar fue del 39.3% en el grupo de intervención y del 46.4% en el de no intervención, sin que hubiera diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.126$). Estos resultados no difieren de los reportados previamente en la literatura para indicaciones empíricas (65,71). En el estudio ya clásico de Byl *et al.*, el porcentaje de inadecuación de la pauta empírica fue del 37%, oscilando entre el 22% en las pautas prescritas por el especialista en Infecciosas y el 46% en el resto de los prescriptores (71). Cuando los estudios se focalizan en bacteriemias por microorganismos multirresistentes, el grado de inadecuación aumenta y puede llegar al 63% en la población no seleccionada, y un poco menos (46%) en aquellos casos en que se conoce el antecedente de colonización previa (18). El hecho de que en nuestro estudio la incidencia de MMR sea baja, puede haber influido en que los porcentajes de inadecuación observados, sean más parecidos a los de las poblaciones poco seleccionadas (65,71,130–132). En la evaluación que se realizó en las 24 horas siguientes a la información del resultado del Gram, el porcentaje de inadecuación baja al 5.2% en el grupo de intervención y alcanza el 49% en el de no intervención. Este empeoramiento aparente del 3% entre la pauta empírica y la dirigida por Gram en el grupo de no intervención, no es significativo y no tiene importancia biológica ya que el sistema de clasificación no es suficientemente discriminativo, y debe ser interpretado como una ausencia de mejora a pesar del resultado del Gram. En el siguiente momento

cronológico del estudio, que es el que sucede en las 48 horas siguientes a la identificación, la inadecuación disminuye en ambos grupos y pasa a ser del 1.2% en el grupo de intervención pero sigue siendo muy elevada (45.3%) en el de no intervención. Estos resultados son los habitualmente descritos en la literatura en estudios observacionales sin intervención, o en los cuasi-experimentales antes de realizar la estrategia de mejora del grado de adecuación (60,71,125).

El porcentaje de tratamientos valorados como óptimos después del Gram fue del 59.5% en el grupo de intervención y del 4.7% en el de no intervención, y después de la identificación fue del 72.3% y el 11.6% respectivamente. Estos porcentajes de mejora que se observan en nuestro estudio en el grupo de intervención son coherentes con los de los estudios que, utilizando otras metodologías, han realizado intervenciones de mejora para disminuir el grado de inadecuación de las prescripciones de los antimicrobianos (60,133).

La diferencia entre las categoría óptima y adecuada es muy importante desde el punto de vista de su repercusión en la generación de resistencias, de la toxicidad y de los costes, pero quizás lo sea algo menos, en el pronóstico inmediato de un paciente concreto a corto plazo.

Cuando se repite el análisis con sólo dos categorías incluyendo los óptimos y los adecuados en una única categoría y se compara con los inadecuados, las diferencias entre el grupo de intervención y no intervención siguen siendo de igual magnitud y la significación fue menor de 0.001 tanto en el momento del Gram, como el de la identificación.

Estos hechos ponen de manifiesto que el objetivo principal del estudio, saber si una intervención precoz del médico especialista en Infecciosas era capaz de mejorar el grado de adecuación de la prescripción de los antimicrobianos, se cumple tanto en el primer como en el segundo momento de la intervención.

Teniendo en cuenta que en el grupo de intervención se habían diagnosticado más endocarditis a expensas de disminuir las bacteriemias primarias, se quiso ver si esta asimetría entre los diagnósticos de los grupos podía tener alguna influencia en la adecuación de las prescripciones, para lo cual se hizo un análisis de regresión logística incluyendo la endocarditis. Las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y no intervención se mantuvieron con la misma intensidad y el mismo grado de significación, por lo que se puede afirmar que este hecho no tuvo influencia alguna en el grado de adecuación en cada uno de los grupos. Este hecho confirma la valoración inicial realizada por el equipo investigador al interpretar que la distinta incidencia de cardiopatía valvular no protésica y el mayor riesgo de endocarditis en uno de los grupos no ha tenido influencia en la adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos.

7.2.4 Resultados clínicos y microbiológicos

A pesar de que el objetivo principal del estudio era demostrar la mejoría en la adecuación de las prescripciones antibióticas a través de una intervención precoz del especialista de Infecciosas justo después de conocerse los resultados microbiológicos, también se consideró que tenía interés conocer el grado de repercusión que este hecho tenía sobre las variables clínicas y microbiológicas.

La curación clínica fue del 89.7% en el grupo de intervención y del 64.9% en el de no intervención con una $p < 0.001$.

La erradicación microbiológica se evaluó de dos maneras: durante el tratamiento antibiótico y después de 48 horas de haberlo acabado. Evaluar la erradicación microbiológica no es una medida que esté recomendada para todas las bacteriemias. Según la etiología y en algunas situaciones clínicas, se recomienda comprobar la erradicación microbiológica para complementar la valoración clínica evolutiva. En el grupo de intervención, la erradicación microbiológica fue evaluada en el 58.4% de los episodios y en el de no intervención en el 40.4%. Entre los casos evaluados en cada grupo se demostró erradicación 92.9 % de los pacientes del grupo de intervención frente el 73.4% en el de no intervención, siendo esta diferencia significativa con una $p=0.001$. Por el contrario, la bacteriemia persistente, la recidiva y la sobreinfección confirmada, fueron significativamente mayores en el grupo de no intervención que en el de intervención. Si analizamos de forma conjunta la curación clínica y los resultados microbiológicos, no hay ninguna duda de que los pacientes del grupo de intervención tuvieron una evolución clínica más favorable que aquellos del grupo de no intervención.

Los pacientes incluidos en los dos estudios son pacientes mayores, con alta comorbilidad y que estaban ingresados con frecuencia por complicaciones médicas y quirúrgicas en las que la bacteriemia nosocomial es una complicación más y se comporta como un verdadero indicador de gravedad y de mal pronóstico, que es independiente del propio pronóstico de la bacteriemia por sí misma (134–137). Es por ello que las estancias en los dos grupos son muy prolongadas (37,9 días de media en el grupo de intervención vs. 44 días en el de no intervención) y significativamente distintas de la estancias medias del conjunto de pacientes ingresados en el Hospital, que en la época en que se realizó el estudio oscilaron entre 8.1 días en 2008 y 7.63 días en 2010. Si analizamos las características del grupo de pacientes no aleatorizado con bacteriemias nosocomiales diagnosticadas en festivo, podemos ver que es una población muy parecida en todo a la del ensayo y también tienen una estancia mediana muy prolongada (38.9 días). La bacteriemia nosocomial debe ser interpretada también como

un indicador de riesgo mortalidad, puesto que sucede en pacientes ya complicados y debilitados, y es por ello se asocia con ingresos tan prolongados (138–142). En un estudio observacional realizado en 3 hospitales belgas encuentran una estancia media de 38.8 días (con mediana de 30 días) frente a 14,45 días de media (y 9.24 de mediana) en la cohorte pareada por diagnóstico y severidad pero sin bacteriemia nosocomial (141), cifras que son similares a las de nuestros dos estudios. En otro estudio realizado en pacientes en diálisis con bacteriemia por SARM, la estancias media de los casos nosocomiales fue de 51 días (142). En este contexto, la bacteriemia nosocomial debe ser interpretada como un factor más que puede contribuir al alargamiento de la estancia, pero desde luego no es el único, y en la mayoría de las ocasiones, ni siquiera tiene porque ser el más importante. A pesar de ello, en el estudio se observa una diferencia de estancia media de 6,1 días (37.9 días en el grupo de intervención frente a 44 días en el de no intervención) con una $p=0.062$ que no alcanza la significación estadística.

Este resultado se puede explicar por el hecho de que el tamaño muestral del estudio se calculó para demostrar diferencias en la adecuación de las prescripciones y en ningún caso se tuvo en cuenta la duración de los ingresos para dimensionar el estudio. Una vez terminado, se calculó la potencia real para la variable estancia, se observó que el tamaño del estudio es insuficiente para demostrar diferencias en esta variable. Se realizó una ponderación para un incremento del tamaño muestral del 20% y, con los mismos resultados obtenidos, se hubiera alcanzado la significación estadística con una $p=0.041$, lo cual confirma que el estudio efectivamente no tiene la potencia suficiente para ser discriminativo en esta variable.

Sin embargo el hecho inesperado de que en el grupo de intervención se diagnosticasen más endocarditis que el grupo control a expensas de disminuir las bacteriemias primarias, se pensó que podía tener una influencia importante sobre la duración de las estancias del grupo de intervención, al ser esta entidad una de las infecciones nosocomiales que precisan los tratamientos antibióticos parenterales más prolongados, lo que lógicamente se asocia a ingresos más prolongados. Para valorar la influencia de ese hecho se realizó un sub-análisis mediante un análisis de la varianza en el que se corregía la variable estancia por la variable endocarditis. La estancia mediana pasó a ser de 35 días en el grupo de intervención y de 43.3 días en el de no intervención, con una diferencia de 8,3 días, que sí es significativa ($p=0.017$). En este subanálisis se corrige el sesgo inesperado de que el especialista en Infecciosas no solo actúa mejorando la adecuación de los antimicrobianos como se esperaba, sino que también lo hace mejorando el diagnóstico del foco clínico de las bacteriemias.

En la literatura hay varios estudios en que con distintos enfoques y metodologías, demuestran que la participación del especialista en la atención de distintas enfermedades infecciosas acorta las estancias (133,143,144). En cuanto a la bacteriemia nosocomial, sólo Pogue *et al.* (98) logran objetivar una reducción de las estancias en la fase post-intervención, en un estudio cuasi-experimental retrospectivo sobre la utilidad de unas alertas automatizadas para avisar de los hemocultivos positivos ligado a una intervención ulterior para la mejora de la prescripción de los antimicrobianos.

La mortalidad cruda global del estudio fue del 18.1%, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Esto está en concordancia con otros estudios sobre bacteriemia nosocomial (3,119,145,146) y es sensiblemente inferior a la de los estudios que incluyen pacientes de UCI, que oscilan entre el 21.4 y el 31% (1,3,147). En el estudio de Nagao (3) la mortalidad global fue del 24.5%. En el área de hospitalización convencional fue del 20.5%, mientras que en la UCI alcanzó el 43.2%.

