Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Análisis retrospectivo tipo observacional de la relación entre el tiempo de administración antimicrobiano efectivo y la mortalidad en pacientes con hemocultivos positivos en mayores de 18 años en el Hospital San Juan de Dios en el primer trimestre del año 2025.

Tesis presentada para la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el grado y título de Especialista en Infectología

Juan Carlos Gómez Rojas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2026

Dedicatoria

En primer lugar, nada de esto habría sido posible sin el apoyo y el esfuerzo de mis padres: Juan Carlos Gómez Rodríguez y Nuria Lorena Rojas Murillo.

A mis hermanos, Jennifer y Bryan, mis eternos cómplices en la vida.

A mis sobrinas, Samantha y Catalina, quienes constituyen el motor que me impulsa cada día.

Dedico este logro con todo mi cariño a ellos y, por supuesto, a toda mi familia.

Agradecimientos

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, por ser un pilar en mi vida.

A mis colegas del Hospital San Juan de Dios (HSJD) y a mis compañeros de residencia: Cambro, Fabio, Picado, Raquel y Laura, gracias por haber estado a mi lado a lo largo de este camino.

A los profesores del posgrado de los diferentes hospitales, de quienes he aprendido durante estos años de formación.

Un agradecimiento especial a los colegas microbiólogos del Servicio de Bacteriología del HSJD, cuya colaboración resultó esencial para la realización de este proyecto.

Finalmente, agradezco a la Dra. Natalia Solís, al Dr. Mauricio Mora y al Dr. Manuel Ramírez, quienes con su experiencia me guiaron y contribuyeron al desarrollo de este proyecto.

A todos, gracias.

HOJA DE APROBACIÓN

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Infectología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Infectología".

Dr. Mauricio Mora Díaz

Tutor institucional

Dr. Manuel Ramírez Cardoce

Tutor académico

Dra. Natalia Solís Rojas

Lectora

Dr. Sergio Calderón Bejarano

Director coordinador del Programa de Posgrado en la Especialidad en Infectología

Juan Carlos Gómez Rojas

Sustentante

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 30 de enero de 2026

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Análisis retrospectivo observacional sobre la relación entre el tiempo de administración antimicrobiano efectivo y la mortalidad en pacientes mayores de 18 años con hemocultivos positivos en el Hospital San Juan de Dios durante el primer trimestre del año 2025*, sustentado por Juan Carlos Gómez Rojas.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que la participación de Filólogos Bórea Costa Rica satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)

Firmado digitalmente por ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)
Fecha: 2026.01.30 09:33:47 -06'00'

Elena Redondo Camacho
Filóloga, Universidad de Costa Rica

X DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)

Firmado digitalmente por DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)
Fecha: 2026.01.30 09:34:48 -06'00'

Daniel González Monge
Filólogo, Universidad de Costa Rica

Contenido

Dedicatoria ii
Agradecimientos iii
Resumen viii
Abstract ix
Capítulo I 2
Pregunta de investigación 2
Hipótesis descriptivas 2
Hipótesis general 2
Hipótesis específicas 2
Justificación 3
Objetivos 4
Objetivo general 4
Objetivos específicos 4
Antecedentes 5
Capítulo II 9
MARCO TEÓRICO 9
Bacteriemias 9
Focos infecciosos, síndromes clínicos asociados y tratamiento 12
Resistencia antimicrobiana 15
Factores de riesgo del huésped 18
Diagnóstico de bacteriemias 21
Fase analítica 24
Fase posanalítica 25
Programa de optimización de antimicrobianos 27
Capítulo III 31
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN 31
Diseño del estudio 31
Criterios de inclusión 31
Criterios de exclusión 31

Tamaño de la muestra 32
Operacionalización de variables 34
Variables asociadas con el paciente 34
Variables asociadas con el hemocultivo positivo 34
Variables asociadas con la terapia antimicrobiana 35
Variables asociadas con la mortalidad 35
Métodos estadísticos 36
Capítulo IV 39
RESULTADOS 39
Características sociodemográficas y clínicas 39
Características microbiológicas 42
Variables asociadas a la administración antimicrobiana 45
Análisis sobre mortalidad 51
Capítulo V 61
DISCUSIÓN 61
LIMITACIONES 72
CONCLUSIONES 73
RECOMENDACIONES 75
Bibliografía 77
Anexos 88

Resumen

Objetivo: Analizar la relación entre el tiempo transcurrido, desde el registro de un hemocultivo positivo hasta la intervención terapéutica antimicrobiana efectiva y la mortalidad a los 7 y 30 días en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios durante el primer trimestre de 2025.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo de cohorte en un único centro. La muestra incluyó 158 episodios de bacteriemia confirmada, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se analizaron variables demográficas, clínicas, microbiológicas y temporales. Para evaluar la asociación entre el tiempo de tratamiento y la mortalidad y evitar el sesgo de tiempo inmortal, en 148 episodios se empleó un análisis tipo *landmark* en puntos temporales preestablecidos (1, 3, 6, 12, 24, 48 y 72 horas), ajustado por comorbilidades según el índice de Charlson.

Resultados: La cohorte presentó una mediana de edad de 60 años, con predominio masculino (58.2 %) y una alta carga de comorbilidad. Los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (28.5 %) y *S. aureus* (25.9 %). La mortalidad global a los 7 y 30 días fue del 24.7 % y 36.1 %, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio de la terapia efectiva fue de 2.5 horas, con una diferencia significativa entre infecciones comunitarias (0 horas) y nosocomiales (11 horas); no se documentaron diferencias significativas entre jornadas laborales. El análisis Landmark demostró que el retraso en el inicio de la terapia efectiva mayor que 1 hora se asoció con un incremento drástico en la mortalidad a 30 días (OR ajustado 21.728; IC95 % 8.58–54.97; $p < 0.001$). Esta asociación se mantuvo significativa a las 3 horas (OR ajustado 9.067; $p < 0.001$) y a las 12 horas (OR ajustado 12.519; IC95 % 4.893–32.031; $p < 0.001$). No se encontró una asociación significativa con la mortalidad temprana a 7 días. Las bacteriemias por gramnegativos presentaron una ventana crítica más inmediata (<1 hora) en comparación con los grampositivos.

Conclusiones: El tiempo transcurrido hasta la administración de un antimicrobiano efectivo constituye un predictor determinante de la mortalidad a 30 días, aunque no a los 7 días según la metodología empleada. Los retrasos, especialmente durante las primeras 12 horas, incrementan significativamente el riesgo de muerte. Se identifican brechas importantes en la oportunidad de tratamiento para las infecciones nosocomiales y aquellas causadas por gérmenes resistentes. Es necesaria la implementación de alertas tempranas y protocolos de respuesta rápida, en particular para bacilos gramnegativos.

Abstract

Objective: To analyze the relationship between the time elapsed from the reporting of a positive blood culture to effective antimicrobial therapeutic intervention and mortality at 7 and 30 days in patients older than 18 years hospitalized at Hospital San Juan de Dios during the first quarter of 2025.

Methodology: A single-center, retrospective observational cohort study was conducted. After applying inclusion and exclusion criteria, the sample included 158 episodes of confirmed bacteremia. Demographic, clinical, microbiological, and temporal variables were analyzed. To evaluate the association between treatment time and mortality while avoiding immortal time bias, a landmark analysis was employed in 148 episodes at pre-established time points (1, 3, 6, 12, 24, 48, and 72 hours), adjusted for comorbidities using the Charlson Comorbidity Index.

Results: The cohort had a median age of 60 years, with a male predominance (58.2%) and a high comorbidity burden. The most frequent microorganisms were E. coli (28.5%) and S. aureus (25.9%). Overall mortality at 7 and 30 days was 24.7% and 36.1%, respectively. The median time to the initiation of effective therapy was 2.5 hours, with a significant difference between community-acquired (0 hours) and nosocomial infections (11 hours); no significant differences were documented between work shifts. Landmark analysis demonstrated that a delay in starting effective therapy greater than 1 hour was associated with a drastic increase in 30-day mortality (adjusted OR 21.728; 95% CI 8.58–54.97; $p < 0.001$). This association remained significant at 3 hours (adjusted OR 9.067; $p < 0.001$) and 12 hours (adjusted OR 12.519; 95% CI 4.893–32.031; $p < 0.001$). No significant association was found with early 7-day mortality. Gram-negative bacteremia presented a more immediate critical window (<1 hour) compared to Gram-positive infections.

Conclusions: The time elapsed until the administration of effective antimicrobials is a decisive predictor of 30-day mortality, although not of 7-day mortality according to the methodology used. Delays, especially during the first 12 hours, significantly increase the risk of death. Important gaps in treatment opportunity were identified for nosocomial infections and those caused by resistant pathogens. The implementation of early warning systems and rapid response protocols is necessary, particularly for Gram-negative bacilli.

Índice de figuras

Figura 1. Distribución de patógenos causales de bacteriemia del 2020 al 2022 (INCIENSA, 2023). 11
Figura 2. Distribución de resistencia antimicrobiana por región. A. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en E. coli. B. Resistencia a meticilina en *S. aureus*. (traducido al español de: (World Health Organization., 2025) 17
Figura 3. Flujograma de selección muestral. 33
Figura 4. Distribución de microorganismos aislados. 43
Figura 5. Distribución horaria en la toma de hemocultivos y su positivización en jornada ordinaria. 44
Figura 6. Distribución horaria en la toma de hemocultivos y su positivización en jornada extraordinaria. 44
Figura 7. Distribución del tiempo hasta ATB efectivo. A. Distribución continua del tiempo. B. Distribución por intervalos. 46
Figura 8. Tiempo hasta ATB efectivo por resistencia antimicrobiana. 47
Figura 9. Distribución de tiempos hasta ATB efectivo por jornada de positivización. 51
Figura 10. Gráfica de mortalidad a los 7 y 30 días según el microorganismo. 54
Figura 11. Forest Plot del análisis *landmark* de asociación entre el tiempo de administración de ATB efectivo y mortalidad a 30 días. 57
Figura 12. Análisis *landmark* estratificado por tipo gram. A. Gram negativo. B. Gram positivo. 59
.

Índice de cuadros y tablas

Tabla 1. Frecuencia de patógenos que causan infecciones del torrente sanguíneo y mortalidad bruta. 10
Tabla 2. Puntaje de Índice de Comorbilidad de Charlson 19
Tabla 3. Características sociodemográficas de los pacientes con hemocultivos positivos en el HSJD. 39
Tabla 4. Características clínicas 41
Tabla 5. Distribución de foco de bacteriemia. 42
Tabla 6. Distribución de administración de ATB efectivo según punto *landmark*. 45
Tabla 7. Diferencias entre administración de ATB efectivo según sitio de adquisición. 48
Tabla 8. Distribución según de administración de antibioticoterapia según punto temporal y sitio de adquisición. 49
Tabla 9. Distribución de tiempo de administración de antibioticoterapia efectivo según jornada de positivización 49
Tabla 10. Distribución temporal de administración de antibioticoterapia según jornada de positivización. 50
Tabla 11. Mortalidad según puntaje del Índice de Charlson. 52
Tabla 12. Mortalidad a los 7 y 30 días según microorganismo. 54
Tabla 13. Distribución según antibiótico apropiado o inapropiado según punto temporal. 56
Tabla 14. Eventos de mortalidad a los 30 días y asociación según punto temporal. 56
Tabla 15. Eventos de mortalidad a los 7 días y asociación según punto temporal. 58

Abreviaturas

ASP	Antimicrobial Stewardship Program
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CDC	Centro de Control de Enfermedades (Center for Disease Control)
CVC	Catéter venoso central
HSJD	Hospital San Juan de Dios
CCI	Índice de comorbilidad de Charlson (Comorbidity Charlson Index)
Inciensa	Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud
MALDI-TOF EM	Espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo
PROA	Programa de optimización de antimicrobianos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odd Ratio
RAM	Resistencia antimicrobiana
RIC	Rango intercuartílico
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VRE	Enterococo resistente a vancomicina

Capítulo I

Capítulo I

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre el tiempo transcurrido desde el registro en el laboratorio de un hemocultivo positivo hasta el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva y la mortalidad a los 7 y 30 días en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios durante el primer trimestre de 2025?

Hipótesis descriptivas

Hipótesis general

Existe una asociación lineal significativa entre el tiempo de administración del antimicrobiano efectivo y la mortalidad en pacientes adultos con hemocultivos positivos atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante el primer trimestre de 2025.

Hipótesis específicas

- Los pacientes adultos con hemocultivos positivos que reciben el antimicrobiano efectivo dentro de las primeras tres horas presentan una menor probabilidad de mortalidad a los 7 o 30 días en comparación con aquellos cuya administración ocurre después de las tres horas, como se estableció en la literatura internacional.
- El impacto del tiempo de administración del antimicrobiano efectivo sobre la mortalidad es mayor en las bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos que en las causadas por cocos grampositivos.
- Los pacientes con bacteriemias causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos presentan un mayor tiempo de administración del antimicrobiano efectivo en comparación con aquellos infectados por microorganismos sensibles, lo que se traduce en una mayor mortalidad.

Justificación

A pesar de la creciente evidencia internacional, en la realidad costarricense y específicamente en el Hospital San Juan de Dios, no existen estudios publicados que evalúen la asociación entre la oportunidad terapéutica antimicrobiana y el desenlace clínico en pacientes adultos con hemocultivos positivos. Esta falta de conocimiento ofrece la oportunidad de generar evidencia local que contribuya a la implementación de estrategias institucionales orientadas a mejorar la atención de las bacteriemias.

Desde esta perspectiva, la investigación busca subsanar la limitación de dicha información, al proporcionar evidencia mediante un análisis retrospectivo observacional que evalúa la relación entre el tiempo de respuesta terapéutica y la mortalidad.

El conocimiento derivado de este estudio es útil para identificar oportunidades de mejora en puntos críticos del flujo diagnóstico-terapéutico, optimizar la comunicación entre el laboratorio de microbiología y los profesionales tratantes y fortalecer la intervención de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en el contexto hospitalario nacional.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la relación entre el tiempo transcurrido, desde el registro de un hemocultivo positivo hasta la administración de una intervención terapéutica antimicrobiana efectiva y la mortalidad a los 7 y 30 días en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios durante el primer trimestre del año 2025.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que presentan hemocultivos positivos.
- Determinar el tiempo transcurrido, desde el registro en el laboratorio del hemocultivo positivo hasta el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva.
- Analizar la microbiología y su relación con la mortalidad en pacientes con bacteriemia.
- Analizar la relación entre la microbiología, el momento de inicio de la terapia antimicrobiana efectiva y la mortalidad a los 7 y 30 días.

Antecedentes

Las bacteriemias constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad varía entre el 18 % y el 38 % y se relaciona con el agente infeccioso y el estado clínico del paciente (Underwood *et al.*, 2024). Por lo tanto, el diagnóstico precoz y especialmente la instauración oportuna de una terapia antimicrobiana efectiva son pilares para mejorar el pronóstico de los pacientes con este tipo de infección (Paul *et al.*, 2010).

Aunque el hemocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico de bacteriemias, presenta la limitación de la demora en su procesamiento y en la obtención de resultados, los cuales pueden tardar entre 24 y 72 horas o incluso más (Miller *et al.*, 2018). Debido a esta demora es común iniciar una terapia antibiótica empírica, ya que retrasar el inicio de un tratamiento efectivo se asocia con una mayor mortalidad (Van Heuverswyn *et al.*, 2023).

En las directrices más recientes de la campaña *Supervivencia a la sepsis* se recomienda administrar la primera dosis de antibióticos dentro de la primera hora si el paciente presenta choque séptico o dentro de las primeras tres horas en caso de sepsis. Sin embargo, estas recomendaciones se fundamentan en estudios observacionales, los cuales presentan un bajo nivel de evidencia (Evans *et al.*, 2021).

Un estudio observacional que analizó una cohorte de 10,628 episodios de bacteriemias entre 2012 y 2019 evaluó la asociación entre el tiempo transcurrido desde la toma de hemocultivos y el retraso en la administración de la primera dosis de un antibiótico efectivo en términos de mortalidad asociada. Se observó un aumento significativo del riesgo de muerte a partir de las 12 horas posteriores a la extracción del hemocultivo (*odds ratio* ajustado = 1,17; IC 95 %: 1,01–1,37), sin diferencias estadísticamente significativas al considerar intervalos de 1, 3 y 6 horas. En este análisis se excluyeron los casos con diagnósticos de choque séptico o meningitis bacteriana (Van Heuverswyn *et al.*, 2023).

Otro estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico, que incluyó a 1,703 pacientes con bacteriemia y analizó la mortalidad en relación con el retraso en la administración de una terapia antibiótica efectiva, encontró que, a partir de las 48 horas tras la toma del hemocultivo, el riesgo de mortalidad a 30 días aumentaba con cada día de retraso, con un

OR ajustado de 1,53 (IC 95 %: 1,13–2,08) para el día 3 o posterior y un OR ajustado de 11,38 (IC 95 %: 7,95–16,38) para el día 6 o posterior (De la Rosa-Riestra *et al.*, 2024).

La coordinación entre el equipo de microbiología, los especialistas en Infectología, farmacéuticos clínicos y el equipo tratante ha adquirido relevancia en los últimos años como una práctica que optimiza el tiempo de intervención terapéutica, aspecto fundamental en el manejo de este tipo de patologías. En un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo realizado en dos hospitales australianos (Cairns *et al.*, 2016), se comparó el manejo estándar de pacientes con hemocultivos positivos con una intervención consistente en la revisión rápida por un equipo del programa de optimización de antimicrobianos (PROA), que incluye un infectólogo. En los 160 casos analizados, se evidenció que los pacientes que recibieron una intervención por parte del equipo PROA iniciaron con mayor frecuencia tratamientos antimicrobianos efectivos durante las primeras 48 horas (96 % vs. 82 %, HR: 8.02; IC95 %: 2.15–29.91) y a lo largo de las primeras 72 horas (70 % vs. 54 %; HR: 1.95; IC95 %: 1.13–3.38) en comparación con el manejo estándar. A pesar de las mejoras en la administración, no se observaron diferencias en la mortalidad ni en la duración de la estancia hospitalaria.

Recientemente, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo que analizó 6,225 episodios de bacteriemia durante el período comprendido entre 2013 y 2019. El estudio comparó la mortalidad entre la notificación en tiempo real a un especialista en Infectología a lo largo de la jornada ordinaria y la notificación al día siguiente en aquellos casos documentados en tiempo extraordinario. Se demostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad al considerar todos los microorganismos analizados (OR 1.18; IC 95 %: 0.99-1.42). Sin embargo, el análisis por subgrupos permitió determinar que sí existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al evaluar microorganismos de crecimiento más rápido, como las Enterobacterias (OR 2.22; IC 95 %: 1.50-3.30) (Fidalgo *et al.*, 2023).

A pesar de la creciente evidencia internacional, en Costa Rica y en el Hospital San Juan de Dios no existen estudios publicados que evalúen la asociación entre la oportunidad terapéutica y el desenlace clínico en pacientes adultos con hemocultivos positivos. Esta

brecha de conocimiento representa una oportunidad para generar evidencia local que permita evaluar la relación entre la administración de antibióticos y la mortalidad.

La investigación tiene como objetivo, a partir de evidencia local, identificar los puntos de mejora en los procesos de diagnóstico, la notificación microbiológica y la respuesta en la administración antimicrobiana en términos de retraso. Esto permite determinar posibles intervenciones y, de este modo, lograr un impacto positivo en el desenlace clínico de los pacientes.

Capítulo II

Capítulo II
MARCO TEÓRICO

Bacteriemias

El término bacteriemias es utilizado para describir la presencia de bacterias viables en la sangre, lo cual puede variar, desde una infección transitoria hasta una infección del torrente sanguíneo potencialmente mortal (Shah y DeSimone, 2023). Clínicamente, estas últimas se definen por la presencia de uno o más hemocultivos positivos en un paciente que presenta signos, síntomas y datos de laboratorio que sugieren una infección sistémica (Viscoli, 2016).

Por lo tanto, cualquier bacteria que ingresa al torrente sanguíneo debe hacerlo desde un reservorio primario, tras evadir las barreras de defensa del huésped y sobrevivir posteriormente en el torrente sanguíneo y en órganos filtradores como el bazo y el hígado. Cuando no se evidencia una infección previa conocida, se denomina bacteriemia primaria; en cambio, cuando existe un foco infeccioso evidente antes de la diseminación, se denomina bacteriemia secundaria (Holmes *et al.*, 2024).

Este tipo de infección presenta una alta incidencia anual, aproximadamente de 150 casos por cada 100.000 habitantes (Verway *et al.*, 2022) y es, además, potencialmente mortal. En el ámbito mundial, la mortalidad a los 30 días varía entre un 15 % y un 30 % (Hattori *et al.*, 2018). Esta mortalidad puede verse modificada por la condición clínica del paciente, el patógeno identificado y el tiempo de evolución desde el inicio del cuadro (Underwood *et al.*, 2024).