Se realizó un subanálisis de la mortalidad corrigiendo por el diagnóstico de endocarditis y los resultados se mantuvieron sin diferencias significativas entre los dos grupos. El hecho de que no se detecten diferencias de mortalidad cruda a pesar de haber más endocarditis en el grupo de intervención puede deberse a: 1) la mortalidad bruta global de la endocarditis nosocomial apenas difiere de la de la bacteriemia nosocomial y ésta puede variar mucho dependiendo del microorganismo, del foco o del tipo de paciente (1,12,61,148–150); 2) las posibles endocarditis no diagnosticadas en el grupo de no intervención serían probablemente secundarias a bacteriemias por catéter por estafilococos coagulasa negativa y los tratamientos prolongados con glucopéptidos por otras causas han sido frecuentes en el estudio. Es posible que tratamientos de dos, tres o incluso más semanas con vancomicina en el grupo control, hayan podido resultar curativos y, al no conocer el diagnóstico real no se haya prolongado el tratamiento a las 4-6 semanas normalmente recomendadas; 3) es posible que el exceso de bacteriemias persistentes que se observa en el grupo de no intervención, se corresponda con estos pacientes y que ante la presencia de resultados microbiológicos positivos, sus médicos responsables hayan alargado los tratamientos sin conocer el diagnóstico responsable de tal persistencia.

En el análisis de la mortalidad relacionada, se hizo que tres evaluadores independientes y “ciegos” analizaran cada fallecimiento por separado. De los 146 fallecidos que hay entre los dos estudios, los 3 evaluadores coincidieron al clasificar la muerte como relacionada vs. no relacionada en el 80.5% casos. En el 19,5% que hubo discrepancias, se optó por utilizar el

escenario más imparcial para los resultados del grupo de intervención del ensayo, que fue considerar todos esos casos dudosos como muertes no relacionadas, estrategia que se repitió en el segundo estudio. A pesar de ello, la mortalidad relacionada fue significativamente menor en grupo de intervención (5.1%) que en el de no intervención (13.9%). Por otra parte, la mortalidad bruta es un 1% menor en el grupo de intervención que en el de no intervención, lo que no alcanza la significación estadística, pero dicha diferencia es cinco veces mayor que el 0.2% de diferencia que hay entre los dos grupos no intervenidos, el de laborables y el de festivos que son bastante homogéneos en el resto de sus características.

Además, en el análisis de la mortalidad relacionada, se realizó un análisis de regresión logística introduciendo el resto de factores riesgo de mortalidad, incluyendo incluso aquellos que podían ser covariables como el shock y la sepsis severa. El resultado fue que pertenecer al grupo de intervención seguía teniendo un efecto protector 3,33 veces mayor que pertenecer al grupo de no intervención, y que la corrección por todas estas variables no anulaba el efecto protector observado de forma directa en el análisis por intención de tratamiento.

Esta reducción de la mortalidad relacionada con la infección como consecuencia de la intervención de profesionales expertos en Enfermedades Infecciosas había sido reportada en estudios observacionales y de intervención cuasi-experimentales como el ya citado de Pogue (98,145,146,151,152).

7.2.5 Consumos de antimicrobianos

En primer lugar se comparó la duración de los tratamientos en días (LOT) y se observó que en el grupo de intervención la LOT total y la LOT dirigida fueron 4.1 días y 3.2 días menores y que ambas diferencias eran significativas con “p” de 0.013 y 0.025 respectivamente. Este mismo cálculo se realizó para el grupo de episodios con hemocultivos contaminados y las diferencias fueron de 6.4 días de media (6.5 vs 12.9 días) en la LOT total y de 5.6 días de media (3.6 vs. 9.2 días) en la LOT dirigida, siempre con duraciones menores en el grupo de intervención. Este hecho ya pone de manifiesto la mayor capacidad de los especialistas en Infecciosas para interpretar adecuadamente las contaminaciones de los hemocultivos y ser coherentes suspendiendo los tratamientos innecesarios, que es lo que demuestra una diferencia significativa 5.6 días la media del tratamiento antimicrobiano en este grupo de pacientes. Este hecho había sido descrito en un estudio cuasi-experimental que medía el impacto de un PROA en relación a la mejora de la identificación de los estafilococos coagulasa negativa (105).

Pogue *et al.* (98) publicaron un estudio cuasi-experimental retrospectivo en pacientes con bacteriemia por gramnegativos que incluía tanto pacientes que la habían adquirido en la comunidad como los de adquisición nosocomial. El estudio medía el efecto de la implementación de un equipo PROA en 3 hospitales. En el periodo post-intervención observaron una reducción de la duración de los tratamientos. En otros estudios cuasi-experimentales cuyo objetivo fue mejorar la prescripción de los antimicrobianos en general y no los de una infección en concreto a través de los PROA, también se ha observado que la intervención suele conseguir disminuir la duración de los tratamientos antimicrobianos, igual que en nuestro estudio aleatorizado (153).

Cuando se corrigieron las LOT por 1000 estancias, se mantuvo la significación estadística en la LOT total pero desapareció en la LOT dirigida, aunque la diferencias de medianas a favor del grupo de intervención siguió siendo muy llamativa. Estos datos fueron directamente obtenidos de la hoja de recogida de datos (anexo 1) y no tienen contaminación posible por la interferencia de otros antibióticos de los grupos J01 y J02 que el paciente pudiera estar recibiendo por otras causas. Para analizar si la menor duración del tratamiento (LOT) encontrada en el grupo de intervención podía estar relacionada con la menor duración de las estancias en el mismo grupo, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman que fue de 0.310, lo cual hace pensar que la influencia de una variable sobre la otra, si es que la hubo, fue de escasa consideración, y apoya que la disminución de la duración de los tratamientos (LOT) es independiente de la reducción de las estancias.

En segundo lugar se analizaron los consumos en DOT debido a la importancia que tenía conocer el impacto de la utilización de más de un fármaco antimicrobiano de forma simultánea en cada uno de los dos grupos. Estos datos, al igual que las DDD, se refieren a antimicrobianos dispensados, y ya no se obtuvieron de la hoja de recogida de datos (anexo 1), sino de la Base de Datos de Consumos de Farmacia del Hospital. Cada uno de los episodios de bacteriemia fue identificado mediante tres variables: el número de historia, la fecha del ingreso y la fecha del Gram. De este modo se pudieron discriminar los pacientes que tuvieron más de una bacteriemia en un mismo ingreso de aquellos con más de una bacteriemia en distintos ingresos. Sin embargo, esta estrategia de búsqueda no permite excluir que alguno de los antibióticos detectados haya sido prescrito para diagnósticos distintos y simultáneos al de la bacteriemia nosocomial.

En el análisis por DOT se objetiva de nuevo menos DOT en el grupo de intervención con respecto al grupo de no intervención, lo que refuerza la información que aporta la LOT en el

sentido de que las pautas fueron más cortas en el grupo de intervención. Los ratios DOT/LOT total en el grupo de intervención y en el de no intervención fueron de 2.8 y 2.7 y las ratios DOT/LOT dirigidas fueron de 1.98 y 2.03 respectivamente, lo que sugiere que la combinación de antimicrobianos fue frecuente en ambos grupos sin diferencias entre ellos (83). Estos datos en conjunto sugieren que la diferencia fundamental entre los dos grupos fue sólo la duración del tratamiento y no se detectan diferencias en cuanto al número de antimicrobianos utilizados simultáneamente en cada grupo. El hecho de que las ratios DOT/LOT sean tan elevadas hace pensar en la utilización frecuente de pautas combinadas, pero puede estar algo sobreestimado porque los datos se obtuvieron a partir de la Base de Datos de Consumos de Farmacia.

Los tratamientos más cortos en el grupo de intervención pueden significar que los especialistas en Infecciosas han evitado las duraciones prolongadas innecesarias, por tener más presentes los perjuicios asociados. Otra explicación podría ser, que la relativamente reciente evidencia de que las duraciones de los tratamientos “clásicos” de muchas infecciones son excesivas, sea más conocida entre los especialistas en Infecciosas que entre otros profesionales (154–157)

La limitación citada de que los datos provengan de la Base de Datos de Consumos de Farmacia también se tenía para el análisis del consumo en DDD, por lo que se decidió fragmentar la duración del ingreso en periodos más pequeños, para analizar con mayor detalle los periodos en los que con mayor probabilidad se habían utilizado los antimicrobianos para la bacteriemia. Así se midió el periodo Pre-Gram, que abarca desde el día del ingreso hasta el día en que se positiviza el hemocultivo y en el que, en relación a la bacteriemia, sólo estarían incluidos los días de tratamiento empírico iniciados antes de tener resultados microbiológicos. El periodo Gram 1-7, que va desde el primer día tras el Gram hasta el séptimo día y el periodo Gram 1-14 que se define igual pero hasta el decimocuarto día y que serían los dos periodos en que tiene que estar la parte más importante de los consumos en relación con las bacteriemias. Finalmente el periodo Gram-Alta, desde el día siguiente al Gram hasta el día del alta incluido, que trata de medir el impacto de la bacteriemia respecto al total del ingreso. El día del Gram se consideró como el posible día del cambio de antibióticos y en el que probablemente coincidía la prescripción antigua con la nueva y se despreció sólo a los efectos de medir los periodos de tiempo Gram 1-7 y Gram 1-14.

Cuando se analizó la diferencia de consumos en DDD/100e, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, pero se halló una tendencia que sugiere que el grupo de intervención utilizó más DDD en los periodos entre el Gram 1-7 y Gram 1-14, aunque no

alcanza la significación estadística. Este hecho, teniendo en cuenta los resultados de la LOT y los DOT, sugiere que el grupo de intervención utilizó dosis más altas durante los 7 a 14 días siguientes a la positividad del hemocultivo.

Es posible que la utilización de DDD/100e no sea el mejor método para objetivar diferencias en un ensayo de estas características sobre bacteriemia nosocomial. Es muy importante tener en cuenta que además de las limitaciones propias de las DDD, en el caso de la bacteriemia hay que añadir que probablemente es la entidad en que las DDD reflejan peor las dosis utilizadas comparadas con otras enfermedades. Así, en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, la DDD la cloxacilina establecida en las últimas guías de la *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (97) es de 2 gramos y la dosis recomendadas en las guías oscilan entre 6 y 12 g / día, es decir entre tres y seis veces más. Lo mismo sucede con ampicilina cuya DDD es 2 gramos y el uso habitual en una bacteriemia por enterococos puede oscilar entre 12 y 20 g /día (97) (entre 6 y 10 veces mayor) o con la colistina cuya DDD según las WHO es de 3 MU (97), cuando las dosis que hoy en día se utilizan son de 9 a 12 MU /día. Por el contrario, en otros fármacos y sobre todo los de más amplio espectro, las DDD establecidas por la WHO y las recomendadas para el tratamiento la bacteriemia son más parecidas. Así la DDD del imipenem es de 2 gramos y la dosis para uso habitual oscila entre 2 y 4 g /día. En el caso de meropenem las cifras son parecidas. Este hecho ha tenido una relevancia importante en nuestro estudio ya que se observa que en el grupo de intervención hay una tendencia no significativa a usar más fármacos de menor espectro, que tienen una mayor discrepancia entre la DDD establecida y la dosis recomendada para esta indicación. Hay que tener en cuenta que la *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* es consciente de esta limitación, pero piensa que las DDD son un instrumento para hacer comparaciones y medir tendencias, generalmente en poblaciones más grandes que las del presente estudio, más que para hacer mediciones exactas en términos absolutos, y por esta razón procura no modificar el valor de las DDD de cada fármaco con la intención de facilitar la investigación y poder seguir haciendo mediciones de los consumo a lo largo de los años (97). Este hecho ha supuesto una limitación en el presente estudio.

El gasto económico (en euros) es el producto de multiplicar gramos de fármaco dispensado por día, multiplicado por el periodo de tiempo (en días) y por el precio de un gramo de fármaco en esa fecha y divididos por 100 estancias. Cuando se hacen comparaciones de los distintos periodos por gasto económico, se puede observar que la tendencia a consumir más antibióticos que se intuía en con las DDD/100e en el grupo de intervención en los periodos Gram 1-7 y Gram 1-14 se hace significativa con “p” de 0.019 y 0.04 respectivamente. En gráfico

2a se puede ver que este hecho no puede ser explicado por el uso de fármacos de mayor coste, y que a pesar de las importantes limitaciones que tiene este indicador, la única explicación posible para esta diferencia es que en el grupo de intervención se hayan administrado dosis más altas de antibióticos de bajo espectro y es por ello por lo que en DDD/100e, que por definición modulan este efecto, no se alcance la significación estadística. Hay que tener en cuenta que esta diferencia se observa en los periodos Gram 1-7 y Gram 1-14 desaparece cuando se mira en el periodo Gram-Alta, muy probablemente por el efecto de los tratamientos más cortos en el grupo de intervención, objetivado mediante la LOT y los DOT. El hecho de que se hayan utilizado dosis más altas en el grupo de intervención estaría en concordancia con las recomendaciones más recientes sobre el tratamiento de las bacteriemias (6).

Por último hay que tener en cuenta que cuando las estancias disminuyen como sucede en nuestro estudio, tanto las DDD corregidas por estancias como las DOT corregidas por estancias aumentan (81). Sin embargo, estos incrementos no reflejan un verdadero aumento el consumo de los antimicrobianos (numerador) sino que responden a la disminución del denominador.

Estos 3 factores, juntos o por separado, pueden ayudar a explicar el que en nuestro estudio no hayamos objetivado diferencias en los consumos de los antimicrobianos expresados en DDD corregidas por estancias (DDD/100e):

1. discrepancias entre las DDD establecidas y las recomendadas en bacteriemia para algunos fármacos,
2. el impacto del acortamiento de las duraciones objetivado en las LOT y en los DOT,
3. el impacto de otros antimicrobianos dispensados simultáneamente con indicaciones distintas de la bacteriemia.

El impacto del tercer factor se podría haber mitigado con otro diseño del estudio, pero los factores primero y segundo no hubieran sido subsanables y demuestran las limitaciones las DDD/100e como sistema de medida para comparar los consumos de los antimicrobianos en un estudio como éste.

7.3 Estudio observacional prospectivo

El efecto “fin de semana” se describe como un aumento de morbilidad o de mortalidad en pacientes ingresados durante los fines de semana comparados con los laborables, que se ha relacionado con la reducción de las plantillas y la distinta forma de organización de los hospitales durante los días festivos (158–165). Es un tema controvertido, sobre el que existen también numerosos estudios negativos que no han encontrado tales diferencias (166–170). Parece lógico pensar que el que exista o no tal efecto depende de la enfermedad concreta de que se trate y de la estructura organizativa que exista para atender a ese tipo de pacientes durante los días festivos. Los dos únicos estudios que analizan enfermedades infecciosas, uno sobre meningitis y el otro sobre bacteriemia, no han encontrado diferencias pronósticas dependientes de esta circunstancia (169,170)

El estudio observacional se planteó aprovechando la población del grupo de no intervención del ensayo. Se quiso analizar si había diferencias en el manejo terapéutico de las bacteriemias durante los fines de semana. El que gran parte de los médicos de guardia de las áreas de hospitalización convencional sean médicos en formación, y el que no exista la posibilidad de consultar a Infecciosas durante los festivos al no tener guardia propia, nos hizo plantear la hipótesis de que hubiera un mayor grado de inadecuación en las prescripciones de los antimicrobianos durante los días festivos.

En nuestro conocimiento, es la primera vez que un estudio analiza la adecuación de los antimicrobianos entre los laborables y los festivos.

7.3.1 Homogeneidad de los grupos

Se utilizaron los mismos criterios que en el estudio aleatorizado. Sólo la incidencia de cirrosis tuvo una diferencia en el límite de la significación (4.7% en el grupo de los laborables vs. 8.6% en el de los festivos) con una $p=0.05$. Al igual que se hizo en el ensayo clínico con las valvulopatías, se consideró que esta diferencia era de muy pequeña magnitud y, sobre todo, que no tenía que alterar la adecuación de los tratamientos entre los grupos, que era el objetivo principal también en el segundo estudio.

Tampoco se detectaron diferencias en la distribución por Servicios, ni en categorización de los hemocultivos. Los focos clínicos identificados fueron similares a los del ensayo con 35.4% de bacteriemias de catéter (32.4 % en el ensayo), seguidas de las primarias con un 10% (9.9% en

el ensayo), de foco digestivo 9.8% (11.7% en el ensayo) y urinario con 7.3% (7.9% en el ensayo). No se encontraron sin diferencias entre laborables y festivos.

En estos dos grupos no hubo diferencias en la incidencia de bacteriemias primarias ni de endocarditis, a diferencia de lo sucedido en el ensayo clínico. Tampoco hubo diferencia en el número de pruebas diagnósticas realizadas. Estos hechos apoyan también la explicación de que el mayor número de endocarditis en el grupo de intervención del ensayo fue por el mayor esfuerzo diagnóstico en ese grupo.

En cuanto a la etiología tampoco hubo diferencias con los resultados del ensayo clínico. Los estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* son los gérmenes que se identificaron con mayor frecuencia, seguidos de *Enterococcus* y *Pseudomonas*. Hubo otro caso de listeriosis entre los pacientes del grupo de festivos.

Por último, tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos en las variables referidas a la presentación clínica.

Todo ello, en conjunto permite afirmar que los dos grupos, a pesar de no estar aleatorizados, son suficientemente homogéneos para que sus resultados puedan ser comparados.

7.3.2 Intervenciones y adherencia

El porcentaje de pacientes que recibieron recomendaciones de los expertos en Infecciosas, en este caso sólo en respuesta a las consultas realizadas, es inferior al del ensayo.

El porcentaje de intervenciones en el momento del Gram y en el momento de la identificación no mostró diferencias significativas entre los dos grupos: 36.1% para momento del Gram y 44.2% para el momento de la identificación, y son similares a la rama de no intervención del ensayo clínico. Estas cifras están muy lejanas de más del 90% que había en el grupo de intervención del ensayo.

La adherencia (completa y parcial) fue también muy alta en ambos grupos con respecto a otros estudios (62,103,126,127). Del 100% en el grupo de laborables y del 93% en el de festivos en el momento del Gram y del 90.9% y 84.6% respectivamente, en el momento de la identificación, sin diferencias significativas entre ellos.

7.3.3 Adecuación de las prescripciones de los antimicrobianos

En cuanto a las prescripciones antibióticas empíricas realizadas antes del Gram, en el grupo de laborables hay un 46.4% de tratamientos inadecuados y en el de festivos un 47%. En el

momento posterior al Gram los porcentajes de inadecuación son de 49 y 46% respectivamente sin diferencias estadísticas en ninguno de los dos momentos.

Sin embargo, en las prescripciones antibióticas realizadas en las 48 horas siguientes a la identificación, el porcentaje de inadecuación en el grupo de laborables es del 39.5% y en el de festivos es del 49,6%. Esta diferencia de porcentaje del 10.1%, con mayor inadecuación en los festivos, confirma la hipótesis del segundo estudio. Sin embargo, la significación de este hallazgo exige un análisis detallado. En primer lugar porque la inclusión en el estudio se realizó en función de la positivización del Gram, momento en el que no se encontraron diferencias entre laborables y festivos. Si bien hay que tener en cuenta que el porcentaje de intervenciones en los dos grupos, laborables y festivos, es bajo y, por tanto, detectar diferencias hubiera sido difícil simplemente por razones de tamaño muestral. Por otra parte, el tiempo que transcurre en nuestro Hospital entre el informe del Gram y el resultado del antibiograma con o sin identificación del microorganismo es más próximo a las 24 horas que a las 48 horas. Por tanto, este exceso de inadecuación del 10.1% no puede atribuirse por completo a la situación del Hospital durante los festivos, pues parte de los resultados debieron entregarse en días laborables con la plantilla completa trabajando y con la posibilidad de realizar las consultas deseadas. El número de consultas a Infecciosas realizadas para bacteriemias detectadas en festivo fue de 39 (10.7%) y en laborables 68 (19.7%). Esta diferencia no alcanza la significación estadística, pero podría mostrar una tendencia a un menor número de consultas a Infecciosas en los pacientes cuyas bacteriemias debutaron en los días festivos. Es importante señalar que la magnitud de la diferencia de adecuación entre los dos grupos no intervenidos del estudio observacional es mucho menor que las diferencias encontradas en el ensayo clínico.

7.3.4 Resultados clínicos y microbiológicos

Cuando se analizan las variables clínicas y microbiológicas de resultado (curación, erradicación microbiológica, estancia media, reingresos, mortalidad cruda y mortalidad atribuible) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de laborables y el de festivos. Parece que la poca diferencia en la adecuación, o bien las posibles acciones correctoras posteriores no detectadas por este estudio, hacen que no se observe ninguna repercusión en las variables de resultado del estudio observacional.

7.3.5 Consumo de antimicrobianos

Se midieron LOT, LOT/1000e, DOT, DOT/1000e y DDD/100e y no se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros.

En el análisis de DDD/100e por fármacos no se ve la tendencia a prescribir fármacos de distinto espectro.

En el análisis de DDD/100e por periodos, en los periodos Gram 1-7 y Gram 1-14 tampoco se observó diferencia que sugiriese un uso diferente de las dosis empleadas, a diferencia de lo que observado en el ensayo clínico.

Por todo ello, teniendo en cuenta los resultados clínicos, microbiológicos y consumos de antimicrobianos, no se encuentran diferencias biológicas entre los dos grupos observados. El grupo de festivos no muestra diferencias significativas en las variables de resultado respecto del grupo de los laborables.