Las especies responsables de la infección varían según la fuente de origen y si se trata de una adquisición nosocomial o ambulatoria. La mayoría de las infecciones son monomicrobianas, no obstante, entre un 5 % y un 13 % de los casos son polimicrobianos (Verway *et al.*, 2022).

En los últimos años, la frecuencia de los patógenos cambió. En la actualidad, los dos principales agentes implicados en el ámbito global son *Escherichia coli* y *S. aureus*, con un 20.5 % y 20.7 % respectivamente. Posteriormente, en orden de frecuencia, se identifican *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *S.*

pneumoniae, *E. faecium* y *A. baumannii*, según datos obtenidos en un estudio realizado durante 20 años (Diekema *et al.*, 2019). Aunque esta frecuencia varía de acuerdo con la región, la tendencia se mantiene en América y, específicamente, en América Latina. Sin embargo, a lo largo del tiempo se ha evidenciado un cambio en la frecuencia observándose un descenso en las infecciones por *S. aureus*, mientras que *E. coli* se posiciona en primer lugar (Diekema *et al.*, 2019).

Otros patógenos grampositivos relevantes son los *Staphylococcus coagulasa negativos*, especies de *Enterococcus* y especies de *Streptococcus*. Entre los gramnegativos se incluyen especies de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Enterobacter spp.*, que presentan una mayor incidencia. En la Tabla 1 se observa la distribución de frecuencia y la mortalidad bruta asociada.

Tabla 1. Frecuencia de patógenos que causan infecciones del torrente sanguíneo y mortalidad bruta.

Patógeno	Frecuencia (%)	Mortalidad bruta (%)
Escherichia coli	5.6–26.9	12.1–22.4
Staphylococcus aureus	15.4–20.7	22,8–31,0
Estafilococo coagulasa negativo	9.2–31.3	19,7–20,7
Especies de Klebsiella	4.8–13.2	17,6–34,7
Pseudomonas aeruginosa	3.4–8.9	24,7–48,9
Especies de Enterococcus	2.8–9.4	23,6–49,5
Acinetobacter baumannii	1.3–12.5	34.0–52.1
Especies de Enterobacter	2.6–6.1	19.8–30.2
Especies de Citrobacter	~1.7 %	No disponible

Nota. Tomado y adaptado de Antimicrob Agents Chemother (2019).

En Costa Rica, los datos más recientes reportados por el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología del Inciensa muestran una distribución similar a la observada en el ámbito internacional, donde *E. coli* y *S. aureus* son los principales agentes que se identifican y se observa un aumento en los casos causados por BGN (véase la Figura 1).

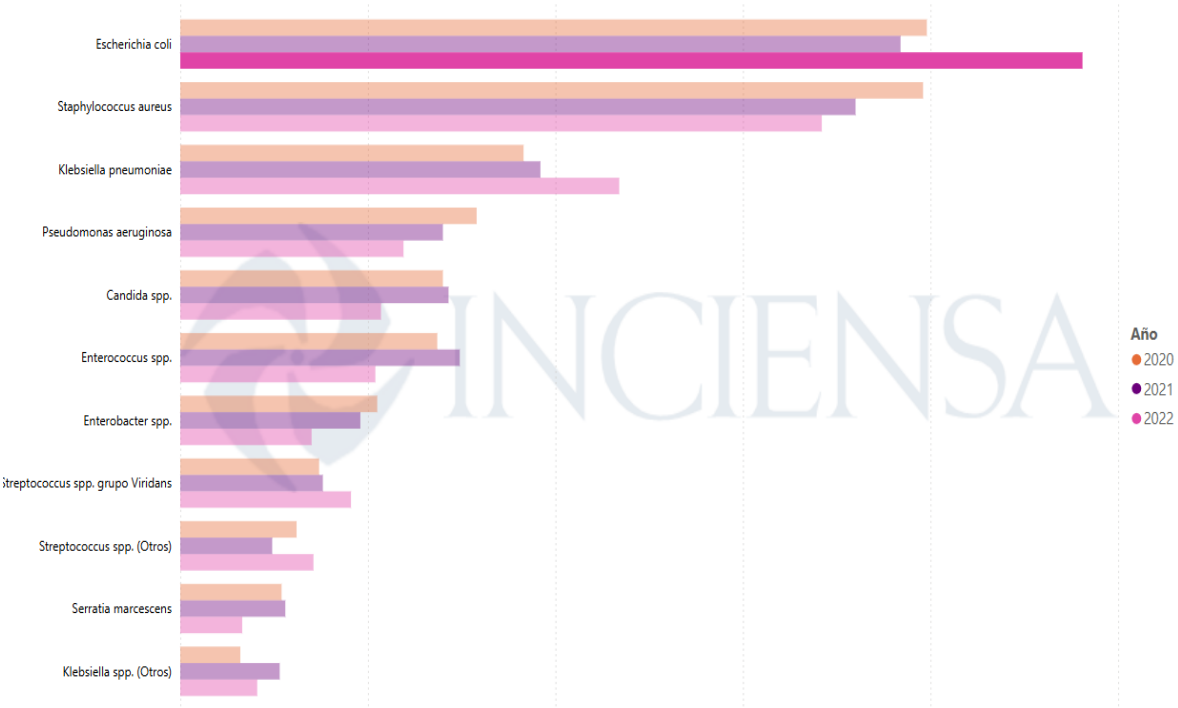

Figura *1. Distribución de patógenos causales de bacteriemia del 2020 al 2022 (Inciensa, 2023).*

Epidemiológicamente, también existen diferencias según el sitio donde se adquirió la bacteriemia, que puede ser comunitaria o nosocomial. Las bacteriemias comunitarias se definen como aquellas en las que las bacterias se detectan en el momento de la admisión hospitalaria o durante las primeras 48 horas en pacientes que no han estado expuestos previamente al sistema de atención médica (Santella *et al.*, 2020). Generalmente, se originan en los focos primarios clásicos, como el tracto urinario, el sistema respiratorio y la cavidad abdominal. Diversas investigaciones, incluidos estudios epidemiológicos globales, han concluido que *E. coli* es el agente causal predominante de la bacteriemia de origen comunitario, con una frecuencia que varía entre el 20 y el 27 % de los casos (Holmes *et al.*, 2024).

Las bacteriemias nosocomiales se presentan después de las 48 horas del ingreso hospitalario o hasta tres días luego del alta hospitalaria (Santella *et al.*, 2020). La tendencia observada en las últimas dos décadas indica que *S. aureus*, los estafilococos coagulasa negativos, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* constituyen los patógenos más frecuentes en bacteriemias nosocomiales (Diekema *et al.*, 2019). Estos microorganismos muestran una alta capacidad de persistencia en el entorno hospitalario, colonización del huésped e invasión a través de catéteres, dispositivos intravasculares o heridas quirúrgicas.

Como se mencionó, las bacteriemias implican una mortalidad asociada significativa. Sin embargo, esta varía según el microorganismo implicado (véase la Tabla 1). En la actualidad, en el ámbito mundial, *S. aureus* es el germen con mayor mortalidad (299 000 muertes; IC95 % 166 000–485 000) (Ikuta *et al.*, 2022 y Diekema *et al.*, 2019). En menor medida, *S. pneumoniae* (125 000; IC95 % 72 600–199 000), *E. faecalis* (74 600; IC95 % 43 900–118 000) y *E. faecium* (78 200; IC95 % 44 200–126 000) se encuentran entre los grampositivos con menor número de muertes (Ikuta *et al.*, 2022).

Entre los gramnegativos, la distribución de la mortalidad difiere respecto al orden de incidencia, situándose en primer lugar *K. pneumoniae* (265 000; IC95 % 157 000–416 000), seguida, en orden de frecuencia, por *A. baumannii* (247 000; IC95 % 138 000–405 000), *E. coli* (242 000; IC95 % 133 000–398 000) y *P. aeruginosa* (163 000; IC95 % 94 200–255 000) (Ikuta *et al.*, 2022). Estos tres últimos agentes son motivo de gran preocupación e interés debido al aumento en la prevalencia de especies con resistencia antimicrobiana.

Focos infecciosos, síndromes clínicos asociados y tratamiento

En general, las bacteriemias pueden presentarse con hallazgos clínicos comunes, independientemente del germen. Entre los más frecuentes se encuentran: fiebre (temperatura mayor que 38 °C) o hipotermia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, taquipnea, leucocitosis, leucopenia y aumento de los reactantes de fase aguda (Santella *et al.*, 2020). Estos hallazgos adquieren especial relevancia cuando la respuesta inflamatoria desregulada del huésped progresa hacia disfunción orgánica, lo que, según los criterios del consenso SEPSIS-3, define la evolución a sepsis. Si este cuadro progresa a un estado de hipoperfusión profunda, asociado a la necesidad de vasopresores para mantener una

presión arterial media ≥65 mmHg y a la elevación del lactato sérico a pesar de una resucitación adecuada, se define como *shock* séptico, la forma más grave dentro del espectro de infección sistémica (Singer *et al.*, 2016).

Para los pacientes con *shock* séptico, la campaña para la supervivencia a la sepsis emite una recomendación firme, con una calidad de evidencia moderada, de administrar antimicrobianos intravenosos de amplio espectro en la primera hora desde el reconocimiento clínico. Cuando la sospecha de infección es alta y el paciente presenta criterios compatibles con sepsis, el retraso en el inicio de los antimicrobianos no debe exceder las 3 horas (Evans *et al.*, 2021).

El *S. aureus*, como principal agente de bacteriemias, puede adquirirse secundariamente a infecciones de piel y tejidos blandos, tales como celulitis purulenta, abscesos intramusculares o de tejidos blandos, fascitis necrosante, endocarditis, infecciones asociadas a prótesis endovasculares e infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central (Central Line-Associated Bloodstream Infection, Clabsi) (Holmes *et al.*, 2024). La última que se mencionó se define por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (Center for Disease control, CDC) como:

> *El aislamiento de un patógeno en un hemocultivo (un solo hemocultivo para un microorganismo que no suele encontrarse en la piel y dos o más hemocultivos para un microorganismo que suele encontrarse en la piel) en un paciente que tenía un catéter venoso central en el momento de la infección o dentro de las 48 horas previas a su aparición. La infección no debe estar relacionada con ninguna otra infección que el paciente pudiera tener y no debe haber estado presente ni en período de incubación cuando el paciente ingresó en el centro (Haddadin et al., 2022, s. p.).*

Dentro de las coberturas que se recomiendan para *S. aureus* en este modelo de infección se incluyen: las cefalosporinas de primera generación, las penicilinas antiestafilocócicas (como la oxacilina), la vancomicina con monitoreo AUC/MIC, el linezolid, la daptomicina o la ceftarolina, ajustadas a su perfil de sensibilidad (Liu *et al.*, 2011).

Otra especie grampositiva clínicamente relevante como causa de bacteriemia es *Streptococcus pyogenes*, que constituye una forma invasiva poco frecuente, pero de elevada gravedad, especialmente en adultos con heridas cutáneas, uso de drogas intravenosas o infecciones complicadas de tejidos blandos; el tratamiento de elección es

la penicilina y, en situaciones de gravedad, se recomienda añadir un inhibidor de la síntesis de proteínas, como la clindamicina, para inhibir la producción de toxinas (Brouwer *et al.*, 2023).

Por último, dentro de los grampositivos, *S. pneumoniae* es una de las principales causas de sepsis comunitaria, especialmente como complicación de una neumonía adquirida en la comunidad y se asocia con una mortalidad significativa en adultos mayores y en pacientes con comorbilidades crónicas. La terapia empírica recomendada sigue con base en ceftriaxona o cefotaxima intravenosas, con posibilidad de desescalar a amoxicilina o penicilina cuando la susceptibilidad lo permite (Crotty *et al.*, 2024). Las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son entidades predominantemente hospitalarias, comúnmente vinculadas a dispositivos intravasculares, procedimientos urinarios y focos intraabdominales. En presencia de *E. faecalis* susceptible, la ampicilina es el tratamiento de elección y en escenarios complicados se prefiere la combinación de ampicilina con gentamicina o ceftriaxona como mecanismo sinérgico (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2013). Para *E. faecium*, si existe susceptibilidad a ampicilina, esta es la terapia de elección. Sin embargo, en este germen se observa con mayor frecuencia resistencia a vancomicina (VRE). La evidencia actual resalta el uso de linezolid y daptomicina para mejorar los resultados clínicos en bacteriemias graves (Cairns *et al.*, 2023).

Con respecto a las enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, Enterobacter y *Citrobacter spp*., los sitios iniciales de infección suelen ser el tracto urinario y el sistema digestivo. Los síndromes clínicos asociados incluyen pielonefritis (a excepción de *Citrobacter spp.*), colangitis, abscesos intraabdominales y Clabsi (a excepción de *Citrobacter spp.*) (Holmes *et al.*, 2024).

El tratamiento contra las enterobacterias depende de la susceptibilidad. En cepas sensibles a cefalosporinas se recomienda administrar cefotaxima o ceftriaxona. En caso de resistencia por la presencia de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), se sugiere utilizar meropenem, imipenem-cilastatina o ertapenem. Si se identifican gérmenes con riesgo de producción inducible de β-lactamasas ampC, como *Citrobacter freundii*, *E. cloacae complex* o *K. aerogenes*, se recomienda emplear cefepima o carbapenémicos (Tamma *et al.*, 2024).

Si se demuestra la presencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales) en ausencia de carbapenemasas y con sensibilidad a meropenem, debe administrarse este antibiótico en infusión prolongada. En el caso contrario, se sugiere la terapia con ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam o meropenem-vaborbactam (Tamma *et al.*, 2024).

En presencia de carbapenemasas, el tratamiento varía según el tipo presente. Para la carbapenemasa KPC, se recomienda ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam o meropenem-vaborbactam. Sin embargo, para las productoras de metalo-beta-lactamasas, como IMP, VIM y NDM o carbapenemasas tipo OXA-48, se sugiere el uso de cefiderocol o ceftazidima-avibactam más aztreonam (Tamma *et al.*, 2024).

La *P. aeruginosa* suele estar presente con frecuencia en casos de neumonía y Clabsi, pero debe considerarse especialmente en pacientes con malignidad, ya que constituye una etiología importante de bacteriemia (Amanati *et al.*, 2021; Holmes *et al.*, 2024). El tratamiento habitual incluye piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime o aztreonam, en caso de sensibilidad. Si se detecta resistencia a estos agentes, se recomienda el uso de carbapenémicos. Sin embargo, con este grupo, la bacteria puede desarrollar resistencia mediante mecanismos no enzimáticos, como la disminución o pérdida de porinas. En tales situaciones, la terapia idónea consiste en ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam o imipenem-cilastatina-relebactam. En casos de *P. aeruginosa* con presencia de metalo-beta-lactamasas, el tratamiento preferido es cefiderocol; de no ser posible, se sugiere terapia combinada con ceftazidima-avibactam más aztreonam (Tamma *et al.*, 2024).

Por último, entre los gramnegativos, *Acinetobacter baumannii* es un patógeno relevante en el entorno hospitalario, asociado a neumonía nosocomial y Clabsi (Holmes *et al.*, 2024). El tratamiento varía según su sensibilidad, sin embargo, se recomienda el uso de ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefepime y, en caso de resistencia, carbapenémicos, cefiderocol y tetraciclinas.

Resistencia antimicrobiana

Es conocido que este tipo de infecciones constituye la segunda causa más común de muerte por resistencia antimicrobiana. En 2019, en el ámbito global, se produjeron aproximadamente 1.270.000 muertes *atribuidas* a la RAM. El término atribuible indica

que la resistencia contribuyó de manera causal al aumento de muertes, en comparación con un escenario hipotético sin resistencia. En América Latina, la mortalidad atribuible es de 32,600 (22,000-46,200), con una tasa de 13.0 (8.8–18.5) (Murray *et al.*, 2022).

Los seis patógenos que presentaron el mayor número de muertes atribuibles a la RAM y sus principales mecanismos fueron (Murray *et al.*, 2022):

- *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas.
- *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA).
- *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenémicos.
- *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.
- *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.
- *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

Todos los microorganismos mencionados se incluyen en la lista de prioridad de la OMS para la implementación de estrategias destinadas a prevenir, vigilar y controlar la RAM (Sati *et al.*, 2025).

En cuanto al germen, la literatura en el ámbito global indica que la prevalencia de MRSA en infecciones del torrente sanguíneo es aproximadamente del 27.1 % (véase la Figura 2), con una mayor distribución en la región de las Américas (WHO, 2025). En Costa Rica, los datos más recientes de Inciensa (2023) demostraron que la resistencia a meticilina se mantenía en el 40.9 %, cifras que son congruentes con el territorio, aunque superiores a lo reportado en el ámbito mundial.

Otro agente grampositivo al que se le atribuye una de las mayores tasas de mortalidad es el *S. pneumoniae*. En el ámbito mundial, se ha evidenciado un 17.8 % de resistencia a la oxacilina, que se utiliza como marcador de disminución de la susceptibilidad a las penicilinas y una resistencia de hasta un 5.2 % (World Health Organization, 2025). En Costa Rica, en los últimos 5 años, de 258 aislamientos de *S. pneumoniae* invasivos, solo se ha reportado un caso con resistencia a la ofloxacina como marcador de disminución de sensibilidad a penicilinas y 14 casos (5.4 %) con resistencia (Inciensa, 2023).

Con los gramnegativos, el problema es aún mayor. Para *E. coli*, existe una resistencia global a las cefalosporinas de tercera generación de hasta un 44.8 % (véase la Figura 2) y para *K. pneumoniae*, de un 60.4 % (World Health Organization, 2025). En Costa Rica, el acceso a la información es limitado, por lo tanto, solo se dispone de la caracterización fenotípica de *E. coli*, en la que se observa un 35 % de presencia de BLEE en aislamientos de sangre (Inciensa, 2023). En el ámbito mundial, el principal problema de *A. baumannii* es la resistencia a carbapenémicos para 2023, se observó una resistencia del 49.6 % al meropenem (World Health Organization, 2025). En el entorno, *A. baumannii* no ha tenido un papel significativo en términos de resistencia, por lo que no se cuenta con datos en el ámbito nacional.

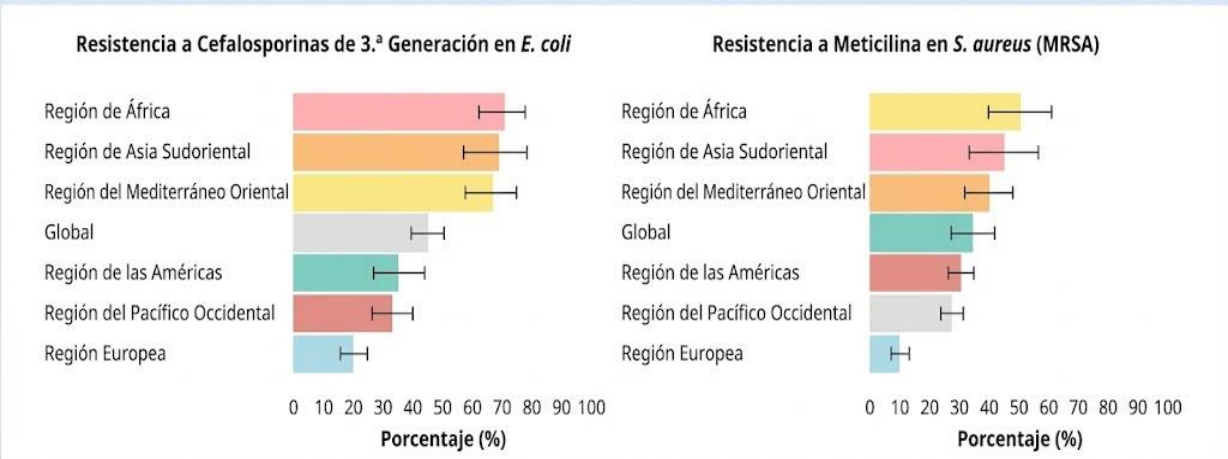

Figura *2. Distribución de resistencia antimicrobiana por región. A. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en E. coli. B. Resistencia a meticilina en S. aureus (traducido al español de World Health Organization, 2025)*

Con este contexto, resulta claro que, en la práctica clínica, una bacteriemia causada por un patógeno resistente implica una mayor probabilidad de desenlace adverso. Este riesgo incrementado no solo se relaciona con la virulencia del patógeno, sino que también puede estar asociado a un fenómeno crítico: el retraso en la administración de una terapia antimicrobiana efectiva. En este sentido, la detección temprana de genes o mecanismos de resistencia adquiere un valor determinante, ya que permite acortar el tiempo hasta el

inicio de un tratamiento activo, lo que evita añadir un componente de mortalidad atribuible derivado exclusivamente de la falta de adecuación terapéutica inicial.

Factores de riesgo del huésped

Las infecciones del torrente sanguíneo, en general, pueden clasificarse en tres grupos principales (Viscoli, 2016).

I. Sin inmunodeficiencias conocidas
II. Estado inmunológico inmaduro o inmunosenescencia.
III. Condiciones patológicas o farmacológicas que predisponen a infecciones.

En los grupos II y III, se observa una capacidad reducida para establecer una respuesta inmune adecuada frente a un patógeno debido a distintos mecanismos. Específicamente en el grupo II se incluyen pacientes en los extremos de la edad, como los neonatos, quienes presentan una inmunidad reducida por la inmadurez del sistema inmunitario y los adultos mayores, que se caracterizan por estados de inflamación crónica e inmunosenescencia (Deinhardt-Emmer *et al.*, 2025). En el grupo III se encuentran, por ejemplo, pacientes con diabetes *mellitus*, quienes pueden presentar defectos en la quimiotaxis y la fagocitosis, lo que incrementa el riesgo de sepsis (Deinhardt-Emmer *et al.*, 2025), así como pacientes con inmunosupresión farmacológica.

Además, es importante reconocer que la respuesta inmune no solo influye en la evolución clínica, sino que una adecuada reserva orgánica resulta fundamental, ya que la supervivencia en una bacteriemia severa depende de la capacidad de los órganos vitales para tolerar el estrés metabólico, la hipoperfusión y la toxicidad medicamentosa.

Con base en lo anterior, se decide desarrollar una herramienta estandarizada que permite cuantificar la carga global de enfermedades crónicas, denominada índice de comorbilidad de Charlson (CCI, por sus siglas en inglés). Este índice constituye un sistema de ponderación basado en la mortalidad atribuible a cada condición e incluye 19 categorías (véase la Tabla 2). Es útil para la predicción de mortalidad y para el ajuste de riesgo en análisis multivariados, así como para correlacionar su puntaje con procesos infecciosos y la mortalidad asociada (Charlson *et al.*, 1987; Santoro *et al.*, 2020).

Tabla 2. Puntaje de índice de comorbilidad de Charlson

Condición clínica	Puntaje
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, asma grave)	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes *mellitus* sin daño a órgano blanco	1
Diabetes con daño a órgano blanco	2
Enfermedad renal crónica moderada a severa	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Hemiplejía	2
Neoplasia sólida sin metástasis	2
Tumor sólido metastásico	6
Leucemia	2
Linfoma	2
Sida/VIH avanzado	6

La carga de enfermedad se clasificó en tres grupos de riesgo según el puntaje obtenido (Charlson *et al.*, 1987):

- Riesgo bajo: 0-2 puntos.
- Riesgo moderado: 3-4 puntos.
- Riesgo severo: ≥5

Debido a que la edad es un factor de riesgo asociado a una mayor mortalidad, actualmente se realiza un ajuste según la edad. Por lo tanto, se añade al puntaje obtenido: 50-59 años +1; 60-69 años +2; 70-79 años +3; 80-89 años +4 y ≥90 años +5. Recientemente, se llevó a cabo un estudio de validación externa para el ICC, en el cual se determinó una discriminación de buena a excelente, con un AUC (área bajo la curva) de 0.88, para diferenciar qué pacientes fallecerían en el corto plazo (30 días) y cuáles no (Quan *et al.*, 2011).

Específicamente, se ha comparado la carga de morbilidad asociada a un patógeno en particular. En el caso de *S. aureus*, el CCI fue un predictor independiente de mortalidad, donde un valor > 3 aumentó el riesgo con un OR de 3.0 (IC 95 %: 1.3-5.5) (Lesens *et al.*, 2003). Para el resto de los microorganismos, falta literatura que haga este tipo de comparaciones.

En el CCI no se considera de forma directa la inmunosupresión farmacológica, la cual se define como el uso de fármacos que inhiben o disminuyen la intensidad de la respuesta inmunitaria en el organismo. Clásicamente, la inmunosupresión dependía exclusivamente de los corticosteroides y de agentes citotóxicos no específicos, sin embargo, en la actualidad, se ha evolucionado hacia la *inmunosupresión de precisión* mediante fármacos que actúan sobre vías moleculares específicas (Extensions *et al.*, 2000).

Los pacientes con sepsis que utilizan fármacos inmunosupresores, en general, no presentan un mayor riesgo de muerte a corto plazo ni diferencias en la supervivencia a los 3 meses en comparación con aquellos que no los usan (Vaidie *et al.*, 2023). En este estudio se incluyeron pacientes que recibían inhibidores de calcineurina, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de necrosis tumoral, micofenolato de mofetilo, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y anticuerpos monoclonales. Se excluyeron aquellos que recibieron alemtuzumab, quimioterapia en los últimos 6 meses, prednisona en dosis superiores a 15 mg/día y quienes habían recibido trasplante de células madre hematopoyéticas.

En el caso del uso de esteroides, cuando se emplean dosis superiores a 15 mg de prednisona o su equivalente, existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones y una mayor mortalidad (Youssef *et al.*, 2015).

Diagnóstico de bacteriemias

El proceso diagnóstico se estructura en tres fases interdependientes: preanalítica, analítica y posanalítica, que exigen la coordinación estrecha de dos equipos esenciales: clínico y de laboratorio (OMS, 2016).

- Fase preanalítica: el equipo clínico formula la sospecha diagnóstica, selecciona la prueba adecuada y obtiene la muestra en condiciones óptimas (volumen, antisepsia y rotulación correctos) y asegura su transporte al laboratorio dentro de los intervalos recomendados.
- Fase analítica: el laboratorio recibe verifica y procesa la muestra mediante la aplicación de métodos microbiológicos estandarizados, como el cultivo, la identificación y las pruebas de susceptibilidad, bajo estrictos sistemas de control de calidad.
- Fase posanalítica: los resultados se validan y comunican de manera escalonada y oportuna al equipo clínico.

Un flujo coordinado y adecuado entre estas tres fases tiene un impacto positivo en el desenlace clínico del paciente, especialmente en situaciones críticas en las que una intervención terapéutica temprana resulta fundamental, como en el caso de infecciones del torrente sanguíneo.

Los hemocultivos constituyen el estándar de oro para el diagnóstico de infecciones del torrente sanguíneo, ya que permiten la identificación definitiva y la realización de pruebas genotípicas y fenotípicas de sensibilidad. Sin embargo, su principal limitación histórica radica en los largos períodos de espera, pues se requieren al menos de dos a tres días para obtener los resultados.

Fase preanalítica

Esta fase en la toma de hemocultivos es importante, ya que el rendimiento diagnóstico depende de ella. En la literatura se estima que en el 90 % de los estudios realizados no se observa crecimiento microbiológico (Fabre *et al.*, 2022), lo que evidencia tanto la baja prevalencia de bacteriemias verdaderas como el uso excesivo o inapropiado de la prueba

diagnóstica. La Sociedad Americana de Microbiología sugiere una tasa de uso de hemocultivos de 103 a 188 hemocultivos por cada 1000 días-paciente (Fabre *et al.*, 2021).

Evaluaciones retrospectivas realizadas en Estados Unidos han determinado que entre el 30 % y el 60 % de los hemocultivos que se obtienen en unidades de cuidados intensivos (UCI) (Siev *et al.*, 2023), así como cerca del 50 % en salas de medicina interna (Fabre, Klein *et al.*, 2020), se consideran inadecuados o innecesarios por no cumplir con los criterios clínicos requeridos. Este uso irracional no solo incrementa los costos y la carga de trabajo del laboratorio de microbiología, sino que también aumenta el riesgo de contaminación, interpretaciones erróneas y tratamientos antimicrobianos innecesarios.

Por lo tanto, se realizan esfuerzos para optimizar la indicación de la toma de hemocultivos. En un estudio, se clasificó en subgrupos de adultos sin neutropenia la probabilidad *pretest* de obtener un hemocultivo positivo (Fabre, Sharara *et al.*, 2020):

- Muy bajo (<5 %): fiebre dentro de las primeras 48 horas posteriores a la cirugía, fiebre aislada.
- Bajo < 10 %: celulitis no complicada, celulitis periorbitaria no complicada, infección del tracto urinario inferior, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial.
- Bajo-moderado 10 %-20 %: celulitis complicada (definida en pacientes con inmunosupresión, trasplante, diabetes, quimioterapia activa o enfermedad arterial periférica), neumonía asociada al ventilador.
- Moderado 20 %-50 %: sepsis severa, pielonefritis aguda, colangitis, absceso hepático, neumonía comunitaria severa, infecciones de derivación de líquido cefalorraquídeo, fiebre y escalofríos.
- Alto ≥50 %: discitis y osteomielitis vertebral, absceso epidural, artritis séptica no traumática de articulación nativa, meningitis, infección relacionada con derivación ventrículo-atrial, choque séptico, bacteriemia relacionada con catéter, infecciones endovasculares (desfibrilador implantable/marcapasos, injerto vascular, válvulas protésicas y material protésico que se utiliza para reparación de válvulas cardíacas, antecedentes de endocarditis infecciosa, valvulopatía en receptor de trasplante cardíaco, cardiopatía congénita no

reparada, cardiopatía congénita reparada con *shunt* residual o regurgitación valvular o dentro de los primeros 6 meses posteriores a la reparación).

Para aquellos pacientes que se incluyen en el grupo 5, la toma de hemocultivos constituye una recomendación firme. Después de la decisión de realizar o no el estudio, una técnica adecuada para la toma de muestra resulta fundamental para obtener un rendimiento óptimo. Se recomienda, como mínimo, la inoculación de 8 ml a 10 ml de sangre en dos o tres frascos de hemocultivo para aerobios y al menos uno para anaerobios, con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes adultos (Wilson *et al.*, 2022).

El cumplimiento de la técnica aséptica evita la contaminación de la muestra, ya que una proporción variable de los hemocultivos positivos corresponde a contaminantes, los cuales se definen como aquellos hemocultivos que muestran el crecimiento de microorganismos que no reflejan una infección real del torrente sanguíneo, sino una contaminación ocurrida durante la obtención, manipulación o procesamiento de la muestra (Dargére *et al.*, 2018).

Los contaminantes más frecuentes incluyen especies de *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* (actualmente *Cutibacterium acnes*) y, ocasionalmente, *Micrococcus spp.* o *Streptococcus viridans*, los cuales forman parte de la flora cutánea y pueden ingresar de manera accidental al frasco de hemocultivo (García *et al.*, 2015).

En un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, se estimaron cifras de entre 0.6 % y 17 % de hemocultivos contaminados. La Sociedad Americana de Microbiología ha definido que una tasa de contaminación aceptable es menor al 3 %, esta se calcula de la siguiente manera (Dargére *et al.*, 2018):

Número de muestras contaminadas/ 100 muestras x 100

Diversos factores contribuyen al riesgo de contaminación de los hemocultivos. A continuación, se detallan algunos de estos factores (García *et al.*, 2015; Dargére *et al.*, 2018).

1. Técnica de extracción inadecuada, en particular la ausencia de una antisepsia adecuada en el sitio de punción o la espera insuficiente para el secado del antiséptico.
2. Obtención de muestras a partir de líneas intravenosas existentes, en lugar de realizar una venopunción directa, se asocia con tasas de contaminación significativamente más altas.
3. Volumen insuficiente de sangre recolectada (< 8–10 ml por frasco), lo que puede alterar la relación entre bacteriemia real y contaminación.
4. Falta de capacitación o de supervisión del personal responsable de la toma de muestras.
5. Ausencia de monitoreo institucional de las tasas de contaminación y de retroalimentación periódica.

El final de la fase preanalítica comprende el transporte, la entrega, el registro y la incubación de la muestra. Se recomienda que este proceso tenga una duración óptima menor que 2 horas desde la toma de la muestra (Baron *et al.*, 2013), sin embargo, en otros estudios se ha aceptado un tiempo máximo de 4 horas (Lamy *et al.*, 2020). Lo anterior es relevante, ya que cada hora adicional de demora en el período preanalítico se asocia con una disminución en la probabilidad de aislamiento de patógenos (OR = 0.997; IC 95 % = 0.994-0.999) (Venturelli *et al.*, 2017).

Fase analítica

El inicio de la fase analítica se caracteriza por la colocación del hemocultivo para su incubación. Históricamente, se han empleado sistemas automatizados como referencia diagnóstica para el monitoreo continuo, tales como BACTEC™, BacT/ALERT® y VersaTREK™. Estos sistemas detectan el crecimiento bacteriano a través de cambios colorimétricos provocados por el dióxido de carbono generado durante el metabolismo.

El tiempo que transcurre, desde el inicio de la incubación en el sistema automatizado hasta la alerta de un frasco positivo, se denomina tiempo hasta la positividad (TTP). Este parámetro es de interés como herramienta pronóstica, ya que puede estar relacionado con la mortalidad al asociarse con el nivel de carga bacteriana (Palmer *et al.*, 2013). Se han realizado estudios en los que se estableció que, según el sistema de monitoreo que se

utiliza, el tiempo de positividad promedio en bacteriemias es de entre 14 y 16 horas (Qin *et al.*, 2025).

Una vez detectado el crecimiento bacteriano, se realiza un examen directo mediante tinción de Gram y observación microscópica, lo que proporciona una identificación preliminar basada en la morfología y la tinción. De manera simultánea, se efectúa un subcultivo de la muestra en diferentes agares, según el resultado de la tinción (Guna Serrano *et al.*, 2019).

Recientemente, se han introducido métodos moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple que, a partir de la alerta de positividad de un hemocultivo, permiten identificar los microorganismos más comunes en un tiempo máximo de respuesta de 1.3 horas, en comparación con el método tradicional, cuyo tiempo puede alcanzar hasta 22.3 horas o más (Banerjee *et al.*, 2015). Estos métodos facilitan la identificación de patógenos y la detección de los genes de resistencia más frecuentes en el ámbito clínico, lo que posibilita una guía terapéutica oportuna.

La identificación rápida de agentes causales es fundamental, por lo que se han incorporado a la práctica métodos de identificación más precisos y veloces, como el uso de la espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF EM), la cual se aplica a partir de colonias cultivadas con una pequeña cantidad de biomasa microbiana de hasta 10x4–10x5 bacterias (Hou *et al.*, 2019). Esta técnica consiste en obtener un espectro de masas en un tiempo determinado al ionizar las proteínas bacterianas, lo que se compara con una base de datos. Al igual que los métodos moleculares, este procedimiento reduce el tiempo de identificación a menos de una hora, con valores de identificación para bacterias gramnegativas de 92,5–99.8 % en el ámbito de género y 91,7–98.2 % en el ámbito de especie para bacterias grampositivas, 92,5–95.5 % y 91,7–92.8 %, respectivamente (Hou *et al.*, 2019).

Fase posanalítica

Finalmente, en la fase posanalítica se emite un informe de laboratorio, el cual es producto de un proceso activo de integración de los datos microbiológicos asociados al contexto clínico del paciente, con el objetivo de traducir el hallazgo microbiológico en una decisión terapéutica adecuada en el menor tiempo posible (Miller *et al.*, 2024). Esta fase constituye

un punto crítico de intervención para el equipo responsable del Programa de Bacteriemias, ya que es el momento en que se puede influir directamente en la elección y modificación de la terapia antibiótica mediante recomendaciones precisas, facilitadas por una interpretación experta del resultado microbiológico.

Existen estudios de tipo prepost que han demostrado cómo una reorganización y un flujo continuo de trabajo en el laboratorio de microbiología resultan en una mejora en el tiempo de respuesta, acortando los tiempos críticos (Paluch *et al.*, 2025). Aunque aún no se ha evidenciado una relación lineal entre los resultados y una mejora directa en la tasa de mortalidad, se puede inferir un impacto indirecto, además de constituir un punto de partida para la mejora en la calidad de los servicios.

Se demuestra que los retrasos en esta fase, principalmente en la notificación de hemocultivos positivos, se asocian con un inicio tardío de la terapia antimicrobiana efectiva, lo cual incrementa la mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria (Messacar *et al.*, 2017). Por lo tanto, aunque el laboratorio identifique un patógeno en un hemocultivo con rapidez, si la notificación no se realiza a través de mecanismos eficientes, las acciones clínicas pertinentes se ven limitadas debido a que el resultado no se socializa oportunamente.

A partir de lo expuesto, se reconoce la necesidad de implementar un flujo de trabajo continuo y sin interrupciones, sustentado en la operatividad del Laboratorio de Microbiología durante las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Este enfoque es indispensable para reducir los intervalos críticos entre la detección de un hemocultivo positivo y el inicio de una terapia antimicrobiana dirigida, factor estrechamente vinculado con la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, es importante señalar que los sistemas de salud enfrentan restricciones técnicas, logísticas y económicas que dificultan la viabilidad de este modelo de atención ininterrumpida.

A pesar de estas limitaciones, se desprende una conclusión fundamental: la disponibilidad de un Servicio de Microbiología 24 horas, los 7 días de la semana constituye un requisito esencial, aunque insuficiente por sí solo, para modificar de manera sustancial el pronóstico clínico. Su verdadero impacto se manifiesta cuando se integra con una respuesta clínica inmediata y coordinada, en la que la interacción estrecha entre el microbiólogo y el

infectólogo adquiere un papel preponderante. Mientras el primero garantiza la notificación oportuna de resultados críticos, el segundo asegura la adecuación de la terapia antimicrobiana en tiempo real, lo que permite optimizar la cobertura empírica, reducir la exposición innecesaria a antimicrobianos de amplio espectro y, en última instancia, mejorar los desenlaces clínicos.

Programa de optimización de antimicrobianos

Durante décadas se han implementado estrategias para mejorar la prescripción de antibióticos, a través de programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) o Antimicrobial Stewardship Program (ASP). Hace 28 años se empleó por primera vez el término *stewardship*, en el que se propuso que la restricción de antibióticos puede prevenir la selección de resistencia antimicrobiana (McGowan, 1996).

Este programa se definió por consenso, junto con la Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), como: "Aquellas intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de agentes antibióticos mediante la promoción de la selección de un régimen farmacológico antibiótico óptimo incluyendo la dosis, duración de terapia y ruta de administración" (Fishman, 2012, s. p.).

En el año 2015, por primera vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó informes mundiales sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM) y los datos de consumo de antimicrobianos, a través del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos (GLASS), alertando sobre el rápido desarrollo de la resistencia y cómo la vigilancia del consumo de antimicrobianos puede tener un impacto sobre esta. El equipo de PROA debe ser multidisciplinario, conformado principalmente por personal médico, especialistas en Infectología y farmacéuticos y puede incluir: epidemiólogos, microbiólogos, especialistas en Medicina Interna, especialistas en Cirugía, entre otros.

Los beneficios de estos programas incluyen la detección y reducción de microorganismos multirresistentes, así como la vigilancia de la eficacia terapéutica y la seguridad del

paciente. Se han observado beneficios económicos, reflejados en la disminución de los costos secundarios debido a la reducción en la duración de la terapia, el menor uso de antibióticos de amplio espectro y alto costo y el acortamiento de la estancia hospitalaria de la población (Huebner *et al.*, 2019).

El PROA incluye entre sus estrategias la intervención en pacientes con bacteriemia, mediante la monitorización y optimización de su tratamiento (Barlam *et al.*, 2016). Se demuestra que este tipo de intervenciones se traduce en mejoras en las tasas de supervivencia, con una disminución de la mortalidad a los 14 y 30 días (OR, 0,47; IC del 95 %, 0,26-0,85 y OR, 0,56; IC del 95 %, 0,34-0,93, respectivamente) en casos de bacteriemias por *S. aureus* (López-Cortés *et al.*, 2013).

La intervención del PROA, junto con una alerta microbiológica en tiempo real, demuestra en estudios pre y posintervención una mejoría en la tasa de administración de terapia apropiada de hasta un 21.2 %, principalmente en microorganismos multirresistentes (Di Marcello *et al.*, 2025).

Además, se demuestra una reducción en la mediana de tiempo hasta la terapia efectiva, con un promedio de aproximadamente 29 horas menos, así como un descenso del 28 % en la mortalidad cuando se combinaba el uso de pruebas diagnósticas rápidas y la intervención del equipo de optimización de antimicrobianos (Peri *et al.*, 2024).

Estos programas también contribuyen a la reducción del consumo global de antibióticos y al uso de fármacos con actividad de amplio espectro, lo que se traduce en un menor costo y una menor presión selectiva sobre patógenos multirresistentes (Nathwani *et al.*, 2019). Además, se ha evidenciado una reducción estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria, de aproximadamente 3.24 días por paciente (Nathwani *et al.*, 2019).