Este hecho tiene una especial relevancia si se hace una lectura en conjunto de los dos estudios, porque el grupo de los festivos se comporta como un segundo grupo control para el grupo de intervención del ensayo. Es decir el grupo aleatorizado a no intervención y el grupo de festivos no muestran diferencias entre ellos y tienen una composición y unos resultados clínicos similares y que son completamente distintos de los del grupo intervenido, lo cual refuerza aún más que los resultados observados en el primer estudio son sólo consecuencia de la intervención.

Esta diferencia en la adecuación en el uso de antibióticos entre laborables y festivos en ausencia de repercusiones clínicas debe ser interpretada como un resultado preliminar, y para conocer sus causas verdaderas sería necesario plantear estudios adicionales. El hecho de que no se observen diferencias en el momento del Gram puede deberse a las escasas decisiones clínicas que los facultativos no especialistas en Infecciosas realizan con ese resultado, y es posible que se trate de un error tipo II.

La diferencia del 10.1% en la adecuación detectada después de la identificación es difícil de interpretar e incluso de atribuir a los festivos en sí mismos, pues la inclusión de los pacientes en el estudio se hacía en el momento del Gram y la identificación en ocasiones pudo ser comunicada en día laborable. Las interpretaciones pueden ser varias: puede ser que una diferencia de porcentaje en la adecuación de dicha magnitud no tenga repercusión clínica, puede que sea un signo verdadero de inadecuación y que la magnitud del mismo esté corregida con posterioridad durante los días laborables y que sea esto lo que explique la ausencia de repercusiones clínicas. Los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a otros centros porque dependen de la estructura organizativa que tenga cada institución para

dar la respuesta más eficiente a los pacientes con infecciones nosocomiales durante los días festivos.

Se trata del primer estudio observacional prospectivo que mide la adecuación en la prescripción de los antimicrobianos entre laborables y festivos, detectando un exceso de inadecuación en los festivos, sin repercusiones clínicas. Estos resultados precisan ser confirmados por nuevos estudios.

7.4. Limitaciones de los estudios

Los estudios están realizados en la población con bacteriemia nosocomial hospitalizada en áreas convencionales excluyendo a los pacientes cuyas bacteriemias debutaron en las Unidades de Críticos, en Hematología y en Pediatría, por lo que sus conclusiones puede que sólo sean extrapolables a la áreas de hospitalización convencional de los hospitales.

Los estudios de este tipo siempre presentan la dificultad de estandarizar la consideración de “adecuado” o “no adecuado” al tratamiento pautado, dada la gran variabilidad de situaciones posibles, y las zonas de incertidumbre que pueden presentarse en algunas situaciones clínicas. Para afrontar esta dificultad se ha realizado un esfuerzo en establecer como referente las pautas publicadas y la experiencia de investigaciones previas que han empleado este concepto, así como buscar el consenso de los evaluadores en las pautas dudosas.

Lo mismo sucede con la mortalidad atribuible o asociada, y aquí se ha optado por incluir como evaluables aquellas muertes en que los 3 investigadores independientes y ciegos coincidieron en su diagnóstico de muerte atribuible o relacionada y considerar el resto como no relacionadas, es decir, buscar el escenario más imparcial para rebatir la hipótesis nula.

Un problema que se añade a este estudio es que se han realizado numerosas consultas formales a los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas sobre pacientes incluidos en el estudio. En estos casos, cuando el paciente pertenecía al grupo de “no intervención”, y particularmente si la consulta se realizó precozmente, estos pacientes recibieron una recomendación probablemente idéntica a la que hubieran recibido en el grupo de intervención. A ello hay que añadir que es bien conocido que el número de consultas no formales que se realizan a los especialistas en Infecciosas en los hospitales son muy elevadas (57) y de ellas no queda constancia, y por tanto, su efecto es imposible de medir. Ambos hechos, y el que se hayan encontrado diferencias en las variables de resultado en el análisis por intención de tratamiento, hace pensar que las diferencias entre los grupos son aún mayores que las observadas.

Las discrepancias entre las DDD establecidas por la WHO y las realmente recomendadas en las guías clínicas para el tratamiento de las bacteriemias y que el grado de éstas divergencias sea distinto entre unos fármacos y otros, ha supuesto una limitación para la cuantificación de los consumos en DDD/100e en este estudio.

Otra limitación es que en todo momento hemos medido fármacos dispensados y no los administrados y en ocasiones puede haber ciertas diferencias.

La mayoría de los estudios de intervención para mejorar el uso de antimicrobianos suele encontrar que el grupo de intervención de los especialistas en Infecciosas tiene un menor

gasto directo en antibióticos por ingreso. En este estudio no ha sido así, y ello puede estar explicado por las altas dosis prescritas por los especialistas de Enfermedades Infecciosas y las no tan altas en el grupo de control. Hasta la fecha nadie había medido el impacto económico de una intervención en un estudio sobre bacteriemia nosocomial. Otra explicación posible es que la mayoría de los estudios previos en otras infecciones se hicieron en la época en que los antibióticos de mayor espectro, que son utilizados con mayor frecuencia por los no especialistas en Infecciosas, no estaban todavía en la fase de genéricos. En el presente estudio apenas quedaban antibióticos que conservasen aún sus patentes.

Este hecho puede explicar que en este estudio no se encuentre un menor gasto económico directo en antibióticos y que todo el beneficio económico de la intervención resida en la mejor evolución clínica de los pacientes, la menor mortalidad ajustada, y el importante acortamiento de los tratamientos y las estancias, gastos que no fueron cuantificados en términos económicos.

8. Conclusiones

Ensayo clínico: Se rechaza la H_0 y se acepta la H_1 .

1.1 La intervención inmediata del especialista en Infecciosas tras el resultado del Gram y tras la identificación del microorganismo es capaz de mejorar la adecuación en el uso de los antimicrobianos en un más del 20% respecto al grupo de no intervención.

1.2 Este hecho ha producido los siguientes efectos clínicos y asistenciales:

- Mejora la curación clínica
- Mejora la erradicación microbiológica, la bacteriemia persistente y la sobreinfección confirmada
- Disminuye las estancias hospitalarias corregidas
- Disminuye la mortalidad atribuible a la infección
- Disminuye el consumo de antibióticos medidos en LOT y en DOT, de forma independiente a la reducción de las estancias
- No disminuye los reingresos hospitalarios
- No modifica el consumo de antibióticos medidos en DDD/100e, probablemente por el impacto de las altas dosis empleadas para esta indicación

Estudio observacional: Se rechaza la H_0 y se acepta la H_1 .

2.1 Los pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial que debuta durante el fin de semana tienen una inadecuación del 10.1% mayor en el uso de antimicrobianos en el momento de la identificación (y no en el del Gram), comparados con los que su bacteriemia debuta en días laborables.

2.2 Este hecho no permite observar diferencias en las variables de resultado clínico y asistencial, y no hay diferencias significativas en:

- Porcentaje de curación clínica
- Porcentaje de erradicación microbiológica, bacteriemia persistente o sobreinfección confirmada
- Duración de las estancias hospitalarias
- Porcentaje de reingresos hospitalarios
- Mortalidad atribuible a la infección
- Consumo de antibióticos medidos en LOT, en DOT y en DDD/100e.

9. Bibliografia

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309–17.
2. Laupland KB, Zygun DA, Doig CJ, Bagshaw SM, Svenson LW, Fick GH. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Med*. 2005 Feb;31(2):213–9.
3. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2013;19(9):852–8.
4. Ammerlaan HSM, Harbarth S, Buiting a. GM, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: Antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):798–805.
5. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2013;19(6):501–9.
6. Timsit J, Soubirou J, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis*. 2014;14:489–500.
7. Filbin MR, Arias SA, Camargo CA, Barche A, Pallin DJ. Sepsis visits and antibiotic utilization in U.S. emergency departments*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):528–35.
8. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijck D, Lizy C, Decruyenaere J, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1634–41.
9. Valles J, Leon C, AlvarezLerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):387–95.
10. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1600–6.
11. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1994 May

25;271(20):1598–601.

12. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY, Baures T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):306–11.
13. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Eurosurveillance.* 2013;18(24):1–8.
14. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One.* 2015 Jan;10(5):e0127534.
15. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med.* Elsevier Inc.; 2010;123(9):819–28.
16. Søggaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schönheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52(1):61–9.
17. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014 Oct;93(17):298–309.
18. Frakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, Van Hattem JM, Van Hees BC, Kluytmans J a JW, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3092–9.
19. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolation: results of a double case-control study. *Infection.* Germany; 2013 Feb;41(1):61–7.
20. Chalfine A, Kitzis MD, Bezie Y, Benali A, Perniceni L, NGuyen JC, et al. Ten-year decrease of acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia at a single institution : the result of a multifaceted program combining cross-transmission prevention and antimicrobial stewardship. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):18.
21. So A, Furlong M, Heddini A. Globalisation and antibiotic resistance. *BMJ.* 2010

Jan;341:c5116.

22. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011;378(9788):369–71.
23. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014. World Heal Organ. 2014;
24. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. EARSS Annual Report [Internet]. 2013 [cited 2015 Sep 4]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>
25. Arnaud I, Maugat S, V J, P A, for the National Early Warning I and S of H-AIN (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*. 2015. p. 5;20(36):pii=30014.
26. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. United States; 2012 May;33(5):500–6.
27. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report May 2014. Recommendations for future collaboration between the US and EU [Internet]. 2015. [cited 2015 Sep 23]. p. 1–86. Available from: http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-progress_report_2014.pdf
28. Kullar R, Goff DA, Schulz LT, Fox BC, Rose WE. The “epic” challenge of optimizing antimicrobial stewardship: the role of electronic medical records and technology. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):1005–13.
29. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbokie M, Gire SK, Colubri A, et al. Clinical Illness and Outcomes in Patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2092–100.
30. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection*. 2014 Apr;42(2):309–16.
31. Aldeyab M a., Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-

- spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):171–9.
32. Yong MK, Busing KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1062–9.
 33. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. England; 2015 Mar;21(3):242–7.
 34. Zou YM, Ma Y, Liu JH, Shi J, Fan T, Shan YY, et al. Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009-2013). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):795–803.
 35. Del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Fernández F, et al. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Feb;34(2):247–51.
 36. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Sep;24(9):699–706.
 37. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the “low-hanging fruit” worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):587–92.
 38. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Nov;52(5):842–8.
 39. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr 2;66(6):1223–30.
 40. O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015 Jan;8:217–30.
 41. McLaughlin M, Malczynski M, Qi C, Barajas G, Radetski J, Zembower T, et al. Virulence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* according to linezolid resistance and clinical outbreak status. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):3923–7.