En términos de impacto económico y costo-efectividad, la implementación de pruebas de diagnóstico rápido, combinadas con la gestión de PROA, puede generar ahorros en el sistema de salud de hasta $19,833 USD por año de vida ajustado por calidad (QALY) en pacientes con infección del torrente sanguíneo, debido a la morbilidad que esta produce (Pliakos *et al.*, 2018). Con lo anterior, resulta evidente que el abordaje integral de las bacteriemias exige una articulación efectiva entre los diferentes actores involucrados en

la atención del paciente. En particular, el papel del laboratorio de microbiología es fundamental, ya que proporciona el análisis oportuno y las alertas necesarias para la detección temprana del evento. A partir de esta información, la interpretación clínica y la implementación de medidas terapéuticas por parte de los médicos tratantes, así como la asesoría especializada de los equipos PROA cuando sea posible, son esenciales para garantizar un manejo adecuado y pertinente.

Capítulo III

Capítulo III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de cohorte en un único centro, el Hospital San Juan de Dios, ubicado en San José, que cuenta con 594 camas censables. La muestra incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años con un primer episodio de bacteriemia confirmada durante su estancia hospitalaria entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2025. A partir del sistema de microbiología REAL, se generó un listado maestro de hemocultivos del período en estudio, el cual fue verificado en el expediente electrónico.

Inicialmente, se registró un total de 3330 frascos de hemocultivos tomados; de estos, 2736 (82.9 %) no evidenciaron crecimiento microbiológico, mientras que 564 (17.1 %) resultaron positivos. Posteriormente, se depuraron los registros duplicados, lo que ocasionó la exclusión de 237 muestras repetidas. Finalmente, se obtuvieron 327 hemocultivos para el análisis y la determinación del cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión

1. Paciente de 18 años o más.
2. Hospitalizado en el Hospital San Juan de Dios.
3. Bacteriemias documentadas entre enero y marzo de 2025.
4. El procesamiento del hemocultivo debe realizarse en el HSJD.

Criterios de exclusión

1. Hemocultivo clasificado como contaminante, de acuerdo con los criterios microbiológicos descritos en el marco teórico o según la definición establecida por un infectólogo durante la evaluación del estudio.
2. Hemocultivos realizados en otro centro de salud.
3. Hemocultivos definidos como control de una bacteriemia previa.

4. Solicitud de alta exigida por parte del paciente durante el proceso diagnóstico y terapéutico.

5. Episodio asociado a otros microorganismos no bacterianos en el torrente sanguíneo.

6. Pacientes que presentan un nuevo episodio de bacteriemia dentro de los 30 días posteriores al episodio índice.

7. No se administró cobertura antibiótica contra el agente aislado durante los 6 días posteriores a la toma del hemocultivo, sin que se observara repercusión clínica en términos de mortalidad.

8. Hemocultivos que se obtienen en contexto ambulatorio, ya sea en consulta externa o en la unidad de hemodiálisis.

9. Ausencia o imposibilidad de acceder a la información clínica.

Tamaño de la muestra

De los 327 hemocultivos positivos y, tras la revisión de los expedientes electrónicos, a este grupo se le aplicaron los criterios de exclusión definidos, eliminándose un total de 169 episodios distribuidos según las siguientes razones:

- Nueve casos corresponden a pacientes menores de 18 años.
- Dos casos con altas hospitalarias exigidas.
- Cuatro muestras se obtuvieron en contexto ambulatorio, ya sea en consulta externa o en la unidad de hemodiálisis.
- Dos casos sin disponibilidad de acceso al expediente clínico.
- Veintiún episodios corresponden a aislamientos de microorganismos no bacterianos en sangre.
- Se tomaron 39 hemocultivos como controles posteriores a una bacteriemia diagnosticada.
- Se catalogaron 74 episodios como contaminantes según los criterios microbiológicos institucionales y los establecidos en la literatura.

- Diez episodios corresponden a segundos episodios de bacteriemia ocurridos en un plazo de 30 días después del primer evento.
- Ocho casos no recibieron cobertura antimicrobiana efectiva dentro de los 6 días posteriores al aislamiento, sin que se evidenciara repercusión clínica.

Finalmente, 158 episodios de bacteriemia cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis estadístico (véase la Figura 3).

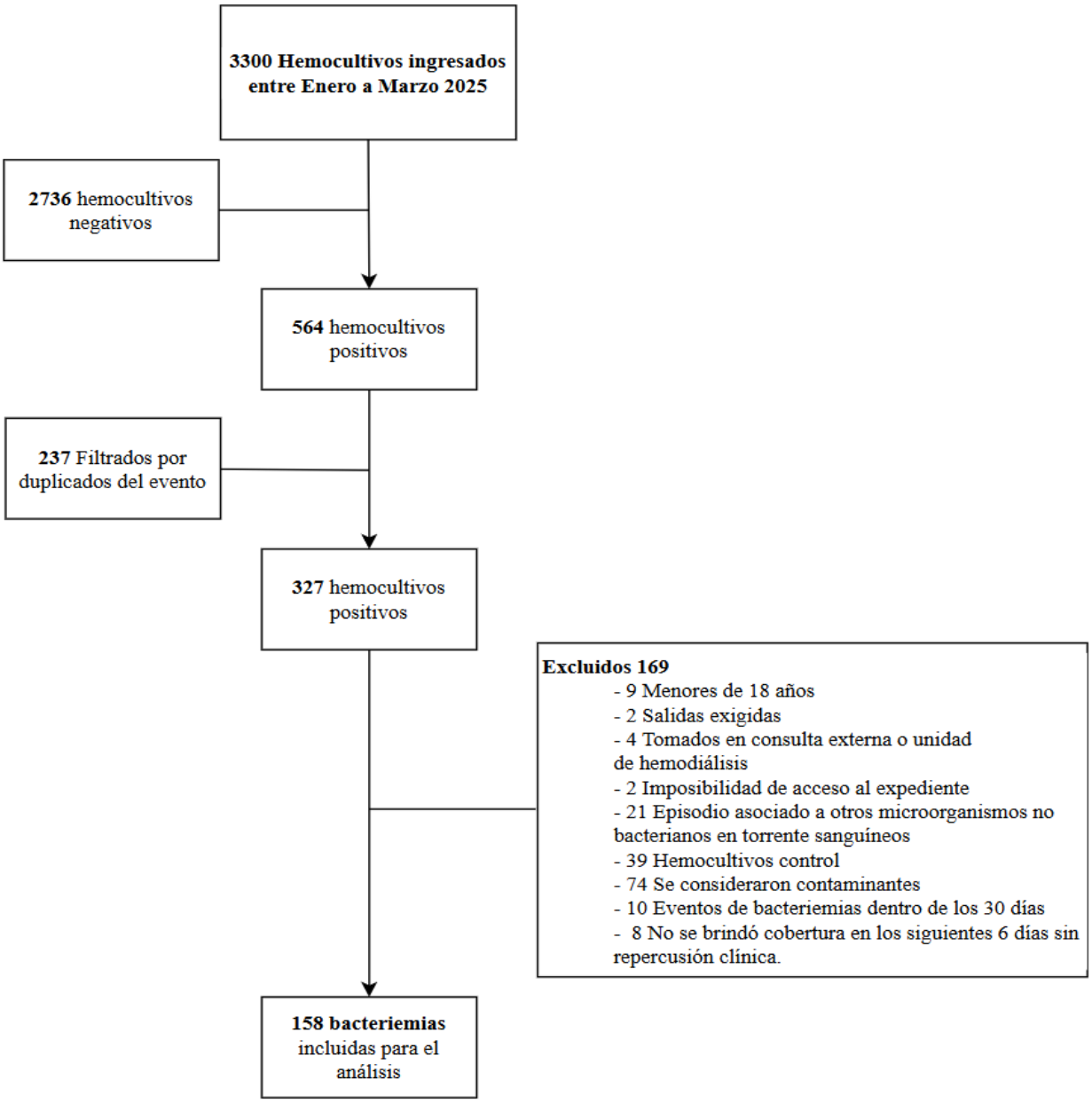

Figura *3. Flujograma de selección muestral.*

Con la cohorte resultante, se revisó el expediente electrónico y se analizaron diversas variables, tales como las sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, las que se relacionan con la administración del tratamiento antimicrobiano y la mortalidad.

Operacionalización de variables

Variables asociadas con el paciente

- Características demográficas: sexo, edad, fecha de ingreso y servicio en el que se encontraba en el momento de la toma del hemocultivo.
- Características clínicas registradas en el expediente clínico que se relacionan con el evento de bacteriemia: hipertensión, diabetes *mellitus* con o sin enfermedad de órgano blanco, enfermedad renal crónica en estadio 3-5, trasplante de órgano sólido, trasplante de células hematopoyéticas, VIH, malignidad hematológica, neoplasias de órgano sólido localizadas o metastásicas, inmunosupresión farmacológica grave (definida en el marco teórico), infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, evento cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria, neumopatía crónica, hepatopatía crónica leve, moderada o severa (definida en el marco teórico), demencia, enfermedad del tejido conectivo y antecedente de enfermedad ulceropéptica.
- Lugar de origen de la bacteriemia: comunitario o nosocomial (definida como aquella que se adquiere después de más de 48 horas de estancia hospitalaria).
- Servicio en el que se encontraba en el momento de la toma del hemocultivo: Emergencias, Medicina, Cirugía, Oncología-Hematología, Ortopedia, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Quemados, Ginecología-Obstetricia.
- Fuente de bacteriemia: urinaria, respiratoria, intraabdominal, piel y tejidos blandos, asociada a catéter intravascular, primaria, sistema nervioso central, endocarditis, mediastinitis, osteoarticular, no clara.

Variables asociadas con el hemocultivo positivo

- Fecha y hora de ingreso del hemocultivo en el laboratorio: este dato se determina en el momento en el que se registra el ingreso del hemocultivo al laboratorio de bacteriología.

- Fecha y hora de positivización: momento en que se registra la positividad en el sistema automatizado de detección de hemocultivos positivos.
- Tiempo de positivización: intervalo transcurrido, desde el ingreso del frasco de hemocultivo al método automatizado hasta que se reporta como positivo.
- Jornada laboral: en la que se documenta la positivización del hemocultivo.
    - Ordinaria: de lunes a viernes, de 7:00 a 16:00 h.
    - Extraordinaria: de lunes a viernes, de 16:00 a 6:59 h; sábados y domingos.
- Identificación definitiva del género y la especie.
- Identificación de resistencia: genotípica y principales hallazgos fenotípicos según la prueba de sensibilidad.
    - BLEE, AmpC, carbapenemasa (KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM), impermeabilidad o eflujo, mecA o mecC y resistencia a meticilina o ninguno.
- Episodio polimicrobiano: se define como la presencia de más de una especie.

Variables asociadas con la terapia antimicrobiana

- Administración o no de antibioticoterapia empírica: se debe especificar qué antimicrobiano se administró, la fecha y la hora de administración, así como si el tratamiento resultó efectivo según el germen identificado y la prueba de sensibilidad correspondiente.
- Administración de terapia antibiótica efectiva: en caso de que la terapia empírica no resulte efectiva según la especie y la prueba de sensibilidad, se documenta la fecha y hora de administración, así como el tiempo transcurrido, desde el ingreso del hemocultivo al laboratorio hasta la indicación del primer antibiótico efectivo.
- Intervalo de tiempo de administración: desde el momento en que el hemocultivo ingresa al laboratorio hasta la administración del primer fármaco efectivo.
    - <1 h; 1–3 h; 3–6 h; 6–12 h; 12–24 h; 24–48 h; 48–72 h; >72 h.

Variables asociadas con la mortalidad

- Mortalidad intrahospitalaria: se considera cuando el paciente estaba hospitalizado en el momento del fallecimiento.
- Mortalidad a los siete días a partir de la fecha en la que se toma la muestra.

- Mortalidad a los 30 días por cualquier causa, contados a partir del día en que se toma la muestra.
- Comorbilidades: evaluadas mediante el índice de comorbilidad de Charlson (se amplía su significado en el marco teórico).
    - Categorizado como 0, 1-2, 3-4, ≥5.

Métodos estadísticos

Con la base de datos final, se realizó el análisis estadístico para evaluar la relación entre el tiempo transcurrido, desde la toma del hemocultivo hasta el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva, definida como aquella que presentaba susceptibilidad *in vitro* y los desenlaces en términos de mortalidad a los 7 y 30 días.

Para el análisis de las características sociodemográficas, clínicas y microbiológicas, se emplearon análisis estadísticos de tendencia central y dispersión apropiados: se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables continuas con distribución sesgada y frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas.

Para comparar los tiempos entre grupos independientes, como el sitio de adquisición de la infección, la jornada en que se positivizó el hemocultivo, la identificación del microorganismo y el perfil de resistencia, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U.

Para analizar la posible asociación entre las variables temporales y las características clínicas y microbiológicas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado. En los casos en los que el número de datos en los grupos resultó muy reducido (frecuencia esperada menor que 5), se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Para todas las pruebas bivariadas se estableció un nivel de significancia estadística bilateral de $\alpha = 0{,}05$.

Debido a que el objetivo principal del estudio fue analizar el efecto de la administración de terapia efectiva como una exposición dependiente del tiempo y evitar el sesgo de tiempo inmortal, se empleó el método de análisis *landmark*. Con este enfoque, se definieron puntos temporales preestablecidos (1, 3, 6, 12, 24, 48 y 72 horas) a partir de la

toma del hemocultivo. En cada punto, se excluyeron los pacientes que fallecieron antes de ese momento o que aún no habían recibido terapia antimicrobiana, garantizando que todos los individuos comparados estuvieran expuestos al riesgo y tuvieran la oportunidad de recibir tratamiento. Para cada *landmark*, se clasificó a los pacientes como.

1. Tratamiento apropiado: antimicrobiano efectivo que se administró en un tiempo igual o menor al *landmark*.
2. Tratamiento inapropiado: antimicrobiano efectivo administrado después del punto de referencia.

A partir de esta clasificación, se construyeron modelos de regresión logística independientes para cada *landmark*, en los cuales la exposición correspondió al estado del tratamiento apropiado o no apropiado en el punto temporal y el desenlace fue la mortalidad. Se estimaron las razones de *odds* (OR) con intervalos de confianza del 95 % para determinar la fuerza de asociación y se realizó un ajuste por comorbilidades aplicando el ICS. En el análisis estadístico se utilizaron las herramientas R Studio y Python.

Capítulo IV

Capítulo IV

RESULTADOS

Con la revisión de expedientes y la aplicación de la metodología definida inicialmente, se incluyeron 158 episodios de bacteriemia para el estudio. Sin embargo, se excluyeron 10 eventos adicionales que no recibieron terapia antibiótica. Por lo tanto, se contó con una n = 148 para el análisis estadístico tipo *landmark* únicamente. No se registraron pérdidas significativas de datos en las variables críticas, con una completitud de datos del 98.88 %.

Características sociodemográficas y clínicas

De los 158 eventos documentados, la mediana de edad fue de 60 años (RIC: 47–71) y predominó el sexo masculino, representando el 58.2 % del total (véase la Tabla 3).

Tabla 3. Características sociodemográficas de los pacientes con hemocultivos positivos en el HSJD.

Característica	N = 158
Edad	
Promedio ± DE (años)	58.4 ± 17.6
Mín.-max. (RIC)	19- 90 [47-71]
Género	
Masculino	92 (58.2 %)
Femenino	66 (41.8 %)
Sitio de adquisición	
Comunitario	89 (56.3 %)
Nosocomial	69 (43.7 %)
Servicio de procedencia	
Emergencias	78 (49.4 %)
Medicinas	34 (21.5 %)
Oncología – Hematología	18 (11.4 %)
Cirugías	9 (5.7 %)
Unidad de quemados.	8 (5.1 %)
Unidad de cuidados intensivos	5 (3.2 %)
Ortopedia	3 (1.9 %)
Ginecología-obstetricia	3 (1.9 %)

Según el sitio de adquisición, se observaron 89 casos (56.3 %) correspondientes a infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que 69 casos (43.7 %) fueron de adquisición nosocomial (véase la Tabla 3).

En cuanto al servicio de procedencia, se observa que el área de emergencias presenta el mayor número de eventos, con 78 bacteriemias (49.4 %), seguido, en orden descendente, por los servicios de medicina con 34 casos (21.5 %), Oncología-Hematología con 18 (11.4 %), cirugía con 9 (5.7 %), Unidad de Quemados con 8 (5.1 %), UCI con 5 (3.2 %), Ortopedia con 3 (1.9 %) y Ginecología-Obstetricia con 3 (1.9 %) (véase la Tabla 3).

En relación con las comorbilidades registradas y los factores predisponentes relevantes para la evolución clínica de las infecciones invasivas, se evidenció que la comorbilidad más frecuente fue la HTA, presente en 80 pacientes (50.6 %). La diabetes se observó en 59 pacientes (37.3 %), constituyéndose como la segunda comorbilidad más frecuente, tanto en aquellos con complicaciones asociadas a la enfermedad como en quienes no las presentaron.

Cabe destacar el elevado número de pacientes con inmunosupresión farmacológica, lo que se registró en un total de 25 pacientes (15.8 %), seguida por otras patologías que por sí mismas, condicionan inmunosupresión, como las neoplasias hematológicas en 20 pacientes (12.7 %) y las de órgano sólido en 14 pacientes (8.9 %). Esto refleja que una proporción considerable presenta algún tipo de predisposición que afecta o modifica su respuesta inmunológica.

Otras comorbilidades que pueden contribuir al desenlace, en términos de mortalidad, se observan en la Tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas

Comorbilidad	N = (%)
HTA	80 (50.6 %)
Diabetes sin complicaciones	48 (30.4 %)
Inmunosupresión farmacológica	25 (15.8 %)
Neoplasia hematológica	20 (12.7 %)
Neoplasia sólida localizada	14 (8.9 %)
IAM	13 (8.2 %)
ECV/TIA	12 (7.6 %)
Demencia	12 (7.6 %)
Insuficiencia cardíaca	11 (7.0 %)
Diabetes con complicaciones	11 (7.0 %)
Enf. ácido péptica	11 (7.0 %)
Hepatopatía	10 (6.3 %)
ERC moderada-severa	8 (5.1 %)
Neoplasia sólida metastásica	8 (5.1 %)
VIH	6 (3.8 %)
Neumopatía crónica	6 (3.8 %)
Enf. tejido conectivo	5 (3.2 %)
Enf. arterial periférica	4 (2.5 %)
TCMH	2 (1.3 %)
ECV: Evento cerebrovascular-IAM: Infarto agudo de miocardio TIA: Isquemia cerebral transitoria-TCMH: Trasplante de células madre hematopoyéticas-VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.	

Con las comorbilidades recolectadas se aplicó el índice de comorbilidad de Charlson (Charlson Comorbidity Index Score, CCI). La mediana del puntaje fue de 3,6 puntos, con una desviación estándar de 2,6, lo que indica una amplia variabilidad en la carga de comorbilidad. El puntaje mínimo observado fue 0 y el máximo 10, mientras que el rango intercuartílico (RIC) se ubicó entre 2 y 5.

Al categorizar el CCI, se observó que la mayor proporción de pacientes se concentró en los rangos intermedios, especialmente en el grupo de 3-4 puntos (31.0 %), seguido por los

grupos de 5-6 puntos (20.9 %) y 1-2 puntos (20.3 %). El 14.6 % de los pacientes no presentaba comorbilidades, mientras que el 13.3 % mostró un CCI elevado (≥7 puntos).

El sitio de origen de la bacteriemia (véase la Tabla 5) se definió en 112 (72.2 %) de los 148 casos, en 44 (27.8 %) casos no se identificó un foco de origen. Los sitios asociados con más frecuencia como causales de las bacteriemias fue el tracto urinario reportándose en 38 casos (24.1 %), la cavidad intraabdominal 24 pacientes (15.2 %) y en 20 eventos (12.7 %) se catalogó a la piel y los tejidos blandos como los sitios responsables de las bacteriemias. 14 casos se asocian a infecciones que se relacionan con el catéter intravascular y 11 (7.0 %) de origen respiratorio. En proporciones aún menores se identificaron las infecciones de origen óseo/articular, presentes en cuatro casos (2.5 %) y la mediastinitis en un solo episodio (0.6 %).

Tabla 5. Distribución de foco de bacteriemia

Foco de infección	n	%
No claro	44	27.8 %
Urinario	38	24.1 %
Intraabdominal	24	15.2 %
Piel/tejidos blandos	20	12.7 %
Catéter intravascular	14	8.9 %
Respiratorio	11	7.0 %
Óseo/articular	4	2.5 %
Mediastinitis	1	0.6 %

Características microbiológicas

En la recolección de datos se evidenció que 87 casos (55 %) de bacteriemias correspondieron a grampositivos y 71 casos (45 %) a gramnegativos. Según el microorganismo, los más frecuentes fueron *E. coli* (45 casos, 28.5 %), *S. aureus* (41 casos, 25.9 %) y *K. pneumoniae* (21 casos, 13.3 %). La distribución por microorganismos se presenta en la Figura 4. En 8 eventos (5 %) se trató de bacteriemias polimicrobianas.

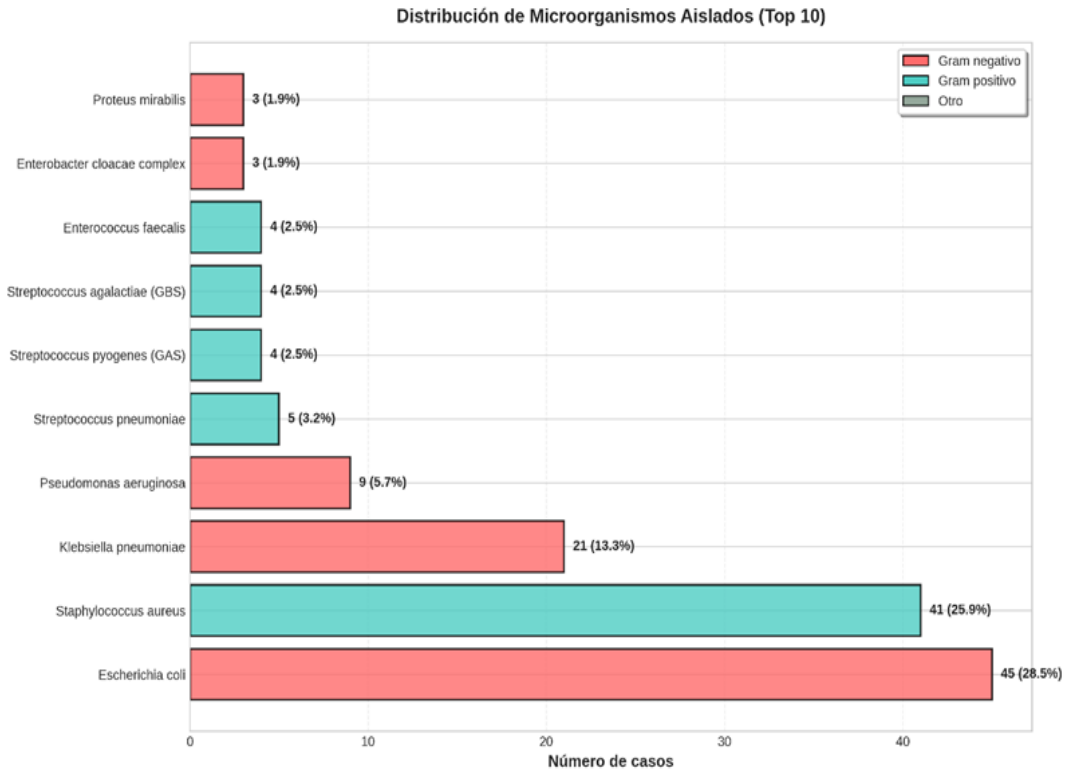

Figura 4. Distribución de microorganismos aislados.

En términos de resistencia antimicrobiana, 54 casos (34.2 %) presentaron algún mecanismo, mientras que en 104 casos (65.8 %) no se documentó. Con respecto a la jornada de positivización, 124 episodios (78.5 %) ocurrieron durante la jornada extraordinaria y 34 (21.5 %) a lo largo de la jornada ordinaria. En la Figura 5 y la Figura 6 se observa la distribución entre el tiempo de positivización y la jornada según la toma del hemocultivo.

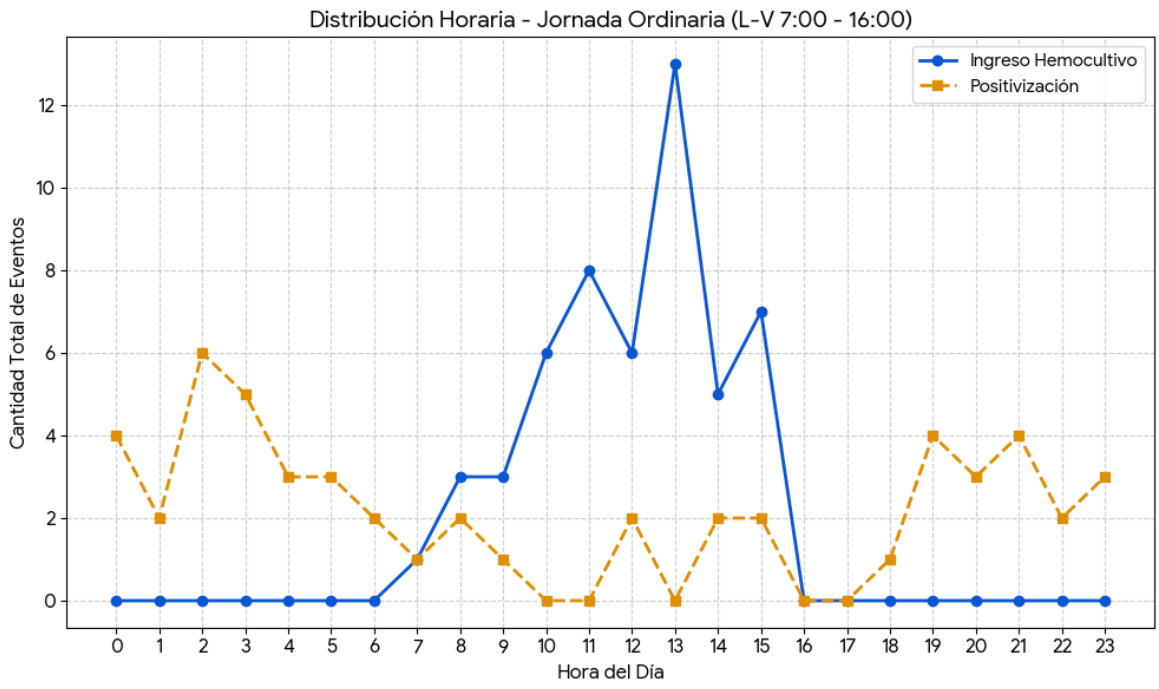

Figura *5. Distribución horaria en la toma de hemocultivos y su positivización en jornada ordinaria*

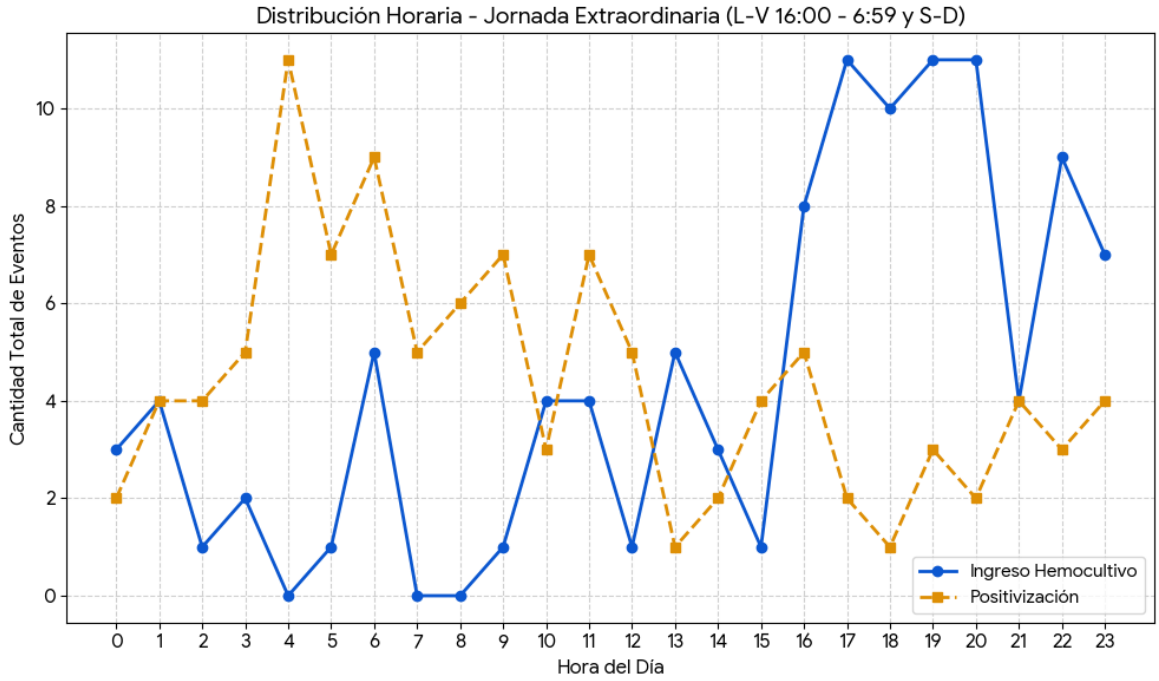

Figura *6. Distribución horaria en la toma de hemocultivos y su positivización en jornada extraordinaria*

Variables asociadas a la administración antimicrobiana

De los 158 episodios de bacteriemia, en 34 casos (21.5 %) no se brindó terapia antibiótica empírica asociada al evento clínico, mientras que en 124 casos (78.5 %) se administró. De estos 124, 82 pacientes (66.1 %) recibieron una terapia efectiva y 42 (32.9 %) no la recibieron.

Los 148 casos se distribuyeron de acuerdo con los intervalos horarios de inicio de la prescripción antibiótica, así el intervalo donde se concentra el mayor número de inicio de prescripciones se ubica en los primeros 60 minutos, con 66 (41.8 %) eventos. Siguiendo las recomendaciones internacionales, 50 % recibió el antibiótico antes de las 3 horas, % y 50 % después de este tiempo. En la Tabla 6 y la Figura 7 se caracteriza la distribución según el intervalo de inicio en horas.

Tabla 6. Distribución de administración de ATB efectivo según punto landmark.

Intervalo a ATB efectivo	n	%	Acumulado %
<1 h	66	41.8 %	41.8 %
1–3 h	10	6.3 %	48.1 %
3–6 h	6	3.8 %	51.9 %
6–24 h	40	25.3 %	77.2 %
24-48	17	10.8 %	88.0 %
48-72	7	4.4 %	92.4 %
>72	2	1.3 %	93.7 %

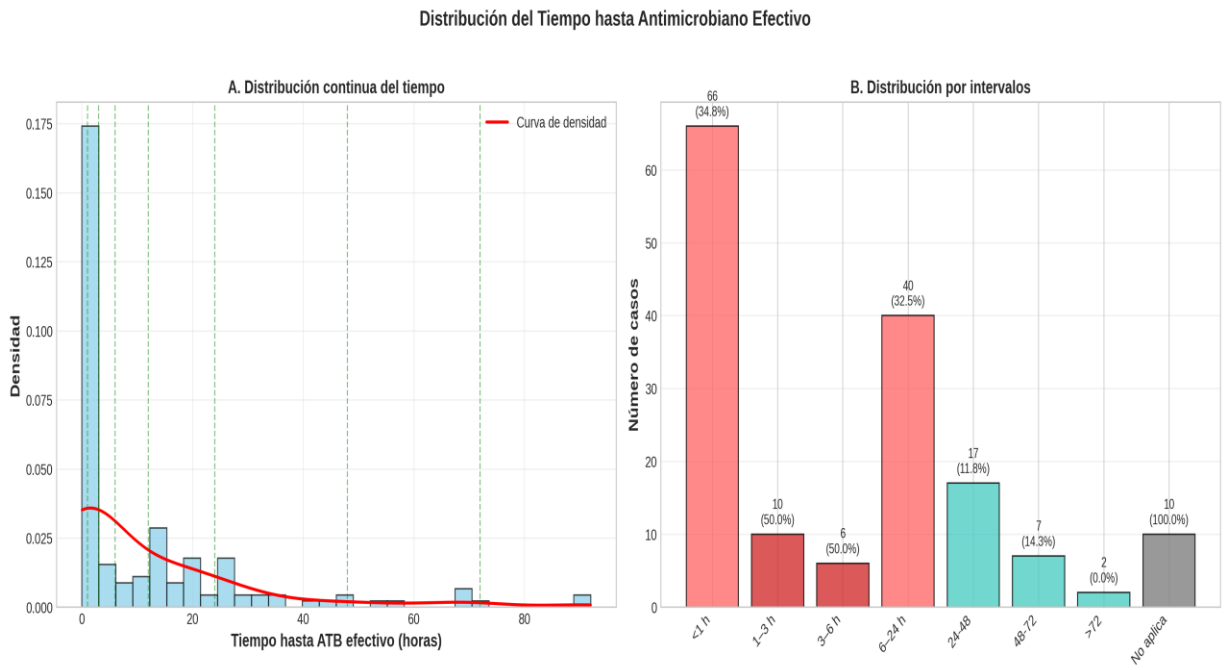

Figura *7. Distribución del tiempo hasta ATB efectivo. A. Distribución continua del tiempo. B. Distribución por intervalos.*

La mediana del tiempo transcurrido, desde la positivización del hemocultivo hasta la administración de un antimicrobiano efectivo, fue de 2.5 horas [RIC: 0.0-17.2]. La distribución presentó una gran variabilidad, con un rango de 0.0 a 92.0 horas, como se observa en la Figura 4 donde la densidad de casos se concentra cerca del tiempo 0 y la curva se extiende hasta las 92.0 horas. Se identificaron diferencias según el tipo de microorganismo: en gramnegativos, la mediana fue de 0.0 horas [RIC: 0.0-15.0], mientras que en grampositivos fue de 7.5 horas [RIC: 0.0-19.2] (p = 0.107). Asimismo, la presencia de resistencia mostró discrepancias en el tiempo de administración de la terapia efectiva, con una mediana de 14.0 horas [RIC: 0.0-23.5] en gérmenes con alguna clase de resistencia y de 0.0 horas [RIC: 0.0-14.0] en gérmenes sensibles (p = 0.001), lo cual se representa en la Figura 8.

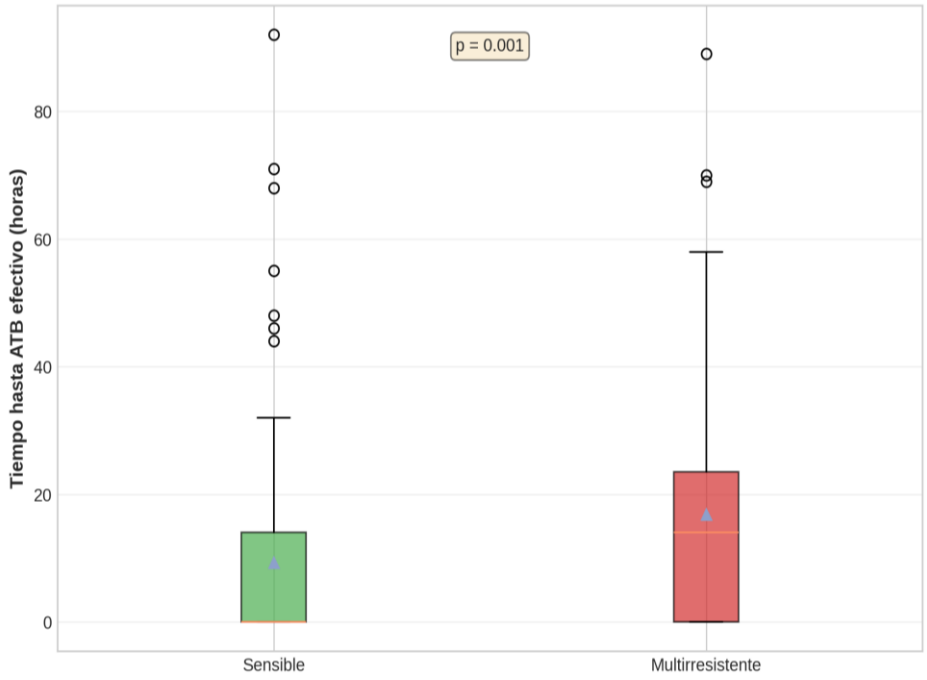

Figura *8. Tiempo hasta ATB efectivo por resistencia antimicrobiana.*

Se realizó, además, el análisis de la relación del tiempo hasta la administración de antimicrobiano efectivo según el sitio de adquisición de la infección (comunidad vs. nosocomial) y la jornada de positivización del hemocultivo (ordinaria vs. extraordinaria).

Los 148 episodios de bacteriemia se dividieron según lugar de adquisición: 83 de origen comunitario y 65 nosocomial. De acuerdo con la prueba de Mann-Whitney U existe una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de inicio de antibioticoterapia según el sitio de adquisición del cuadro, siendo los de inicio nosocomial los que presentan mayor atraso en la prescripción (U=1834.0; p = 0.0005).

La mediana del tiempo hasta la administración de terapia efectiva varía según el origen de la adquisición de la bacteriemia, siendo de 0 horas en los eventos clasificados como comunitarios (RIC 0–14.5) y de 11 horas en los nosocomiales (RIC 0–25).

La dispersión temporal también fue mayor en las infecciones nosocomiales, con un P90 de 45.2 horas en comparación con 24.4 horas en la comunidad (véase la Tabla 7).

Tabla 7. Diferencias entre administración de ATB efectivo según sitio de adquisición.

Estadístico	Comunidad (n = 83)	Nosocomial (n = 65)	Diferencia
Media ± DE	8.27 ± 15.36	16.54 ± 20.93	-8.27
Mediana	0.00	11.00	-11.00
P25-P75	0.00-14.50	0.00-25.00	-
P10	0.00	0.00	0.00
P90	24.40	45.20	-20.80
Mínimo	0.00	0.00	-
Máximo	92.00	89.00	-
Rango	92.00	89.00	-

Al categorizar los intervalos, se observó una asociación significativa entre el sitio de adquisición y la distribución de los intervalos ($\chi^2 = 16.65$; gl = 7; $p = 0.0198$). En particular, el 57.8 % de los casos comunitarios recibió terapia efectiva en menos de una hora, mientras que esto ocurrió en solo el 27.7 % de los casos nosocomiales. Los retrasos entre 24 y 72 horas fueron más frecuentes en pacientes con infección nosocomial (24–48 h: 15.4 %; 48–72 h: 9.2 %) (véase la Tabla 8).

Estos hallazgos demuestran que las infecciones nosocomiales se asocian con una mayor demora en el inicio de la terapia antimicrobiana adecuada, con una significancia estadística robusta ($p < 0.001$).

Tabla 8. Distribución según la administración de antibioticoterapia de acuerdo con punto temporal y sitio de adquisición.

Intervalo de tiempo	Comunidad n (%)	Nosocomial n (%)
<1 h	48 (57.8 %)	18 (27.7 %)
1-3 h	4 (4.8 %)	4 (6.2 %)
3-6 h	4 (4.8 %)	4 (6.2 %)
6-12 h	4 (4.8 %)	7 (10.8 %)
12-24 h	14 (16.9 %)	15 (23.1 %)
24-48 h	7 (8.4 %)	10 (15.4 %)
48-72 h	1 (1.2 %)	6 (9.2 %)
>72 h	1 (1.2 %)	1 (1.5 %)

Al comparar los tiempos hasta la administración de la terapia antimicrobiana efectiva según el momento de positivización entre las jornadas ordinaria (n = 28) y extraordinaria (n = 120), se determinó que no se observaron diferencias marcadas en la distribución general de los valores. La media en la jornada ordinaria fue de 10.07 ± 16.05 horas, mientras que en la jornada extraordinaria fue de 12.32 ± 18.96 horas, con una diferencia absoluta de –2.25 horas. Las medianas también fueron similares (3.00 horas vs. 2.00 horas). Los percentiles, rangos y valores extremos mostraron variaciones mínimas entre ambas jornadas, sin sugerir una tendencia sistemática hacia mayor retraso en algunos de los grupos (véase la Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de tiempo de administración de antibioticoterapia efectivo según jornada de positivización.

Estadístico	Ordinaria (n = 28)	Extraordinaria (n = 120)	Diferencia
Media ± DE	10.07 ± 16.05	12.32 ± 18.96	-2.25
Mediana	3.00	2.00	1.00
P25-P75	0.00-15.25	0.00-18.25	-
P10	0.00	0.00	0.00
P90	27.10	32.20	-5.10
Mínimo	0.00	0.00	-
Máximo	70.00	92.00	-
Rango	70.00	92.00	-

Mediante la prueba no paramétrica de Mann–Whitney U, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos hasta la antibioticoterapia efectiva entre ambas jornadas (U-estadístico = 1737.00, p = 0.7720).

Cuando los tiempos se dividieron en intervalos clínicamente relevantes, se observaron variaciones significativas en la proporción de pacientes tratados oportunamente entre ambos grupos. En la jornada extraordinaria, una mayor proporción recibió el antibiótico efectivo antes de una hora (47.5 % vs. 32.1 %). En contraste, la jornada ordinaria presentó porcentajes ligeramente superiores en algunos intervalos intermedios, por ejemplo, entre 3 y 6 horas: 17.9 % vs. 2.5 % (véase la Tabla 10 y la Figura 9).

Tabla 10. Distribución temporal de administración de antibioticoterapia según jornada de positivización.