42. Santayana EM, Grim SA, Janda WM, Layden JE, Lee TA, Clark NM. Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus* infections with reduced susceptibilities to linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;74(1):39–42.
43. Judge T, Pogue JM, Marchaim D, Ho K, Kamatam S, Parveen S, et al. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci with reduced susceptibility to daptomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Dec;33(12):1250–4.
44. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA. Daptomycin nonsusceptible enterococci: an emerging challenge for clinicians. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):228–34.
45. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):785–96.
46. Theuretzbacher U, Paul M. Revival of old antibiotics: structuring the re-development process to optimize usage. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier; 2015 Jun 25;21(10):878–80.
47. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun 17;
48. Bumpass JB, McDaneld PM, DePestel DD, Lamp KC, Chung TJ, McKinnon PS, et al. Outcomes and metrics for antimicrobial stewardship: survey of physicians and pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59 Suppl 3(suppl_3):S108–11.
49. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12.
50. Idsa. Bad Bugs, No drugs As Antibiotic Discovery Stagnates ...A public Health Crisis Brews. *IDSA*. 2004;(July):1–35.
51. Center of Diseases Control. Antibiotic resistance threats in the United States 2013. Executive Summary [Internet]. 2013 [cited 2015 Sep 13]. p. 1–114. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=11>
52. National Action Plan for Combating antibiotic-resistant bacteria [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 13]. p. 1–63. Available from: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf

53. Chopra S, Torres-Ortiz M, Hokama L, Madrid P, Tanga M, Mortelmans K, et al. Repurposing FDA-approved drugs to combat drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Dec;65(12):2598–601.
54. Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):2883–5.
55. IMI - Innovative Medicines Initiative [Internet]. [cited 2015 Sep 13]. Available from: <http://www.imi.europa.eu/>
56. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1079–81.
57. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier; 2014 Oct 10;20(10):963–72.
58. Arena F, Scolletta S, Marchetti L, Galano A, Maglioni E, Giani T, et al. Impact of a clinical microbiology-intensive care consulting program in a cardiothoracic intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2015 Jun 3;
59. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul;118(1):146–55.
60. Yokota PKO, Marra AR, Martino MD V., Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock – A Quality Improvement Study. *PLoS One*. 2014;9(11):e104475.
61. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect*. 2014;68(3):242–51.
62. Fariñas M-C, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martínez-Garde J-J, Fariñas-Alvarez C, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan;12:292.
63. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):478–86.

64. Yokota PKO, Marra AR, Martino MD V, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One*. 2014 Jan;9(11):e104475.
65. Yang C-J, Chung Y-C, Chen T-C, Chang H-L, Tsai Y-M, Huang M-S, et al. The impact of inappropriate antibiotics on bacteremia patients in a community hospital in Taiwan: an emphasis on the impact of referral information for cases from a hospital affiliated nursing home. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan;13:500.
66. Lee C-C, Lee C-H, Chuang M-C, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on outcome of bacteremic adults visiting the ED. *Am J Emerg Med*. 2012 Oct;30(8):1447–56.
67. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Feb 28;25(3):181–5.
68. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med*. 2002 Dec;30(11):2462–7.
69. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):1–10.
70. Ciccolini M, Spoorenberg V, Geerlings SE, Prins JM, Grundmann H. Using an index-based approach to assess the population-level appropriateness of empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan;70(1):286–93.
71. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1999 Jul;29(1):60–6; discussion 67–8.
72. Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Apr;32(4):367–74.
73. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159–77.
74. Coulter S, Merollini K, Roberts J a., Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness

- analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. Netherlands: Elsevier B.V.; 2015 Aug;46(2):140–9.
75. Allegranzi B, Conway L, Larson E, Pittet D. Status of the implementation of the World Health Organization multimodal hand hygiene strategy in United States of America health care facilities. *Am J Infect Control*. 2014 Mar;42(3):224–30.
 76. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2015 Sep 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805438>
 77. Huntington CR, Strayer M, Huynh T, Green JM. A Multidisciplinary Approach to Improving SCIP Compliance. *Am Surg*. 2015 Jul;81(7):687–92.
 78. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Jan;12(1):22.
 79. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin G a., Lee T a. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: A probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):816–25.
 80. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):664–70.
 81. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):195–214.
 82. Grau S, Fondevilla E, Mojal S, Palomar M, Vallès J, Gudiol F. Antibiotic consumption at 46 VINCat hospitals from 2007 to 2009, stratified by hospital size and clinical services. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30 Suppl 3:43–51.
 83. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec 1;53(11):1100–10.
 84. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(5):500–6.
 85. Evans SR, Rubin D, Follmann D, Pennello G, Huskins WC, Powers JH, et al. Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR). *Clin Infect Dis*. 2015;(JUNE):civ495.

86. Molina J, Cisneros JM. Editorial Commentary : A Chance to Change the Paradigm of Outcome Assessment of Antimicrobial Stewardship Programs: Figure 1. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 1;61(5):807–8.
87. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111–30.
88. Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005. 1-1571 p.
89. Mensa J, Gatell J, JE GS, Letang E, Lopez Suñe E. Guía Terapéutica Antimicrobiana 2009 (19ª edición). 2009. 1-753 p.
90. Mandell G, Bennet J, Dolin R. Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition. 2005. 1-3662 p.
91. David N, E G. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009 (39th edition) [Internet]. 2009. [cited 2015 Oct 11]. Available from: <http://www.amazon.com/Sanford-Antimicrobial-Electronic-Installer-Animicrobial/dp/1930808550>
92. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):606–8.
93. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
94. 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 Feb;39(2):165–228.
95. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Oct;19(10):948–54.
96. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004 Jan 6;140(1):26–32.

97. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 . Oslo, 2014 . [Internet]. [cited 2015 Aug 30]. Available from: http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf
98. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. United States; 2014 Feb;35(2):132–8.
99. Kim J, Joo E-J, Ha YE, Park SY, Kang C-I, Chung DR, et al. Impact of a computerized alert system for bacteremia notification on the appropriate antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;32(7):937–45.
100. Lesprit P, de Pontfarcy a., Esposito-Farese M, Ferrand H, Mainardi JL, Lafaurie M, et al. Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: A multicenter randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier; 2014;21(2):180.e1–180.e7.
101. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jan 15;63(3):568–74.
102. Classen DC, Burke JP, Wenzel RP. Infectious diseases consultation: impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):468–70.
103. Cisneros JM, Pachón-díaz JPJ. La interconsulta de enfermedades infecciosas es una actividad clave para los servicios y unidades de enfermedades infecciosas y para el hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):671–5.
104. Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D. Nosocomial Bacteremia: Clinical Significance of a Single Blood Culture Positive for Coagulase-Negative *Staphylococci* • . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Aug;26(8):697–702.
105. Nagel JL, Huang AM, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Lassiter J, et al. Impact of antimicrobial stewardship intervention on coagulase-negative *Staphylococcus* blood cultures in conjunction with rapid diagnostic testing. *J Clin Microbiol*. United States; 2014 Aug;52(8):2849–54.
106. Wong JR, Bauer KA, Mangino JE, Goff DA. Antimicrobial stewardship pharmacist interventions for coagulase-negative staphylococci positive blood cultures using rapid polymerase chain reaction. *Ann Pharmacother*. United States; 2012 Nov;46(11):1484–90.

107. Thylefors J, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to Coagulase-Negative Staphylococci : Fiction or Reality ? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;19(8):581–9.
108. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line—a. *Am J Infect Control.* 2015 Aug 19;
109. Dawson S. Blood culture contamination rates. *J Hosp Infect. The Healthcare Infection Society;* 2015;91(2):109–10.
110. Ramirez P, Gordón M, Cortes C, Villarreal E, Perez-Belles C, Robles C, et al. Blood culture contamination rate in an intensive care setting: Effectiveness of an education-based intervention. *Am J Infect Control. Elsevier Inc;* 2015;43(8):844–7.
111. Park WB, Myung SJ, Oh M -d., Lee J, Kim N-J, Kim E-C, et al. Educational intervention as an effective step for reducing blood culture contamination: a prospective cohort study. *J Hosp Infect.* 2015;91(2):111–6.
112. Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D, Miller D, Dubowsky C, Reilly L, et al. Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(10):1042–7.
113. Kitaura T, Chikumi H, Fujiwara H, Okada K, Hayabuchi T. Positive Predictive Value of True Bacteremia according to the Number of Positive Culture Sets in Adult Patients. 2014;159–65.
114. Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, Esquivel Ojeda JN, Gené Giralte A, Luaces Cubells C. [Predictive factors of contamination in a blood culture with bacterial growth in an Emergency Department]. *An Pediatr (Barc).* 2015 Jun;82(6):426–32.
115. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour E, Andremont A, et al. [Evaluation of initial antibiotic therapy for bacteremia and role of an antibiotic management team for antibiotic stewardship]. *Med Mal Infect. France;* 2010 Nov;40(11):637–43.
116. Lesprit P, Merabet L, Fernandez J, Legrand P, Brun-Buisson C. Improving antibiotic use in the hospital: Focusing on positive blood cultures is an effective option. *Presse Med.* 2011 Jun;40(6):e297–303.
117. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *Ann Pharmacother.* 2014 Jan;48(1):33–40.

118. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. [Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Aug;30(7):394–406.
119. Gatell JM, Trilla a, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno a, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis*. 1988;10(1):203–10.
120. Maki DG. Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. *Am J Med*. 1981;70(3):719–32.
121. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):1000–8.
122. Geriatr A. Pneurnococcal Bacterernia. 1987;747–54.
123. Self WH, Talbot TR, Paul BR, Collins SP, Ward MJ. Cost analysis of strategies to reduce blood culture contamination in the emergency department: sterile collection kits and phlebotomy teams. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Aug;35(8):1021–8.
124. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Nov;42(11):2409–17.
125. Moehring RW, Sloane R, Chen LF, Smathers EC, Schmader KE, Fowler VG, et al. Delays in appropriate antibiotic therapy for gram-negative bloodstream infections: a multicenter, community hospital study. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013 Jan 3;8(10):e76225.
126. Sellier E, Pavese P, Gennai S, Stahl J-P, Labarère J, François P. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jan;65(1):156–62.
127. Lo E, Rezai K, Evans AT, Madariaga MG, Phillips M, Brobbey W, et al. Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1;38(9):1212–8.
128. Sipahi OR, Tasbakan M, Pullukcu H, Arda B, Yamazhan T, Mizrakci S, et al. Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them. *Int J Infect Dis*. 2007;11(6):518–23.

129. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother.* England; 2009 Apr;63(4):816–25.
130. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC. Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol.* 2012 Jun;50(6):2066–8.
131. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, Hakkaart-van Roijen L, Goessens W, Verbrugh HA, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):428–35.
132. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jan 8;51(3):864–7.
133. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008 May;36(4):283–90.
134. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care.* 2011 Jan;15(1):R62.
135. Hamada Y, Magarifuchi H, Oho M, Kusaba K, Nagasawa Z, Fukuoka M, et al. Clinical features of enterococcal bacteremia due to ampicillin-susceptible and ampicillin-resistant enterococci: An eight-year retrospective comparison study. *J Infect Chemother.* 2015 Jul;21(7):527–30.
136. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr.* 2015 May;174(5):675–86.
137. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics.* 2014 Feb;133(2):e322–9.
138. Noskin G a, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995;20(2):296–301.
139. Vilella A, Prat A, Trilla A, María J. Prolongación de la estancia atribuible a la bacteriemia nosocomial : utilidad del Protocolo de Adecuación Hospitalaria. 1999;608–10.

140. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1995;21(6):1417–23.
141. Pirson M, Leclercq P, Jackson T, Leclercq M, Garrino M, Sion C. Financial consequences of hospital-acquired bacteraemia in three Belgian hospitals in 2003 and 2004. *J Hosp Infect*. 2008;68(1):9–16.
142. Greiner W, Rasch A, Köhler D, Salzberger B, Fätkenheuer G, Leidig M. Clinical outcome and costs of nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in haemodialysis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(3):264–8.
143. Yinnon AM. Whither infectious diseases consultations? Analysis of 14,005 consultations from a 5-year period. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1661–7.
144. Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S. Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 15;33(12):1981–9.
145. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):631–7.
146. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):263–7.
147. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky B a., Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: Epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;41(1-2):15–22.
148. Moehring RW, Sloane R, Chen LF, Smathers EC, Schmader KE, Fowler VG, et al. Delays in Appropriate Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections: A Multicenter, Community Hospital Study. *PLoS One*. 2013;8(10):1–10.
149. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo xxi: Cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):394–406.
150. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(4):337–42.
151. Robinson JO, Pozzi - Langhi S, Phillips M, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar

3;31(9):2421–8.

152. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kimoto T, Ito Y, Iinuma Y, et al. Improved clinical outcome of patients with *Candida* bloodstream infections through direct consultation by infectious diseases physicians in a Japanese university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Sep;27(9):964–8.
153. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35(9):1092–9.
154. Schroeder AR, Ralston SL. Intravenous antibiotic durations for common bacterial infections in children: when is enough enough? *J Hosp Med*. 2014 Sep;9(9):604–9.
155. Park SH, Milstone AM, Diener-West M, Nussenblatt V, Cosgrove SE, Tamma PD. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mar;69(3):779–85.
156. Daneman N, Shore K, Pinto R, Fowler R. Antibiotic treatment duration for bloodstream infections in critically ill patients: a national survey of Canadian infectious diseases and critical care specialists. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec;38(6):480–5.
157. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011 Aug 8;171(15):1322–31.
158. Aylin P, Alexandrescu R, Jen MH, Mayer EK, Bottle A. Day of week of procedure and 30 day mortality for elective surgery: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ*. 2013 Jan;346:f2424.
159. Smith S, Allan A, Greenlaw N, Finlay S, Isles C. Emergency medical admissions, deaths at weekends and the public holiday effect. Cohort study. *Emerg Med J*. 2014 Jan;31(1):30–4.
160. Mohammed MA, Sidhu KS, Rudge G, Stevens AJ. Weekend admission to hospital has a higher risk of death in the elective setting than in the emergency setting: a retrospective database study of national health service hospitals in England. *BMC Health Serv Res*. 2012 Jan;12:87.
161. Freemantle N, Richardson M, Wood J, Ray D, Khosla S, Shahian D, et al. Weekend hospitalization and additional risk of death: an analysis of inpatient data. *J R Soc Med*. 2012 Mar;105(2):74–84.

162. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Marco J, Plaza S, Rosado C, et al. The impact of weekends on outcome for acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):46–50.
163. Aujesky D, Jiménez D, Mor MK, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):962–8.
164. Peberdy MA. Survival From In-Hospital Cardiac Arrest During Nights and Weekends. *JAMA*. 2008 Feb 20;299(7):785.
165. Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao Y-H, Wilson AC, Moreyra AE. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1099–109.
166. Romero Sevilla R, Portilla Cuenca JC, López Espuela F, Redondo Peñas I, Bragado Trigo I, Yerga Lorenzana B, et al. A stroke care management system prevents outcome differences related to time of stroke unit admission. *Neurologia*. 2015 Sep 15;
167. McCrory MC, Gower EW, Simpson SL, Nakagawa TA, Mou SS, Morris PE. Off-hours admission to pediatric intensive care and mortality. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1345–53.
168. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H. Weekend versus weekday hospital admission and outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Heart Vessels*. 2014 May;29(3):328–35.
169. Goldacre MJ, Maisonneuve JJ. Mortality from meningococcal disease by day of the week: English national linked database study. *J Public Health (Oxf)*. 2013 Sep;35(3):413–21.
170. Laupland KB, Kibsey PC, Galbraith JC. Community-onset bloodstream infection during the “after hours” is not associated with an increased risk for death. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012 Jan;23(4):170–2.

10. Tablas y gráficos

Tabla 1. Distribución de pacientes en los 2 estudios

10.1 Tablas del ensayo clínico:

Tabla 1a. Distribución de pacientes aleatorizados del ensayo clínico

Tabla 2a. Características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico

Tabla 3a. Distribución de los episodios de bacteriemia nosocomial por Servicios

Tabla 4a. Evaluación clínica de los hemocultivos

Tabla 5a. Focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales

Tabla 6a. Microorganismos aislados en el ensayo clínico por grupos

Tabla 7a. Microorganismos aislados en el ensayo clínico

Tabla 8a. Presentación clínica de la bacteriemia

Tabla 9a. Médico que realiza el inicio o cambio de la pauta antibiótica

Tabla 10a. Recomendaciones realizadas tras el Gram y tras la identificación microbiológica

Tabla 11a. Tabla 11a. Tiempo (en días) en los distintos periodos del ensayo clínico

Tabla 12a. Tabla 12a. Tiempo (en días) en los distintos periodos en las bacteriemias verdaderas del ensayo clínico

Tabla 13a. Adherencia a las recomendaciones realizadas

Tabla 14a. Valoración de la adecuación del uso antimicrobianos

Tabla 15a. Resultados clínicos y microbiológicos

Tabla 16a. Duración del tratamiento en días (*Length of therapy: LOT*)

Tabla 17a. Duración del tratamiento en días (*Length of therapy: LOT*) en los episodios de hemocultivos contaminados

Tabla 19a. Consumos de antibióticos en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD/100e) del ensayo clínico

Tabla 20a. Gasto en euros corregido por estancias del ensayo clínico

10.2 Tablas del estudio observacional:

Tabla 1b. Estudio observacional prospectivo

Tabla 2b. Características de los pacientes del estudio observacional prospectivo

Tabla 3b. Distribución de los episodios de bacteriemia nosocomial por Servicios

Tabla 4b. Evaluación clínica de los hemocultivos

Tabla 5b. Focos clínicos de las bacteriemias nosocomiales

Tabla 6b. Microorganismos aislados en el estudio observacional prospectivo por grupos

Tabla 7b. Microorganismos aislados en el estudio observacional prospectivo

Tabla 8b. Presentación clínica de la bacteriemia

Tabla 9b. Médico que realiza el inicio o cambio de la pauta antibiótica

Tabla 10b. Recomendaciones realizadas tras el Gram y tras la identificación microbiológica

Tabla 11b. Tiempo (en días) desde resultados microbiológicos a las intervenciones del estudio observacional

Tabla 12b. Adherencia a las recomendaciones realizadas

Tabla 13b. Valoración de la adecuación del uso de los antimicrobianos

Tabla 14b. Resultados clínicos y microbiológicos

Tabla 15b. Duración del tratamiento en días (*Length of therapy: LOT*)

Tabla 16b. Duración del tratamiento en días (*Length of therapy: LOT*) en los episodios de hemocultivos contaminados

Tabla 17b. Consumos de antibióticos en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD / 100e) del estudio observacional

Tabla 18b. Gasto en euros corregido por estancias del estudio observacional

10.3 Gráficos del ensayo clínico:

Diagrama 1. Diagrama de flujos para la inclusión de pacientes

Gráfico 1a. Consumo de Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD/100e) del ensayo clínico

Gráfico 2a. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD /100e) por fármacos del ensayo clínico

Gráfico 3a. Gasto en euros de los antibióticos por ingreso del ensayo clínico

10.4 Gráficos del estudio observacional prospectivo

Gráfico 1b. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD / 100e) del estudio observacional

Gráfico 2b. Consumo en Dosis Diarias Definidas por 100 estancias (DDD /100e) por fármacos del estudio observacional

Gráfico 3b. Gasto en euros de antibióticos por ingreso del estudio observacional

11. Anexos

11.1 Anexo número 1. Hoja de recogida de datos de bacteriemias/fungemias

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE BACTERIEMIAS/FUNGEMIAS _ FIS_ETS08

Nº EPISODIO: _____

I. DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE

Nº HISTORIA: _____

FECHA NACIMIENTO: __/__/____ SEXO: varón mujer FECHA INGRESO: __/__/____

SERVICIO : _____ SALA2: _____ CAMA2: _____ (cuando se extraen los HC)

II. DATOS MICROBIOLÓGICOS

Resultado hemocultivos (codificación microorganismo según EPINE 2007; ver Tabla 1)

1. Extracción 1 OS HC positivos

a. Fecha: __/__/__

b. Fecha informe Gram: __/__/__ Hora: __:__

c. Fecha informe identificación y antibiograma: __/__/__ Hora: __:__

Microorganismo 1.1: _____ *

Microorganismo 1.2: _____ *

Microorganismo 1.3: _____ *

Microorganismo 1.4: _____ *

Nº hemocultivos positivos/ extraídos: __/____

2. Extracción 2 OS HC positivos

a. Fecha: __/__/__

b. Fecha informe Gram: __/__/__ Hora: __:__

c. Fecha informe identificación y antibiograma: __/__/__ Hora: __:__

Microorganismo 2.1: _____ *

Microorganismo2.2: _____ *

Microorganismo 2.3: _____ *

Microorganismo2.4: _____ *

*Antibiogramas, en tablas al final, especificando CÓDIGO microorganismo: 2.1...