Intervalo de tiempo	Ordinaria n (%)	Extraordinaria n (%)
<1 h	9 (32.1 %)	57 (47.5 %)
1-3 h	4 (14.3 %)	4 (3.3 %)
3-6 h	5 (17.9 %)	3 (2.5 %)
6-12 h	1 (3.6 %)	10 (8.3 %)
12-24 h	5 (17.9 %)	24 (20.0 %)
24-48 h	3 (10.7 %)	14 (11.7 %)
48-72 h	1 (3.6 %)	6 (5.0 %)
>72 h	0 (0.0 %)	2 (1.7 %)

El análisis mediante chi-cuadrado valida que la distribución de los tiempos difirió significativamente entre las jornadas ($\chi^2 = 17.47$, gl = 7, p = 0.0146). La distribución por intervalos reveló una asociación significativa entre la jornada de positivización y la temporalidad de la administración del tratamiento antimicrobiano. La mayor concentración de casos tratados en menos de 1 hora durante la jornada extraordinaria fue el factor que contribuyó a esta diferencia significativa.

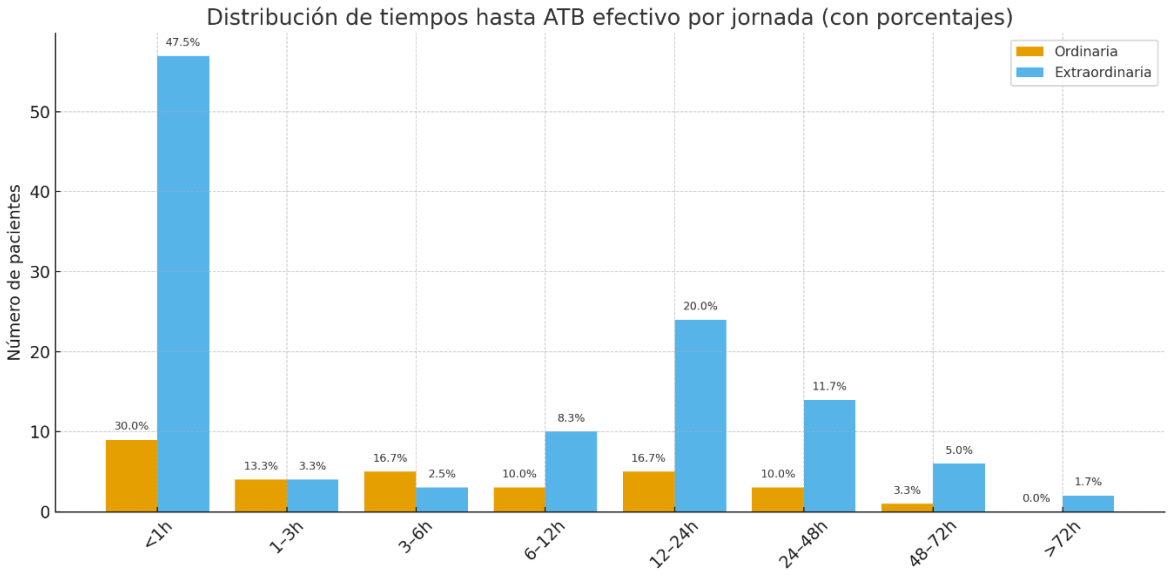

Figura *9. Distribución de tiempos hasta ATB efectivo por jornada de positivización.*

Análisis sobre mortalidad

En la cohorte de 158 episodios de bacteriemia, la mortalidad global a 30 días fue de 57 casos (36.1 %). La mortalidad temprana a 7 días correspondió a 39 casos (24.7 %). Se observaron diferencias en la mediana de edad entre los pacientes que sobrevivieron (55,2 ± 18,4 años) y aquellos que fallecieron a los 30 días (64,2 ± 14,5 años). No se identificaron discrepancias significativas en la mortalidad a 30 días entre los géneros masculino y femenino, con 32 (56.1 %) y 25 (43.9 %) casos respectivamente (p = 0,817).

En relación con la carga de comorbilidad, medida mediante el índice de Charlson, se observó una distribución heterogénea en la cohorte. La mayoría de las personas pacientes obtuvo un puntaje entre 1 y 4, con un 31.0 % en la categoría de 3–4 puntos y un 20.3 % en la de 1–2 puntos. Solo el 14.6 % no presentó comorbilidades registradas, mientras que el 13.3 % alcanzó un puntaje ≥7, correspondiente a la mayor carga de enfermedades crónicas.

Al comparar los puntajes del CCI entre los pacientes vivos y aquellos fallecidos a los 30 días, se observa una relación significativa entre una mayor comorbilidad y la mortalidad. Los pacientes con un CCI igual a 0 representaron el 19.8 % de los sobrevivientes, pero solo el 5.3 % de los fallecidos. En contraste, el grupo con CCI ≥7

presentó una proporción considerablemente mayor entre los fallecidos (19.3 %) en comparación con los vivos (9.9 %). Este patrón se mantuvo en las categorías intermedias, donde los puntajes de 3–4 y 5–6 concentraron un mayor porcentaje de mortalidad (36.8 % y 26.3 %, respectivamente). El análisis estadístico confirmó una asociación significativa entre una comorbilidad elevada y la mortalidad a 30 días (p = 0.013), lo que evidencia una mayor carga de enfermedades de base entre los pacientes con desenlace fatal (véase la Tabla 11).

Tabla 11. Mortalidad según puntaje del índice de Charlson.

Índice de Charlson	Total (n = 158)	Vivos (n = 101)	Fallecidos 30d (n = 57)	p-valor
0	23 (14.6 %)	20 (19.8 %)	3 (5.3 %)	**0.013**
1-2	32 (20.3 %)	25 (24.8 %)	7 (12.3 %)	
3-4	49 (31.0 %)	28 (27.7 %)	21 (36.8 %)	
5-6	33 (20.9 %)	18 (17.8 %)	15 (26.3 %)	
≥7	21 (13.3 %)	10 (9.9 %)	11 (19.3 %)	

En relación con el sitio de adquisición de la bacteriemia, el 56.3 % de los casos correspondió a infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que el 43.7 % tuvo origen nosocomial. La proporción de casos comunitarios fue similar entre los pacientes vivos (54.5 %) y los fallecidos (59.6 %), al igual que los casos nosocomiales, que representaron el 45.5 % en los vivos y el 40.4 % en los fallecidos. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 30 días según el origen comunitario o nosocomial de la infección (p = 0.642), lo que sugiere que, en esta cohorte, el sitio de adquisición no tuvo un impacto relevante en el desenlace.

Con respecto a la mortalidad según el microorganismo, en este análisis solo se contabilizaron aquellos que presentaron dos o más eventos asociados a dicho microorganismo. Por lo tanto, estos se incluyeron en la categoría de *otros* (n = 10) debido a la fuerza del valor estadístico. Se observa que los microorganismos gramnegativos fueron los más frecuentes (52.5 %), seguidos por los grampositivos (39.2 %) y otros microorganismos (8.2 %). Al comparar la mortalidad a 30 días entre las categorías, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.136) de acuerdo con Gram.

El subanálisis por especie mostró una variabilidad importante en la mortalidad a 7 y 30 días (véase la Tabla 8). Al desagregar el análisis en el ámbito de especie, se identificó un patrón más detallado, aunque igualmente sin asociaciones significativas. *E. coli*, el microorganismo más frecuente en la cohorte (45 episodios, 28.5 %), presentó una mortalidad a 30 días del 31.1 %, sin asociación estadística con el desenlace (OR 0.74; IC95 % 0.35–1.54; p = 0.466). *S. aureus*, con 41 episodios (25.9 %), mostró una mortalidad superior del 43.9 %, aunque nuevamente sin significancia estadística (OR 1.57; IC95 % 0.76–3.24; p = 0.259). En el caso de *K. pneumoniae* (21 episodios, 13.3 %), la mortalidad fue del 33.3 % (p = 1.000; OR 0.87; IC95 % 0.33–2.20). *P. aeruginosa* presentó una mortalidad del 44.4 % (p = 0.723; OR 1.45; IC95 % 0.37–5.63).

Destacó la elevada mortalidad de *S. pneumoniae*, tanto a 7 días (60 %) como a 30 días (60 %), aunque tampoco alcanzó significancia estadística (OR 2.75; IC95 % 0.45–16.97; p = 0.352), probablemente debido al pequeño tamaño muestral (n = 5). De manera similar, *E. faecalis* presentó la mortalidad proporcional más alta (75 %), aunque sin asociación significativa (OR 5.56; IC95 % 0.56–54.71; p = 0.134), también limitado por el escaso número de casos (n = 4). Otras especies, como *Proteus mirabilis* y *Enterobacter* cloacae complex, no presentaron mortalidad en esta cohorte. En conjunto, estos resultados evidencian una marcada heterogeneidad en las proporciones de mortalidad entre especies. Pero, ninguna alcanzó un valor de $p < 0.05$. Esto sugiere que, en esta cohorte, el tipo de microorganismo no fue un predictor independiente de mortalidad, a pesar de la variabilidad observada en las proporciones crudas.

En la Figura 10 y la Tabla 12 se observa la distribución gráfica de la mortalidad a 7 y 30 días según el microorganismo, lo que evidencia visualmente esta heterogeneidad: especies como *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentaron una mortalidad temprana elevada, mientras que *S. aureus* y *E. coli* mostraron un incremento más pronunciado hacia los 30 días.

Tabla 12. Mortalidad a los 7 y 30 días según microorganismo.

Microorganismo	n (%)	Mortalidad 7d	Mortalidad 30d	OR crudo [IC95 %]	p-valor
E. coli	45 (28.5 %)	8 (17.8 %)	14 (31.1 %)	0.74 [0.35-1.54]	**0.466**
S. aureus	41 (25.9 %)	15 (36.6 %)	18 (43.9 %)	1.57 [0.76-3.24]	**0.259**
K. pneumoniae	21 (13.3 %)	4 (19.0 %)	7 (33.3 %)	0.87 [0.33-2.30]	**1.000**
P. aeruginosa	9 (5.7 %)	3 (33.3 %)	4 (44.4 %)	1.45 [0.37-5.63]	**0.723**
S. pneumoniae	5 (3.2 %)	3 (60.0 %)	3 (60.0 %)	2.75 [0.45-16.97]	**0.352**
S. pyogenes (GAS)	4 (2.5 %)	1 (25.0 %)	1 (25.0 %)	0.58 [0.06-5.74]	**1.000**
S. agalactiae (GBS)	4 (2.5 %)	1 (25.0 %)	2 (50.0 %)	1.80 [0.25-13.14]	**0.620**
E. faecalis	4 (2.5 %)	1 (25.0 %)	3 (75.0 %)	5.56 [0.56-54.71]	**0.134**
E. cloacae complex	3 (1.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	NC	NC
P. mirabilis	3 (1.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	NC	NC

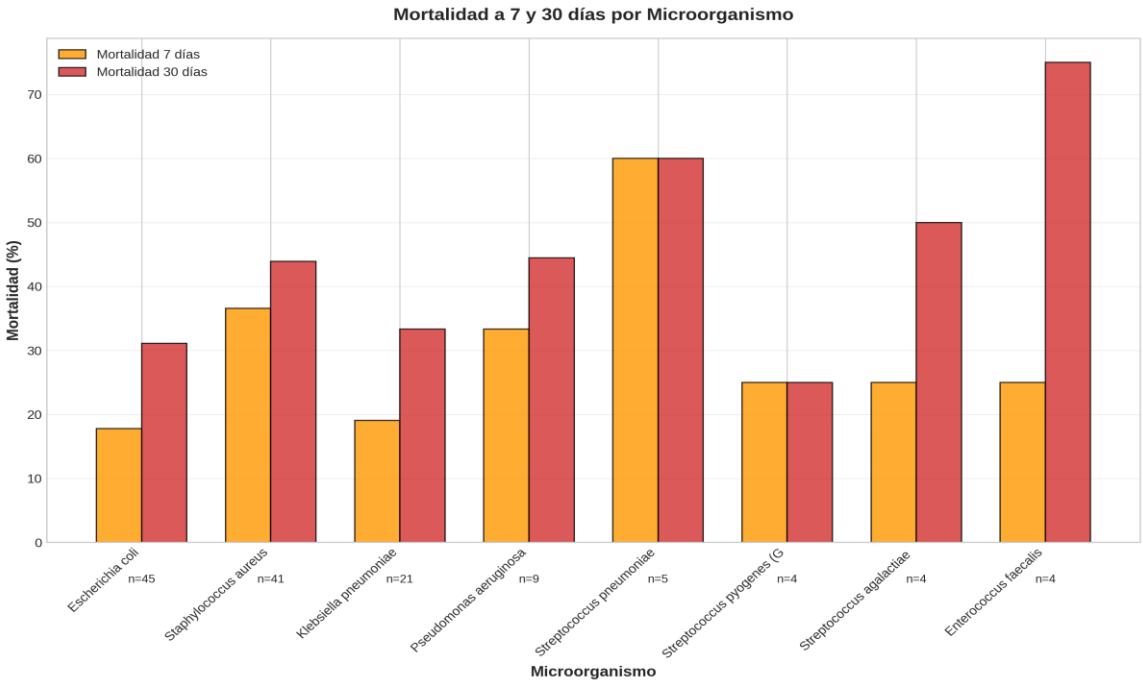

Figura *10. Gráfico de mortalidad a los 7 y 30 días según el microorganismo.*

Cincuenta y cuatro episodios (34.2 %) se produjeron por microorganismos con resistencia antimicrobiana y 104 episodios (65.8 %) por microorganismos sensibles. La mortalidad a

los 7 días, según la presencia o ausencia de resistencia, fue prácticamente idéntica entre ambos grupos (24.1 % frente a 25.0 %, p = 1.000), al igual que la mortalidad a los 30 días (33.3 % frente a 37.5 %, p = 0.732). La mortalidad intrahospitalaria tampoco mostró diferencias significativas de acuerdo con el perfil de resistencia (33.3 % en el grupo con resistencia frente a 38.5 % en el grupo sensible, p = 0.645).

Como se detalló previamente, para el análisis *landmark* se excluyeron 10 casos debido a la falta de cobertura antibiótica efectiva en el período establecido. Es importante destacar que este subgrupo presentó una mortalidad del 90 % a los 7 días y del 100 % a los 30 días. Posteriormente, el examen estadístico se ajustó considerando el índice de comorbilidad de Charlson (ICC), el sitio de adquisición, la naturaleza polimicrobiana del episodio y el tiempo de positivización.

Al evaluar la relación entre el tiempo transcurrido hasta el inicio de la terapia antimicrobiana efectiva y la mortalidad a 30 días, se reportó una asociación marcada y consistente del riesgo de mortalidad durante las primeras 12 horas (véase la Tabla 13, la Tabla 14 y la Figura 11).

En el punto *landmark* de una hora, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que no habían recibido un antimicrobiano efectivo. El análisis ajustado mostró un incremento sustancial del riesgo, con un OR de 21.728 y un intervalo de confianza del 95 % entre 8.587 y 54.977, lo que indica que el retraso en la administración durante la primera hora se asoció con un aumento pronunciado de la mortalidad, con una significancia estadística robusta (p < 0.001).

A las 3 horas, se mantiene la relación observándose que, sin un tratamiento efectivo dentro de este período, el riesgo de fallecer a 30 días se incrementa casi nueve veces en comparación con quienes recibieron la terapia idónea antes de las tres horas (OR ajustado 9.067; IC95 %: 4.664–17.626; p < 0.001). De igual manera, en el análisis a las 6 horas, el retraso en recibir la terapia adecuada continuó siendo un predictor significativo de mortalidad, con un OR ajustado de 6.868 (IC95 %: 3.479–13.559; p < 0.001).

En el punto de las 12 horas, a pesar de un menor número de eventos, la asociación se mantiene y evidencia nuevamente un incremento importante del riesgo, con un OR ajustado de 12.519 (IC95 %: 4.893–32.031; p < 0.001).

Tabla 13. Distribución según antibiótico apropiado o inapropiado de acuerdo con punto temporal.

Landmark (h)	Antibiótico inapropiado	Antibiótico apropiado	Excluidos
1	23/78	1/47	23
3	18/69	2/52	27
6	14/62	2/55	31
12	10/53	1/59	36
24	3/26	0/78	44
48	⅛	0/94	46
72	0/2	0/99	47

Tabla 14. Eventos de mortalidad a los 30 días y asociación según punto temporal.

Landmark (h)	N	Eventos	OR crudo	OR ajustado	IC 95 %	p-valor
1	125	24	19,236	21,728	(8.587-54.977)	<0.001
3	121	20	8,824	9,067	(4.664-17.626)	<0.001
6	117	16	7,729	6,868	(3.479-13.559)	<0.001
12	112	11	13,488	12,519	(4.893-32.031)	<0.001
24	104	3	N/A	N/A	N/A	N/A

Los puntos *landmark* posteriores a las 24 horas (48 h y 72 h) no se incluyeron en el análisis inferencial debido al bajo número de eventos. En estos momentos se observó una reducción significativa en la frecuencia, tanto de mortalidad como de pacientes expuestos. Por ejemplo, a las 48 horas se registró únicamente un evento en el grupo con terapia inapropiada y ninguno en el grupo con terapia apropiada, mientras que a las 72 horas no se presentaron eventos en ninguno de los grupos.

Se analizó si un punto de corte de 3 horas para iniciar la terapia antimicrobiana efectiva se asociaba con diferencias en la mortalidad a 30 días. Se incluyeron 148 pacientes en este

subanálisis, divididos entre quienes recibieron antibiótico efectivo en menos de 3 horas (n = 74) y aquellos en quienes la administración ocurrió después de 3 horas (n = 74). La mortalidad a 30 días fue del 36.5 % (27/74) en el grupo que recibió el tratamiento efectivo en las primeras 3 horas y del 27.0 % (20/74) en el grupo que recibió la antibioticoterapia luego de 3 horas. Esta diferencia no alcanzó significancia estadística (p = 0.289). Sin embargo, como se mencionó, los retrasos más allá de las 3 horas se asociaron con un incremento significativo en la mortalidad (OR ajustado 9.067; IC95 %: 4.664–17.626; p < 0.001).

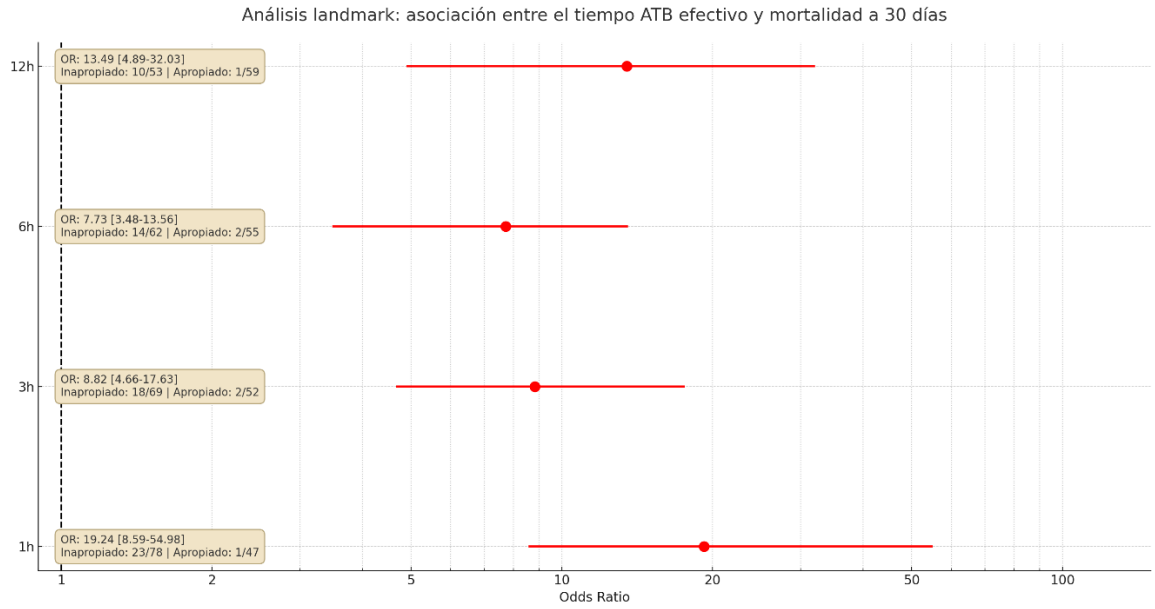

Figura *11. Forest Plot del análisis landmark de asociación entre el tiempo de administración de ATB efectivo y mortalidad a 30 días.*

Al evaluar la mortalidad temprana a 7 días con base en puntos de *landmark* sucesivos, no se identificó una diferencia significativa en el riesgo de muerte durante la primera semana de evolución entre los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana apropiada o inapropiada antes de cada punto temporal. Este análisis incluyó un total de 148 episodios de bacteriemia, con 30 fallecimientos, lo que representa el 20.3 % dentro de los primeros 7 días (véase la Tabla 15).