Nº hemocultivos positivos/ extraídos: __/___

III. EVALUACIÓN DEL EPISODIO

Hemocultivo/s:

- verdadero positivo ___
- contaminación ___ (en caso de contaminación, pasar directamente a VI.TRATAMIENTO AB)
- de significado clínico desconocido ___

Lugar de adquisición:

1. Nosocomial ___ En Hospital de Sant Pau ___ En otro hospital ___

Si adquisición en otro hospital, fecha de ingreso en dicho centro: __/__/___; fecha de alta en dicho centro: __/__/___

2. Asociada a la atención sanitaria :

2.1. En los 30 días previos al comienzo de la infección

- Tratamiento intravenoso - en domicilio
- Quimioterapia - en hospital de día
- Curas de heridas o cuidado de enfermería especializado

2.2. Hemodiálisis ambulatoria en los 30 días previos al comienzo de la infección

2.3. Hospitalizado en un hospital de agudos durante 2 días o más en los 12 meses previos al episodio: ___

Nº días ingresado últimos 12 meses: ___ Fecha última alta: __/__/___

2.4. Está en una residencia o centro socio-sanitario o centro sanitario de enfermos crónicos (≥30 días)

3. Adquirida en la comunidad ___
4. No queda claro el lugar de adquisición ___

IV. ENFERMEDADES DE BASE Y FACTORES DE RIESGO

Enfermedades o condiciones subyacentes (rodear con un círculo lo que proceda)

1. Ninguna

2. Médicas

- Diabetes Mellitus: sí / no / no se sabe
- Insuficiencia Renal Crónica: sí / no / ¿?
- Cirrosis hepática: sí / no / ¿?
- Enfermedad pulmonar crónica: sí / no / ¿?
- Cardiopatía: sí / no / ¿?; VALVULAR ISQUÉMICA otra _____
- Insuficiencia cardiaca: sí / no / ¿?
- Enfermedad digestiva crónica: sí / no / no se sabe; ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
otra: _____
- Alteración neurológica crónica: sí / no / ¿?
- Trasplante de órgano sólido: sí / no / ¿?; Órgano: riñón /corazón /hígado /páncreas /pulmón
/otro: _____; fecha trasplante: __/__/____(al menos año)
- TPH: sí / no / no se sabe; Tipo: autólogo alogénico ; ? ; Fecha trasplante: __/__/____ (al
menos año)
- Neoplasia hematológica: sí / no / ¿?
- Tumor sólido: sí / no / no se sabe; especificar órgano: _____
- Tratamiento inmunosupresor crónico (recibido en los últimos 30 días): sí / no / no se sabe
- VIH: sí / no / no se sabe; criterios de SIDA: sí / no / no se sabe
- Esplenectomía: sí / no / no se sabe
- Uso de drogas por vía parenteral (últimos 30 días): sí / no / no se sabe
- Hemodiálisis o hemofiltración (últimos 30 días): sí / no / no se sabe
- Quimioterapia (últimos 30 días): Sí / No / No se sabe
- Neutropenia (<1000 neutrófilos): Sí / No / No se sabe * < 500 neutrófilos: Sí / No / ?
- Otra: _____

3. Quirúrgicas:

Prótesis:

3.1. Vascular

3.2. Valvula cardiaca

- 3.3. Marcapasos
- 3.4. Desfibrilador
- 3.5. Osteoarticular
- 3.6. Biliar
- 3.7. Otras _____

Clasificación de Mc Cabe de la enfermedad de base

- 1. No fatal _____
- 2. Últimamente fatal _____
- 3. Rápidamente fatal _____

Índice de Charlson: _____ * Señalar la puntuación que corresponda, EN CADA CASILLA y la puntuación total.

b) Componentes de la edad.

Se añade un punto por cada década la partir de los 50 años :

- 50-59 años: 1 punto;
- 60-69: 2 puntos;
- 70-79: 3 puntos;
- 80-89: 4 puntos.
- PUNTUACIÓN TOTAL

a) Componente por enfermedades asociadas. *

1 punto:

- Infarto miocárdico
- Insuficiencia cardiaca
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad vascular cerebral
- Demencia
- Enfermedad pulmonar crónica

- Enfermedad del tejido conectivo
- Úlcera péptica
- Hepatopatía leve
- Diabetes Mellitus

2 puntos:

- Hemiplejía
- Diabetes con afectación orgánica
- Insuficiencia renal, moderada o grave.
- Cáncer, leucemia, linfoma.

3 puntos:

- Hepatopatía moderada-severa (ascitis y cirrosis)

6 puntos:

- Cáncer con metástasis.
- SIDA

Colonización/ infección previa conocida por microorganismos multirresistentes: Sí / NO / No se sabe

- MRSA • *K. pneumoniae* productora de BLEE
- *E. coli* productor de BLEE • *Pseudomonas* R 3 AB
- Otro:; especificar _____

Antibióticos previos al episodio (30 días previos): Sí / NO / No se sabe

Antibiótico	Vía	Fecha inicio	Fecha final	Duración aprox.*
-------------	-----	--------------	-------------	------------------

*Si no se sabe la duración exacta, tratar de especificar: < 1 semana; 1-2 semanas; 2-4 semanas

V. DATOS CLÍNICOS

Foco de infección (definidos con criterios EPINE, salvo que se especifique otra cosa)

- Sin foco evidente (bacteriemia primaria)

- Infección de las vías urinarias
- Neumonía
- Infección de piel y partes blandas (se incluye absceso mamario y mastitis)
- Catéter vascular: ; especificar catéter infectado: CVP CVC otro: _____ no se sabe
- Gastroenteritis
- Infección intraabdominal (incluye vesícula biliar, vías biliares, hígado, bazo, páncreas, peritoneo, espacio subfrénico o subdiafragmático) . Especificar: BILIAR sí /no /desconocido; PBE sí /no /desconocido:
OTRO: _____
- Infección ósea y de articulaciones (osteomielitis, artritis y discitis)
- Flebitis o arteritis
- Endocarditis
- Meningitis o ventriculitis
- Infección intracraneal (absceso cerebral, subdural o epidural, y encefalitis)
- Absceso espinal (epidural o subdural medular, sin meningitis)
- Infección de las vías respiratorias bajas (excluida la neumonía; se incluye: absceso pulmonar y empiema sin neumonía)
- Infección del aparato genital
- Infección de la boca
- Infección faríngea
- Infección ocular
- Infección del oído (otitis y mastoiditis)
- Otro : _____

ADEMÁS de lo anterior, indicar: Es infección quirúrgica: sí / no / no se sabe; en caso afirmativo:

- Infección de la incisión quirúrgica (superficial o profunda)
- Infección quirúrgica de órgano o de espacio

Evaluación foco de infección

- CONFIRMADO (mismo microorganismo aislado en otro sitio)

- PROBABLE ☒ (datos clínicos de infección en otro sitio, sin datos microbiológicos)

Clínica

Fecha de inicio de la sintomatología: ___/___/___ o bien: desconocido☒

- Si desconocido, tiempo aproximado: < 1 semana; 1-2 semanas; 2-4 semanas; > 1 mes

Índice de Pitt (día de los primeros HC positivos): ____

Puntuación según escala de Pitt Puntos *

Fiebre

≤ 35°C	2
36°C	1
36.1–38.9°C	0
39°C	1
≥40°C	2

Hipotensión

- (a) Caída aguda de la tensión sistólica >30 mm Hg y la diastólica >20 mm Hg, o
- (b) Necesidad de tratamiento vasopresores intravenoso, o
- (c) Presión sistólica <90 mm Hg 2

Ventilación mecánica 2

Parada cardiaca 4

Estado mental:

Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Comatoso	4

TOTAL PUNTUACIÓN

* Señalar la puntuación que corresponda, EN CADA CASILLA y la puntuación total.

Repercusión clínica (antes de instaurar tratamiento AB eficaz y primeras 24 h de tratamiento)

- Fiebre > 39º ?
- Hipotermia < 35º ?
- Leucocitosis > 12.000 ?
- Leucopenia < 4.000 ?
- Insuficiencia renal aguda ?
- Coagulopatía ?
- Sepsis ?
- Sepsis grave ?
- Shock séptico ?
- Síndrome de disfunción multiorgánica ?

Afectación a distancia (metástasis): sí / no / no se sabe (puede haber más de una)

- Piel y partes blandas
- Hueso y articulaciones
- Pulmón
- Prótesis; especificar código prótesis (de lista previa): ____
- Endocarditis
- Intraabdominal . Especificar: HÍGADO /BAZO; OTRA_____
- Sistema nervioso central
- Otra ; especificar: _____

VI. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Alergia a antibióticos (AB): sí / no / no se sabe; especificar AB: _____ (código EPINE; tabla 2)

Tratamiento AB empírico pautado:

¿Se pautó tratamiento AB empírico? Sí / No / No se sabe

Fecha pauta: __/__/__ Hora: __:__

¿Dónde se pautó?: SERVICIO: _____ SALA: _____

¿Quién lo pautó?: Médico de guardia / médico responsable del paciente / médico de UMI / no se sabe / otro:

En caso de que lo haya pautado UMI, especificar vía: interconsulta reglada ☐ consulta telefónica ☐ otra: ☐

Nº	Fecha inicio	Antibiótico	Vía	Dosis (mg/día)	Intervalo entre dosis (horas)	Fecha fin
1	__/__/__				__/__/__	
2	__/__/__				__/__/__	
3	__/__/__				__/__/__	
4	__/__/__					

Si el paciente NO recibió AB empírico, ¿se considera esto adecuado?: sí / no / no se sabe

Si se pauta AB empírico: valoración del tratamiento AB empírico :

- no se considera necesario el uso de AB ☐ (valoración final: inadecuado)
- antimicrobiano/s utilizado/s: óptimo/ adecuado/ inadecuado/ no se sabe
- dosis: adecuada/ inadecuada / no se sabe
- intervalo: adecuado/ inadecuado / no se sabe
- vía de administración: adecuada/ inadecuada / no se sabe

VALORACIÓN FINAL: óptimo / adecuado (o correcto) / inadecuado / no se sabe

VI.A) TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Tratamiento AB tras información de la tinción Gram:

¿Se realizó alguna MODIFICACIÓN respecto a la pauta empírica? Sí / No / No se sabe

Fecha modificación: __/__/__ Hora: __:__

¿Dónde se realizó la modificación?: SERVICIO: _____ SALA: _____

¿Quién hizo la modificación?: Médico de guardia / médico responsable del paciente / médico de UMI / no se sabe / otro: _____

En caso de que lo haya pautado UMI, especificar vía: interconsulta reglada consulta telefónica otra:

ESPECIFICAR CAMBIO REALIZADO:

- Suspender todo el tratamiento antibiótico
- Inicio de tratamiento AB (si no se había pautado empíricamente)
- Cambio de uno o más de los AB pautados
- Otro: _____

Si el paciente continúa sin recibir tratamiento AB o se suspende el tratamiento AB empírico pautado ¿se considera esto adecuado?: sí / no / no se sabe

Si el paciente recibe tratamiento AB tras el resultado del Gram, evaluación de la pauta:

- no se considera necesario el uso de AB (valoración final: inadecuado)
- antimicrobiano/s utilizado/s: óptimo/ adecuado/ inadecuado/ no se sabe
- dosis: adecuada/ inadecuada / no se sabe
- intervalo: adecuado/ inadecuado / no se sabe
- vía de administración: adecuada/ inadecuada / no se sabe

VALORACIÓN FINAL: óptimo / adecuado (o correcto) / inadecuado / no se sabe

2) Tratamiento AB tras información del microorganismo y antibiograma:

¿Se realizó alguna MODIFICACIÓN respecto a la pauta previa? Sí / No / No se sabe

Fecha modificación: __/__/__ Hora: __:__

¿Dónde se realizó la modificación?: SERVICIO: _____ SALA: _____

¿Quién hizo la modificación?: Médico de guardia / médico responsable del paciente / médico de UMI / no se sabe / otro: _____

En caso de que lo haya pautado UMI, especificar vía: interconsulta reglada consulta telefónica otra:

ESPECIFICAR CAMBIO REALIZADO:

- Suspender todo el tratamiento antibiótico
- Inicio de tratamiento AB (si no se había pautado empíricamente)
- Cambio de uno o más de los AB pautados
- Otro: _____

Si el paciente continúa sin recibir tratamiento AB o se suspende el tratamiento AB pautado previamente ¿se considera esto adecuado?: sí / no / no se sabe

Si el paciente recibe tratamiento AB tras el resultado del antibiograma, evaluación de la pauta

- no se considera necesario el uso de AB (valoración final: inadecuado)
- antimicrobiano/s utilizado/s: óptimo/ adecuado/ inadecuado/ no se sabe
- dosis: adecuada/ inadecuada / no se sabe
- intervalo: adecuado/ inadecuado / no se sabe
- vía de administración: adecuada/ inadecuada / no se sabe
- duración TOTAL: adecuada/ inadecuada / no se sabe

VALORACIÓN FINAL: óptimo / adecuado (o correcto) / inadecuado / no se sabe

11.2 Anexo número 2. Hoja de intervención.

PROGRAMA DE INTERVENCIÓN ALEATORIZADA PARA OPTIMIZAR EL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES DE UN HOSPITAL TERCIARIO.

El presente estudio ha sido proyectado por la Unitat de Malalties Infeccioses (UMI), está financiado por el FIS (Nº expediente PI07/90288) y tiene una duración de 2 años.

Su objetivo es valorar el impacto de una intervención para optimizar el uso de los antibióticos en las bacteriemias nosocomiales. Los pacientes con bacteriemias nosocomiales se asignarán de forma aleatoria a un grupo de intervención o uno de control.

Los asignados al grupo de intervención recibirán la visita de uno de los miembros de la plantilla de la UMI que realizará una recomendación por escrito sobre el posible tratamiento antibiótico a seguir. Los pacientes que se asignen al grupo control seguirán las atenciones propias de la práctica clínica habitual.

La filosofía del proyecto se basa en la libertad de prescripción, derivada de la responsabilidad del clínico con su paciente y en el espíritu de colaboración entre los profesionales de distintas especialidades. Por tanto las pautas que sugieran los investigadores de la UMI podrán ser seguidas o no, según el buen criterio de los médicos responsables. Por otra parte, la elaboración de tales recomendaciones no implica la delegación de las funciones asistenciales del paciente en el investigador de la UMI. El régimen de interconsultas a la UMI no se modifica durante el estudio y queda a la discrecionalidad de los médicos responsables.

El/La pacientecon NH..... y que está ingresado en la Sala.....Cama..... ha sido incluido en el grupo de intervención del presente estudio.

Resultado microbiológico que motiva la inclusión:

RECOMENDACIÓN en relación a la pauta antibiótica

Fecha _____ Hora _____ Médico _____ Extensión _____

1.Recomiendo INICIAR:

1.- _____ Dosis _____ / _____ horas; VO ó EV;

Duración _____ Observaciones _____

2.- _____ Dosis _____ / _____ horas; VO ó EV;

Duración _____ Observaciones _____

3.- _____ Dosis _____ / _____ horas; VO ó EV;

Duración _____ Observaciones _____

2. Recomendando SUSPENDER

1 _____

2 _____

3 _____

3. Recomendando:

3.1 Seguir misma pauta sin cambios

3.2 Seguir mismo fármaco y modificar dosis _____

3.3 Seguir mismo fármaco y dosis y cambiar vía de administración _____

3.4 Realizar las siguientes pruebas complementarias
adicionales _____

4. Observaciones:

NOTA: Para cualquier duda sobre la recomendación le agradeceríamos que se ponga en contacto con el médico arriba indicado y en la extensión señalada.

Si desea tener más información sobre las características del estudio le agradeceremos que se ponga en contacto con el **Dr. López-Contreras** en la extensión 32707.

¡MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!

11.3 Anexo número 3. Criterios para valorar la adecuación del tratamiento antimicrobiano

(Adaptados a partir de: Bouza E *et al.* Clin Infect Dis 2004; 39: 1161-9, y Byl B *et al.* Clin Infect Dis 1999; 29: 60-6)

A. Con respecto a los ANTIMICROBIANOS utilizados:

1. Se estandarizarán los tratamientos antibióticos de las bacteriemias producidas por los microorganismos aislados más frecuentemente, en las situaciones clínicas más habituales, clasificándolos en óptimo, adecuado e incorrecto. Las pautas se basaron en:

- Los protocolos clínicos vigentes en el Hospital de San Pau, y normativas de la Comisión de Infecciones
- En los casos en los que no existían protocolos en nuestro centro, se utilizaron las recomendaciones realizadas por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- En los pocos casos posibles en que, a juicio del equipo investigador, no exista información en las guías citadas, se establecerán previamente los posibles tratamientos óptimos, adecuados e incorrectos. Se utilizaron como referencias la última edición de "*Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*" y la "Guía de Terapéutica Antimicrobiana de Mensa". Si hubiera discrepancias entre ellos se resolvieron por consenso de tres especialistas en Enfermedades Infecciosas, que no hubieran participado en la asistencia de los pacientes.

2. La clasificación del fármaco en óptimo, adecuado e incorrecto se realizará del siguiente modo:

a) Tratamiento óptimo:

- Cobertura "in vitro"
- Mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Una vez identificado el microorganismo: espectro antimicrobiano más estrecho, si es posible de acuerdo con el antibiograma y el foco, si este se ha identificado
- Menor toxicidad
- Menor coste
- Se establecerá un tratamiento óptimo estándar y otros para los casos de alergia, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

b) Tratamiento adecuado:

- Cobertura "in vitro"

- No tiene las mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- No tiene el mejor perfil de seguridad o
- No tiene el mejor perfil de coste
- c) Tratamiento inadecuado:
 - No cobertura “in vitro”
 - Problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que sugieran la no conveniencia de su utilización
 - Antecedente de alergias al mismo principio activo o a otros que puedan tener reacciones cruzadas.

4. La asignación de los pacientes a cada uno de las tres categorías de la clasificación será realizada por el médico responsable de la recogida de los datos, comparando el tratamiento recibido con el indicado en la guía. En los casos en que no exista información en las guías citadas se realizará una valoración por tres expertos en Enfermedades Infecciosas ajenos al proyecto, que no conocían nunca si el caso pertenece al grupo de intervención o al grupo control.

B. Con respecto a las DOSIS, se utilizarán los criterios universales aceptados para la utilización del citado antimicrobiano y situación concreta, obtenido del *Mandell, Douglas and Bennet Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition* (o la última edición disponible, en su caso)

C. Con respecto al INTERVALO: se considerará adecuado de acuerdo con las características farmacocinéticas o los niveles séricos. La dosis y el intervalo de administración serán evaluados desde el Servicio de Farmacia, sin tener conocimiento del grupo al que pertenece el caso evaluado (grupo de intervención o no).

D. Con respecto a la VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Se considerará adecuado si es \geq 3 días de tratamiento endovenoso para las bacteriemias por gramnegativos y si es \geq 10 días en las bacteriemias por *S. aureus*. El paso a vía oral se considerará adecuado cuando la causa de la bacteriemia sea tratable por vía oral, haya habido respuesta clínica durante el tratamiento endovenoso y la absorción digestiva sea normal.

E Con respecto a la DURACIÓN: se considerará adecuada cuando cumpla 10-14 días en los casos no complicados y > 2 semanas en los casos de endocarditis, osteomielitis o material protésico permanente.

El tratamiento será considerado adecuado, si se cumplen los criterios A.2.a) ó A.2.b) y los criterios B, C, D y E, distinguiéndose entre tratamiento óptimo si se cumple el criterio A.2.a) y correcto, cuando se cumple el criterio A.2.b) (además del resto de criterios mencionados).

La valoración FINAL de cada prescripción en óptimo, adecuado e incorrecto se realizará del siguiente modo:

a) Tratamiento óptimo:

- Cobertura "in vitro"
- Mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Una vez identificado el microorganismo: espectro antimicrobiano más estrecho, si es posible de acuerdo con el antibiograma y el foco, si este se ha identificado
- Menor toxicidad
- Menor coste
- Se estableció un tratamiento óptimo estándar y otros para los casos de alergia, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.
- Dosis, intervalo, vía de administración y duración adecuados.

b) Tratamiento adecuado:

- Cobertura "in vitro"
- No tiene las mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- No tiene el mejor perfil de seguridad o
- No tiene el mejor perfil de coste
- Dosis, intervalo, vía de administración y duración adecuadas.

c) Tratamiento inadecuado:

- No cobertura "in vitro"

- Problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que sugieran la no conveniencia de su utilización
- Antecedente de alergias al mismo principio activo o a otros que puedan tener reacciones cruzadas.
- Dosis, intervalo, vía de administración o duración inadecuadas.

11.4 Anexo número 4: Evaluación del grado de adherencia a las recomendaciones realizadas

Para evaluar el grado de adherencia de los médicos a las recomendaciones del investigador que realice la intervención, se clasificarán las distintas situaciones del siguiente modo:

1. Adherencia completa

- Prescribe el principio activo recomendado, y
- Prescribe una dosis que tenga una desviación < del 20% de la recomendada, y
- Prescribe durante un periodo de duración que tiene una desviación de $\pm 30\%$ sobre lo recomendado
- Lo hace antes de las primeras 24 horas

2. Adherencia parcial

- Prescribe el principio activo recomendado, y
- Prescribe una dosis con una desviación > del 20% de la recomendada o
- Prescribe durante un periodo de duración que tiene una desviación de $\pm 30\%$ sobre lo recomendado
- Lo hace entre las 24 horas y las 48 horas de la recomendación

3. No adherencia

- No prescribe el principio activo recomendado
- Prescribe al antibiótico recomendado pero después de 48 horas desde que se ha realizado la recomendación