En el punto *landmark* de 1 hora, 70 pacientes habían recibido un antimicrobiano apropiado antes de este tiempo, mientras que 78 continuaban con una terapia inapropiada. El modelo ajustado no mostró significación entre la administración de un antimicrobiano adecuado

en la primera hora y la mortalidad a 7 días, con un OR ajustado de 1.11 (IC95 %: 0.46–2.68; p = 0.818), lo que indica que, para este punto temporal temprano, no se evidenció un efecto diferencial sobre el desenlace.

A las 3 horas, 79 pacientes (53.4 %) recibieron un antimicrobiano apropiado y 69 (46.6 %) recibieron una terapia inapropiada. El OR ajustado fue de 0.78 (IC95 %: 0.32–1.88; p = 0.582), por lo tanto, no se alcanzó significancia estadística. De manera similar a las 6 horas (86 con terapia apropiada frente a 62 con terapia inapropiada), tampoco se observó una asociación significativa entre la adecuación del antimicrobiano y la mortalidad temprana (OR ajustado 0.57; IC95 %: 0.23–1.44; p = 0.235).

A partir del corte de las 12 horas, 95 pacientes ya recibían terapia adecuada, mientras que 53 continuaban con una terapia inapropiada. Sin embargo, persistió la ausencia de significancia estadística, con un OR ajustado de 0.45 (IC95 %: 0.17–1.20; p = 0.110). Con base en este momento, se observó una tendencia hacia una menor mortalidad entre quienes ya recibían terapia efectiva en este punto temporal. En el último corte, a las 24 horas, 122 pacientes habían recibido un antimicrobiano apropiado y 26 continuaban con tratamiento inapropiado. El OR estimado mostró una reducción relativa del riesgo (OR 0.39; IC95 %: 0.09–1.61), pero nuevamente sin alcanzar significancia estadística (p = 0.194).

Tabla 15. Eventos de mortalidad a los 7 días y asociación según punto temporal.

Landmark (h)	Antibiótico inapropiado	Antibiótico apropiado	Eventos	OR ajustado	IC 95 %	p-valor
1	78	70	18	1.11	[0.46-2.68]	0.818
3	69	79	15	0.78	[0.32-1.88]	0.582
6	62	86	12	0.57	[0.23-1.44]	0.235
12	53	95	8	0.45	[0.17-1.20]	0.110
24	26	122	6	0.39	[0.09-1.61]	0.194

Con respecto a la mortalidad a 30 días, se realizó un subanálisis del *landmark* con los patógenos grampositivos y gramnegativos. En las bacteriemias por bacilos gramnegativos, el punto *landmark* de 1 hora evidenció la asociación más marcada con el riesgo de

mortalidad. Los retrasos que superaron esta primera hora se asociaron con un incremento significativo de la mortalidad (OR=9.32; IC95 % 1.11–78.46).

Por otro lado, los pacientes con bacteriemias causadas por microorganismos grampositivos, en los intervalos comprendidos entre 3 y 12 horas, presentaron asociaciones persistentes en el riesgo, con OR entre 3 y 5. Es decir, la demora también incrementa la letalidad, pero el intervalo para iniciar la antibioticoterapia sin un desenlace fatal parece ser más amplio en comparación con los gramnegativos (véase la Figura 12).

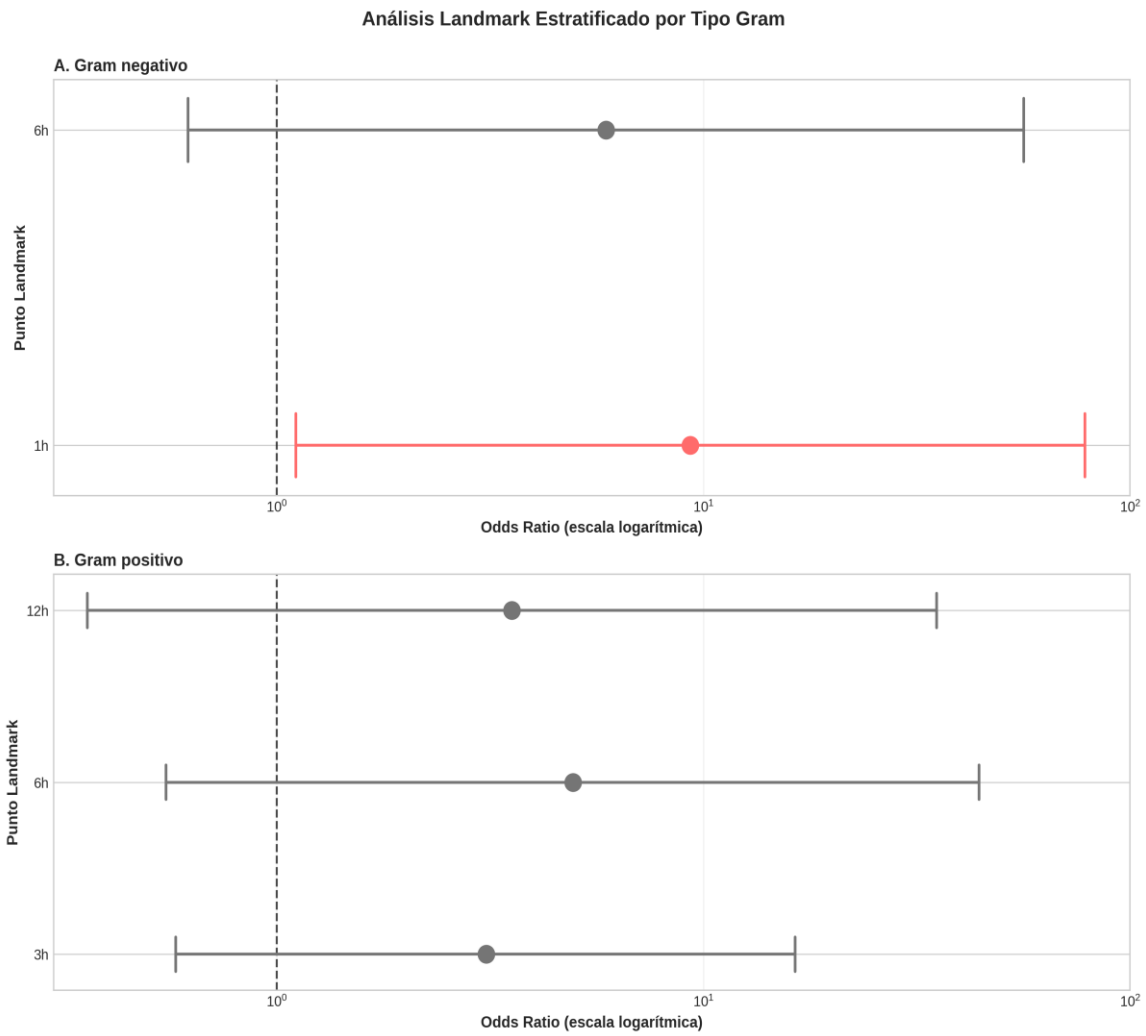

Figura *12. Análisis landmark estratificado por tipo gram. A. Gramnegativo. B. Grampositivo.*

Capítulo V

Capítulo V

DISCUSIÓN

En la población estudiada en este análisis retrospectivo, se observó una mayor incidencia de bacteriemia en pacientes de sexo masculino (58.2 %) y con una mediana de edad superior (60 años). Estas características demográficas coinciden con lo reportado en la literatura (Kontula *et al.*, 2021; Santella *et al.*, 2020). En cuanto al sitio de adquisición, las infecciones adquiridas en la comunidad fueron más frecuentes (56.3 %). Este hallazgo es proporcional a lo señalado en los estudios analizados, aunque se identificaron menos casos comunitarios en comparación con lo documentado en dos investigaciones (Holmbom *et al.*, 2016; Kontula *et al.*, 2021). Sin embargo, difiere de una cohorte en la que la proporción de infecciones nosocomiales fue mayor (81.2 %) (Verway *et al.*, 2022).

Los pacientes presentaron una elevada comorbilidad, evidenciándose que hasta un 50 % tenía diagnóstico de hipertensión arterial (HTA). Este hallazgo sugiere que la enfermedad cardiovascular crónica, junto con la presencia de otras condiciones cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (8.2 %) y la insuficiencia cardíaca (7.0 %), puede contribuir al riesgo de presentar este tipo de infecciones. Un tercio de los casos padecía diabetes *mellitus*, lo cual es coherente con lo reportado para esta patología y resalta la importancia de la carga metabólica (Laurier *et al.*, 2024). Asimismo, resultó relevante la proporción de pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna (21.6 %), ya fuera sólida o hematológica, no obstante, estos hallazgos se registraron en menor proporción en comparación con el estudio citado, donde se alcanzó un 29.6 %.

Otras condiciones que se identificaron como posibles contribuyentes a este tipo de infecciones, aunque en menor proporción, son: insuficiencia cardíaca, hepatopatía (6.3 %), enfermedad renal crónica (5.1 %), neumopatía crónica (3.8 %) y enfermedad reumática (3.2 %), las cuales presentaron en su mayoría una distribución similar o menor en comparación con una serie reportada (Laurier *et al.*, 2024). La cohorte analizada, como se mencionó, presentaba una elevada carga de comorbilidad, con una media del CCI de

3,6 (DE 2,6), un rango intercuartílico (RIC) de 2-5 y valores extremos entre 0 y 10. Específicamente, más del 50 % se concentró en los rangos intermedios-altos (3–4 puntos: 31.0 %; 5–6 puntos: 20.9 %) y un 13.3 % presentó un CCI ≥7, mientras que solo el 14.6 % no registró comorbilidades. Este hallazgo contrasta con un estudio poblacional realizado en Finlandia, donde la media fue de 1, el 38 % de las personas participantes obtuvo un puntaje de 0 y el 21 % presentó un puntaje igual o superior a tres puntos (Kontula *et al.*, 2021). Por lo tanto, comparativamente, la población presenta una alta carga de comorbilidad asociada, lo que puede estar relacionado con el mayor acceso a la salud y la alta esperanza de vida, que según datos recientes es de 81 años.

El análisis de la distribución de los focos muestra un perfil epidemiológico que, en términos generales, se alinea con las tendencias descritas, presentando particularidades propias del contexto local. El hallazgo de que en el 27.8 % de los casos no se identificó un foco claro representa una proporción elevada, sin embargo, este valor se encuentra dentro de lo reportado en dos cohortes, con rangos entre 22.8 % y 32.6 % (Benenson *et al.*, 2023; Chandroulis *et al.*, 2024).

En el 72.2 % de los casos fue posible identificar una fuente, una cifra superior a la reportada en una cohorte en la que se identificó en un 67.4 %, lo que incluye a los casos asociados a catéter (Benenson *et al.*, 2023). Por otro lado, las fuentes secundarias más comunes fueron las infecciones del tracto urinario (24.1 %), las infecciones intraabdominales (15.2 %) y las infecciones de piel y tejidos blandos (12.7 %). La primera coincide con lo reportado en la literatura, aunque existe variabilidad en la frecuencia de las otras fuentes (Benenson *et al.*, 2023; Chandroulis *et al.*, 2024).

En los focos menos frecuentes: respiratorio (7 %), osteoarticular (2.5 %) y mediastinitis (0.6 %), se observa una distribución esperada y coherente con lo descrito en cohortes internacionales. Sin embargo, resulta llamativa la relativamente baja proporción de bacteriemias secundarias a infecciones respiratorias, las cuales se reportan hasta en un 27 % (Benenson *et al.*, 2023; Chandroulis *et al.*, 2024).

Los microorganismos responsables de bacteriemia presentaron un predominio ligeramente mayor de Gram positivos (55 %) en comparación con los gramnegativos (45 %). Esto concuerda con el estudio SENTRY, que reportó una distribución del 54 % y 46 %,

respectivamente (Diekema *et al.*, 2019). En los últimos años, tanto en el ámbito global como en Latinoamérica, se observó una tendencia hacia un mayor porcentaje de aislamientos de gramnegativos, específicamente de enterobacterales, siendo *E. coli* (28.5 %) la especie más frecuente en el ámbito mundial y regional (Diekema *et al.*, 2019). La frecuencia de otros microorganismos fue similar en el estudio, con *S. aureus* (25.9 %) en segundo lugar, seguido de *K. pneumoniae* (13.3 %) y *P. aeruginosa* (5.7 %) (Diekema *et al.*, 2019). Por lo tanto, la frecuencia por especie es similar a lo reportado. Resulta llamativo el bajo número de aislamientos de *A. baumannii* (<1 %), ya que en la región se ha reportado una proporción general de hasta 4.4 % (Diekema *et al.*, 2019).

Un hallazgo relevante es que el 34.2 % de los casos presentaron algún fenotipo de resistencia antimicrobiana. Aunque en la literatura no se dispone de datos sobre la prevalencia global de resistencia en bacteriemias, se realiza la estimación por patógeno. De acuerdo con los reportes de GLASS 2025, en el ámbito mundial, entre el 39 % y el 50 % de las bacteriemias por *E. coli* y entre el 54 % y el 66 % de las bacteriemias por *K. pneumoniae* presentan resistencia a cefalosporinas de tercera generación, con porcentajes incluso más bajos en Costa Rica para *E. coli* (Inciensa, 2023). En el caso de *S. aureus*, las tasas de MRSA en infecciones invasivas están entre el 23.5 % y el 31 % en el ámbito mundial (World Health Organization, 2025), mientras que en nuestro país alcanzan un 40.9 % (Inciensa, 2023).

Otro aspecto relevante es que la mayoría de los episodios de bacteriemia (75.9 %) se detectaron durante la jornada extraordinaria, lo cual puede tener diversas implicaciones clínicas y operativas. La concentración de reportes positivos en horario extraordinario es coherente con la cinética de crecimiento bacteriano en sistemas automatizados. Algunos estudios señalan que la mediana del TTP para patógenos gramnegativos es de 13.5 horas (Falconer *et al.*, 2025) y para *S. aureus*, como principal agente entre los grampositivos, la media se sitúa entre 12.6 y 16 horas (Maffezzoli *et al.*, 2024). Como la toma de muestras de hemocultivos suele intensificarse a lo largo de la jornada ordinaria, es importante considerar que el TTP influye de manera significativa en la distribución por jornada.

En la cohorte estudiada se observó que en el 78.5 % de los casos se administró terapia empírica, con una efectividad del 66.1 %. Este resultado es comparable con un estudio

multicéntrico, en el que un 17 % de los pacientes no recibió cobertura el día de la toma de hemocultivos y, entre quienes sí la recibieron, entre un 16.9 % y un 21.1 % no obtuvo una respuesta efectiva (Kadri *et al.*, 2020), lo que sitúa a este estudio con un porcentaje de terapia no efectiva superior al doble. Esta diferencia puede explicarse por discordancia *in vitro* en la susceptibilidad, fallas en la identificación del foco y en la aplicación de guías locales para la administración de terapia antibiótica.

Con respecto a la administración del tratamiento, la mediana de tiempo hasta la administración de terapia antimicrobiana efectiva fue de 2,5 horas [RIC: 0,0-17,2]. Este resultado es alentador si se analiza desde la perspectiva de las directrices más recientes de la campaña para la supervivencia de la sepsis, donde se establece un límite máximo de 3 horas para pacientes con sospecha de sepsis sin choque (Evans *et al.*, 2021). Sin embargo, hasta un 50 % de los pacientes recibieron cobertura antibiótica después de estas tres horas. Además, se observó una variabilidad extrema en los resultados, con un rango que se extiende hasta las 92 horas, lo que alerta sobre la existencia de subgrupos de pacientes vulnerables que experimentan retrasos críticos. Estos retrasos pueden explicarse por factores no medibles en este estudio, como la duración del procesamiento de la muestra en el momento de la llegada, el tiempo hasta la positivización del estudio y la estabilidad clínica del paciente, que permite una estrategia de observación y espera.

Al profundizar en las diferencias microbiológicas, se observó una discrepancia clínica en la inmediatez de la cobertura según Gram. Los pacientes con bacteriemia por gramnegativos recibieron terapia efectiva con una mediana de 0.0 horas, lo que indica una alta concordancia entre la flora prevalente y los esquemas empíricos que se utilizan en la institución. Este resultado es consistente con lo señalado respecto a que los protocolos hospitalarios modernos suelen basarse en betalactámicos de amplio espectro, lo que garantiza una cobertura basal robusta para enterobacterias desde el momento de la sospecha clínica (Rhee *et al.*, 2020). Además, es esperable una prescripción más oportuna debido a que los focos principales fueron los de vías urinarias e intraabdominales.

En esta investigación se evidencia que la resistencia bacteriana impone una espera obligatoria de 14,0 horas para iniciar una terapia efectiva, en contraste con la inmediatez (0,0 h) observada en gérmenes sensibles. Este dato coincide con la evidencia regional, la

cual señala a la resistencia antimicrobiana como el principal predictor de fallos en el proceso de atención. En un estudio, se encontró que la presencia de bacterias resistentes duplicaba la probabilidad de recibir una terapia empírica incorrecta (Allel *et al.*, 2024).

Un hallazgo contundente es la diferencia significativa en los tiempos de tratamiento según el sitio de adquisición de la infección. Por otro lado, los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad recibieron tratamiento con una mediana de 0 horas, aquellos con infecciones nosocomiales experimentaron un retraso mediano de 11 horas ($p = 0.0005$). La diferencia de 11 horas observada en el presente estudio supera el promedio reportado, lo que puede atribuirse a factores locales: la carga de trabajo, que se correlaciona linealmente con el retraso en la administración de antibióticos, la menor frecuencia de monitorización de signos vitales y la baja sospecha en pacientes que ya se encuentran ingresados por otras patologías (Ginestra *et al.*, 2022). Es importante mencionar que este retraso también puede explicarse por la mayor presencia de patógenos con resistencia antimicrobiana, lo cual se asocia en este estudio con retrasos de hasta 14 horas.

Al analizar la distribución temporal en la administración del tratamiento, se observó que una proporción significativamente mayor de pacientes atendidos en jornada extraordinaria recibió el tratamiento dentro de la primera hora, en comparación con aquellos en jornada ordinaria (47.5 % vs. 32.1 %). Este hallazgo coincide con los resultados recientes del estudio multicéntrico JAAM FORECAST realizado en Japón, donde se reportó que el tiempo hasta la administración de antibióticos en pacientes con sepsis severa fue significativamente menor durante el turno nocturno (89 minutos) en comparación con el turno diurno (114 minutos, $p = 0.0055$), sin que esto impactara negativamente en la mortalidad hospitalaria (Matsumura *et al.*, 2019).

A diferencia de lo reportado por Ginestra *et al.*, 2023, en la población la jornada extraordinaria no funcionó como una barrera, sino como un facilitador para la administración precoz. Por otro lado, la prueba de Mann-Whitney no evidenció diferencias en las medianas globales ($p = 0.7720$), el análisis de distribución (chi-cuadrado, $p = 0.0146$) indicó que los retrasos significativos se concentraron en la jornada ordinaria, específicamente en el intervalo de 3 a 6 horas.

Lo anterior sugiere que estos hallazgos pueden constituir un fenómeno sistémico y no un caso aislado, ya que, durante la jornada ordinaria, el personal enfrenta una alta concurrencia de tareas: pases de visita, procedimientos programados, altas médicas, consulta externa y una carga administrativa considerable, lo cual puede afectar la atención (Cansino y Kelly, 2021).

En la cohorte se determinó una mortalidad global a los 7 y 30 días de 24.7 % y 36.7 % y respectivamente. Estas cifras son superiores en comparación con estudios realizados en países desarrollados, donde se describen tasas a los 30 días cercanas al 25 % (Santoro *et al.*, 2020; Schechner *et al.*, 2022). Al comparar con estudios de la región, la mortalidad fue consistentemente mayor que los 30 días (De La Rosa *et al.*, 2016). La concentración de muertes en los primeros días tampoco coincide con la literatura reciente, en la que se ha evidenciado que una fracción sustancial de los fallecimientos tras una bacteriemia ocurre de manera muy precoz; un tercio de los decesos se produce en las primeras 48 horas después de la toma del hemocultivo y, a los 7 días, se reporta una tasa de 12.11 % (Santoro *et al.*, 2020; Underwood *et al.*, 2024).

En cuanto a las características demográficas, los pacientes que fallecieron tenían una edad significativamente mayor (64,2 ± 14,5 años frente a 55,2 ± 18,4 años). Esta diferencia de casi una década es coherente con la evidencia que señala a la edad como uno de los predictores más robustos de mortalidad tras una bacteriemia. En un estudio poblacional se determinó que cada década adicional de edad se asoció con un aumento aproximado del 30 % en el riesgo de muerte a 1 año, con una asociación similar para la mortalidad a 30 días (Schechner *et al.*, 2022). El hallazgo de que el sexo no se asoció con diferencias de mortalidad ($p = 0,817$) también es congruente con varias series en las que, tras ajustar por edad, foco y severidad, el género pierde relevancia como factor independiente de pronóstico, aunque los hombres suelen presentar mayor incidencia (Li *et al.*, 2024).

El análisis de la estratificación por comorbilidad según el CCI mostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.013$) con el riesgo de mortalidad. Los pacientes sin comorbilidad (CCI 0) representan casi una quinta parte de los sobrevivientes (19.8 %), pero solo el 5.3 % de los fallecidos, mientras que los pacientes con CCI ≥7 constituyen el 19.3 % de las muertes frente al 9.9 % de los vivos. Las categorías intermedias (CCI 3–4 y

5–6) concentran la mayor proporción de mortalidad (36.8 % y 26.3 %, respectivamente). Estos hallazgos son coherentes con el rol pronóstico del CCI establecido desde su descripción original por Charlson *et al.* (1987), quienes demostraron que cada incremento en la categoría del índice se asociaba con aumentos escalonados en la mortalidad a 1 y 10 años. La asociación entre mortalidad y CCI también se observó en un estudio multicéntrico como uno de los predictores independientes más robustos, donde cada aumento en el puntaje se asoció con un incremento proporcional en el riesgo de muerte (Underwood *et al.*, 2024).

Un hallazgo particular fue que no se identificaron diferencias estadísticamente significativas según el sitio de adquisición de la infección. Esto contrasta con lo reportado en un análisis comparativo reciente, donde se observó que la mortalidad a los 30 días para las bacteriemias nosocomiales fue del 22.8 %, en contraste con un 4.8 % para las adquiridas en la comunidad (Wakabayashi y Iwata, 2021).

En la población estudiada ni la tinción de Gram ni el subanálisis por microorganismo fueron predictores independientes de mortalidad a los 7 y 30 días, a pesar de la heterogeneidad observada en la mortalidad cruda entre los patógenos, incluidas las proporciones elevadas en *S. pneumoniae* (60 %) y *E. faecalis* (75 %), aunque estas cifras estuvieron influenciadas por el tamaño muestral reducido. En un estudio se comparó la mortalidad según los hallazgos de la tinción de Gram y no se determinaron diferencias en términos de mortalidad (Abe *et al.*, 2010), lo cual es concordante con los hallazgos.

Específicamente por especie, en primer lugar, *E. coli* fue el patógeno aislado con más frecuencia en la cohorte (28.5 %), con una mortalidad a 30 días del 31.1 %. Aunque esta cifra no alcanzó significancia estadística, resulta más elevada en comparación con datos europeos, donde se han documentado tasas de letalidad entre 10 y 12 % para bacteriemias por *E. coli* (Underwood *et al.*, 2024). Respecto a *S. aureus*, su participación en el 25.9 % de los casos y una letalidad del 43.9 % resaltan su gravedad clínica, aunque no se demostró significancia estadística (OR 1.57; p = 0.259). Esta observación es coherente con estudios poblacionales que reportan *odds ratios* superiores a 2 para la mortalidad por *S. aureus* frente a pacientes sin bacteriemia (Verway *et al.*, 2022). *P. aeruginosa* presentó una mortalidad de 44.4 % y, aunque la muestra fue limitada, esta cifra es consistente con

investigaciones (Underwood *et al.*, 2024) que reportaron un HR ajustado de 1.96 para *P. aeruginosa* en comparación con *E. coli*, lo que evidencia su alto potencial letal. Debido a la incidencia de casos, *E. coli* y *S. aureus* se encuentran entre los gérmenes más letales (Verway *et al.*, 2022), al igual que en los resultados obtenidos.

En relación con la resistencia antimicrobiana, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 30 días entre infecciones causadas por microorganismos sensibles (37.5 %) y resistentes (33.3 %). Este resultado es inesperado en comparación con la literatura internacional. En el caso de *S. aureus*, las bacteriemias por cepas resistentes a meticilina presentan una *odds ratio* de mortalidad combinada de 2.35 en comparación con MSSA, según lo reportado (Adeiza y Aminul, 2024). De manera similar, en otro estudio se documentó una mortalidad tres veces mayor en pacientes con bacteriemias por gramnegativos productores de BLEE (Tumbarello *et al.*, 2007).

En este estudio, el objetivo principal fue analizar si existía alguna relación entre la mortalidad y la temporalidad en la administración de antimicrobianos efectivos. Los resultados evidencian que los retrasos en el inicio del antibiótico efectivo se asocian con una mayor mortalidad a 30 días, especialmente cuando estos retrasos ocurren en las primeras horas tras la bacteriemia.

Mediante un análisis tipo *landmark*, se observó una relación significativa durante las primeras 12 horas, en la que iniciar la terapia apropiada después de 1 hora se asoció con un aumento considerable del riesgo de muerte a 30 días (OR ajustado ≈21.7; IC95 % 8.6–55.0; $p < 0.001$). De manera consistente, los retrasos superiores a 3 horas (OR ≈9.1; IC95 % 4.7–17.6) y 6 horas (OR ≈6.9; IC95 % 3.5–13.6) también se asociaron con incrementos significativos en la mortalidad. Incluso al analizar el punto de 12 horas, cuando ya pocos pacientes permanecían sin terapia efectiva, el retraso continuó siendo un factor pronóstico negativo relevante (OR ≈12.5; IC95 % 4.9–32.0; $p < 0.001$).

De manera diferente, en un estudio retrospectivo con un análisis similar, no se encontró beneficio en la administración de antibióticos apropiados dentro de la primera, tercera o sexta hora posteriores a la toma de hemocultivo. Solo después de 12 horas de retraso se observó una diferencia significativa: la ausencia de terapia eficaz en ese momento se asoció con una mayor mortalidad (OR ajustado ~1.17; IC95 % 1.01–1.37) (Van

Heuverswyn *et al.*, 2023). Nuestros resultados difieren al mostrar efectos mucho más pronunciados desde las primeras horas, con OR sustancialmente mayores (de 6 a 20 veces más riesgo dentro de las primeras 12 horas). Estas diferencias pueden explicarse por dos razones: 1) la alta mortalidad en comparación con el estudio (36 % vs. 11.8 %) y 2) la baja incidencia de pacientes en estado de choque y la exclusión de pacientes en UCI; a diferencia del análisis realizado, que no se categorizó por severidad y se incluyeron pacientes de unidades críticas.

De este modo, Van Heuverswyn *et al.* reconocen que sus hallazgos pueden estar influenciados por sesgos: los pacientes más críticos tienden a recibir antibióticos de inmediato y, al mismo tiempo, presentan de forma intrínseca una alta mortalidad, mientras que aquellos que permanecen sin terapia apropiada durante varias horas suelen ser casos menos graves que sobreviven el tiempo suficiente. Los datos recolectados ilustran este fenómeno en la mortalidad temprana (7 días), donde no se encontró una asociación significativa con el tiempo hasta la terapia e incluso se observó una tendencia paradójica a menor letalidad en quienes experimentaron retrasos muy prolongados. Por ejemplo, al evaluar el punto de 12 horas en la mortalidad a 7 días, se obtuvo un OR ajustado de aproximadamente 0.45 (IC95 % 0.17–1.20; $p = 0.11$) a favor de los pacientes que no recibieron antibiótico apropiado en ese lapso.

Este hallazgo refuerza la idea de que la gravedad de la sepsis modula el impacto del retraso: en el choque séptico, cada hora resulta vital, mientras que en infecciones sin disfunción orgánica severa, un pequeño retraso puede ser clínicamente tolerable. De manera consistente, las guías internacionales (Evans *et al.*, 2021) recomiendan administrar antibióticos dentro de la primera hora en pacientes con choque séptico, pero permiten hasta tres horas desde la sospecha en pacientes con sepsis sin *shock*. Nuestros datos a 7 días sugieren que un subgrupo de pacientes menos graves no se beneficia de la administración rápida de antibióticos en términos de mortalidad inmediata. Sin embargo, es importante señalar que a los 30 días sí se manifestó el beneficio de la terapia temprana incluso en este grupo, presumiblemente porque la falta de cobertura adecuada implica una eventual progresión o complicaciones letales, aunque inicialmente la respuesta clínica no parezca tan aguda.

En general, los hallazgos respaldan la premisa ampliamente aceptada en la literatura de que iniciar un antibiótico adecuado lo antes posible mejora los desenlaces en casos de bacteriemia. Un metaanálisis que integró más de 70 estudios encontró que recibir terapia empírica inadecuada se asocia con un aumento de aproximadamente el 60 % en la mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron un antibiótico adecuado (Moehring *et al.*, 2013). De manera similar, un estudio reciente halló que aproximadamente uno de cada cinco pacientes con bacteriemia recibía inicialmente antibióticos ineficaces, lo que se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria (OR ajustado 1.46; IC95 % 1.28–1.66), incluso después de ajustar por comorbilidades y la presencia o ausencia de sepsis (Kadri *et al.*, 2020).

Otro aspecto relevante de los resultados es la diferencia observada según el tipo de microorganismo. En el subanálisis, se identificó que las bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos son especialmente sensibles al tiempo de tratamiento: el mayor efecto deletéreo se presentó de manera muy temprana, con retrasos superiores a la primera hora asociados a un marcado aumento de la mortalidad (OR ~9.3; IC95 % 1.1–78; $p < 0.05$). En contraste, en las infecciones por cocos grampositivos se observó un impacto más atenuado y menos inmediato: las demoras también incrementaron el riesgo de muerte. Pero, las asociaciones solo resultaron significativas en intervalos de 3 a 12 horas, con OR entre ~3 y 5 en ese rango. Es decir, en las bacteriemias por grampositivos, el período crítico para instaurar una terapia adecuada parecería ser más amplio y menos abrupto que en el caso de los gramnegativos.

La literatura internacional respalda que las bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos son especialmente sensibles a retrasos breves en la administración de una terapia efectiva. En un estudio multicéntrico realizado con 789 casos de bacteriemia por *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *P. aeruginosa*, los pacientes que no recibieron un antibiótico activo en el momento de la toma del hemocultivo presentaron un riesgo de muerte a 30 días significativamente mayor (HR=1,68; IC95 % 1,19–2,38; $p = 0,004$) en comparación con quienes sí contaron con cobertura efectiva desde el inicio. Si el error en la cobertura persistía más allá de la evaluación inicial, es decir, si el médico mantenía un antibiótico inefectivo tras la admisión, el riesgo de mortalidad aumentaba aún más

(HR=2,73; IC95 % 1,58–4,73) (Baltas *et al.*, 2021). Estos resultados destacan que, en las infecciones por gramnegativos, las primeras horas resultan decisivas.

En las bacteriemias causadas por microorganismos grampositivos, la urgencia de iniciar una terapia efectiva parece ser ligeramente menos crítica durante las primeras horas, aunque constituye un factor relevante. Algunos estudios han señalado que breves demoras pueden no influir de manera significativa en la mortalidad, a diferencia de lo que ocurre con los gramnegativos, especialmente si el paciente no presenta choque séptico al inicio. Un estudio prospectivo multicéntrico analizó casos de bacteriemia por *S. aureus* y no identificó diferencias significativas en el pronóstico entre los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana apropiada de forma temprana o tardía, siempre que el retraso fuera inferior a aproximadamente 24 horas. En dicho estudio, el 25 % de los pacientes con *S. aureus* recibió terapia adecuada con un retraso mayor que 24 horas, pero su mortalidad ajustada a 90 días no fue superior a la de aquellos tratados precozmente (OR ajustado 0,91; p = 0,82). Sin embargo, es fundamental destacar que, cuando las infecciones por grampositivos presentan alta severidad, la prontitud en la administración de la terapia adquiere nuevamente relevancia. Un análisis específico de choque séptico por *S. aureus* evidenció que cada hora de demora en la administración de un antibiótico activo se asociaba con un aumento aproximado del 1.3 % en la mortalidad a 30 días (Corl *et al.*, 2020).

En síntesis, los hallazgos y la literatura internacional coinciden en que el impacto del retraso en la terapia antimicrobiana efectiva varía según el tipo de microorganismo: en bacteriemias por gramnegativos, incluso demoras mínimas se asocian con una alta mortalidad, mientras que en grampositivos el efecto es gradual y se manifiesta tras retrasos mayores. Sin embargo, esta diferencia debe interpretarse considerando el contexto clínico: la severidad de la infección y las comorbilidades del paciente son determinantes clave del desenlace.

LIMITACIONES

1. Se trata de un estudio retrospectivo realizado en un solo centro.
2. El tamaño de la muestra limita el análisis de subgrupos.
3. No se evaluó la severidad clínica en el momento de la toma del hemocultivo para realizar un ajuste estadístico de acuerdo con esta variable.
4. El uso de una única escala para la evaluación pronóstica carece de utilidad para predecir la mortalidad a muy corto plazo.
5. Confusión residual por variables no medidas.
6. Limitaciones para obtener información a través del expediente electrónico.
7. La variable de administración de terapia efectiva se definió a partir de la indicación médica, la cual no necesariamente corresponde en el momento en el que se administra.
8. Ausencia de estudios similares en el ámbito latinoamericano y escasez de investigaciones que utilicen la metodología empleada.

CONCLUSIONES

- Existe una asociación significativa entre el retraso en la administración de terapia antimicrobiana efectiva y la mortalidad a los 30 días. Se identificó que la primera hora constituye el período más crítico, con un riesgo de mortalidad drásticamente mayor (OR ajustado 21.728; IC95 % 8.58-54.97) en comparación con quienes recibieron la terapia en ese lapso. Los retrasos superiores a 3 y 6 horas mantuvieron una asociación significativa con la mortalidad, aunque la magnitud del riesgo disminuye a medida que transcurre el tiempo.
- A diferencia de la mortalidad a 30 días, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de administración del antibiótico y la mortalidad temprana a los 7 días.
- El impacto del tiempo de administración varía según la etiología bacteriana. En las bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos, la necesidad de iniciar la terapia de manera inmediata es absoluta, ya que retrasos superiores a una hora se asocian con un incremento significativo de la mortalidad. Por el contrario, en las bacteriemias por cocos grampositivos, el impacto del retraso es gradual, observándose una ventana de asociación con la mortalidad más amplia, que oscila entre las 3 y 12 horas.
- La presencia de mecanismos de resistencia antimicrobiana constituyó una barrera significativa para la administración oportuna de la terapia. Los pacientes con microorganismos resistentes experimentaron una mediana de retraso de 14,0 horas para recibir un fármaco efectivo, en comparación con 0,0 horas en aquellos con microorganismos sensibles.
- La mortalidad observada (24.7 % a los 7 días y 36.1 % a los 30 días) evidencia la gravedad de los casos atendidos, especialmente en pacientes de mayor edad y con altas cargas de comorbilidad.
- La carga de comorbilidad, medida mediante el índice de Charlson, se identificó como un predictor independiente y sólido de mortalidad. Los pacientes con un índice igual o superior a 7 presentaron una proporción de fallecimientos significativamente mayor.
- El perfil microbiológico local se alinea con los reportes mundiales y *E. coli* (28.5 %) y *S. aureus* (25.9 %) se mantienen como los principales agentes causales.

- Se identificaron diferencias significativas en los tiempos de positivización de hemocultivos y de intervención según la jornada laboral, lo que sugiere que factores operativos institucionales influyen directamente en la oportunidad del tratamiento antimicrobiano.

RECOMENDACIONES

1. Establecer como meta institucional el inicio de un antimicrobiano efectivo dentro de las primeras 3 a 6 horas.
2. Implementar alertas automáticas de laboratorio para hemocultivos positivos.
3. Fortalecer los turnos extraordinarios en el laboratorio de bacteriología, con el fin de favorecer un flujo continuo de trabajo.
4. Fortalecer el uso rutinario del diagnóstico molecular rápido.
5. Fortalecer los programas de administración antimicrobiana (*stewardship*), tanto en jornada ordinaria como extraordinaria, para responder de manera oportuna a las alertas que se generan ante un reporte positivo de hemocultivo.
6. Desarrollar guías de terapia empírica fundamentadas en la epidemiología local.
7. Implementación de un protocolo de Código Sepsis para la intervención oportuna de pacientes.
8. Se recomienda considerar estudios prospectivos para validar estos hallazgos.

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Juan Carlos Gómez Rojas, con cédula de identidad 116170696, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis retrospectivo tipo observacional de la relación entre el tiempo de administración antimicrobiano efectivo y la mortalidad en pacientes con hemocultivos positivos en mayores de 18 años en el Hospital San Juan de Dios en el primer trimestre del año 2025.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** [X] **NO** *[ ]

***En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción:** _____ **año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

JUAN CARLOS GOMEZ ROJAS (FIRMA)

Firmado digitalmente por JUAN CARLOS GOMEZ ROJAS (FIRMA)
Fecha: 2026.01.30 09:53:29 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Bibliografía

Abe, R.; Oda, S.; Sadahiro, T.; Nakamura, M.; Hirayama, Y.; Tateishi, Y.; Shinozaki, K. y Hirasawa, H. (2010). Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Critical Care*, *14*(2), R27. https://doi.org/10.1186/CC8898

Adeiza, S. S. y Aminul, I. (2024). Meta-meta-analysis of the mortality risk associated with MRSA compared to MSSA bacteraemia. *Le infezioni in medicina*, *32*(2), 131-137. https://doi.org/10.53854/LIIM-3202-2

Allel, K.; Peters, A.; Furuya-Kanamori, L.; Spencer-Sandino, M.; Pitchforth, E.; Yakob, L.; Munita, J. M. y Undurraga, E. A. (2024). Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on in-hospital mortality: a retrospective multicentre cohort study of patients with bloodstream infections in Chile, 2018-2022. *BMJ Public Health*, *2*(2), e001289. https://doi.org/10.1136/BMJPH-2024-001289

Amanati, A.; Sajedianfard, S.; Khajeh, S.; Ghasempour, S.; Mehrangiz, S.; Nematolahi, S. y Shahhosein, Z. (2021). Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infectious Diseases*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/S12879-021-06243-Z

Baltas, I.; Stockdale, T.; Tausan, M.; Kashif, A.; Anwar, J.; Anvar, J.; Koutoumanou, E.; Sidebottom, D.; Garcia-Arias, V.; Wright, M. y Democratis, J. (2021). Impact of antibiotic timing on mortality from Gram-negative bacteraemia in an English district general hospital: the importance of getting it right every time. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *76*(3), 813-819. https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA478

Banerjee, R.; Teng, C. B.; Cunningham, S. A.; Ihde, S. M.; Steckelberg, J. M.; Moriarty, J. P.; Shah, N. D.; Mandrekar, J. N. y Patel, R. (2015). Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *61*(7), 1071-1080. https://doi.org/10.1093/CID/CIV447

Barlam, T. F.; Cosgrove, S. E.; Abbo, L. M.; Macdougall, C.; Schuetz, A. N.; Septimus, E. J.; Srinivasan, A.; Dellit, T. H.; Falck-Ytter, Y. T.; Fishman, N. O.; Hamilton, C. W.; Jenkins, T. C.; Lipsett, P. A.; Malani, P. N.; May, L. S.; Moran, G. J.; Neuhauser, M. M.; Newland, J. G.; Ohl, C. A., … Trivedi, K. K. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *62*(10), e51. https://doi.org/10.1093/CID/CIW118

Baron, E. J.; Miller, J. M.; Weinstein, M. P.; Richter, S. S.; Gilligan, P. H.; Thomson, R. B.; Bourbeau, P.; Carroll, K. C.; Kehl, S. C.; Dunne, W. M.; Robinson-Dunn, B.; Schwartzman, J. D.; Chapin, K. C.; Snyder, J. W.; Forbes, B. A.; Patel, R.; Rosenblatt, J. E. y Pritt, B. S. (2013). A guide to utilization of the microbiology

laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *57*(4). https://doi.org/10.1093/CID/CIT278

Benenson, S.; Ben-Yosef, Y.; Schwartz, C.; Cohen, M. J. y Oster, Y. (2023). Sources of primary bloodstream infections in internal medicine patients - a cohort study. *European Journal of Internal Medicine*, *113*, 69-74. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.018

Brouwer, S.; Rivera-Hernandez, T.; Curren, B. F.; Harbison-Price, N.; De Oliveira, D. M. P.; Jespersen, M. G.; Davies, M. R. y Walker, M. J. (2023). Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nature Reviews Microbiology*, *21*(7), 431-447. https://doi.org/10.1038/s41579-023-00865-7

Cairns, K. A.; Doyle, J. S.; Trevillyan, J. M.; Horne, K.; Stuart, R. L.; Bushett, N.; Yong, M. K.; Kelley, P. G.; Dooley, M. J. y Cheng, A. C. (2016). The impact of a multidisciplinary antimicrobial *stewardship* team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*(11), 3276-3283. https://doi.org/10.1093/JAC/DKW285

Cairns, K. A.; Udy, A. A.; Peel, T. N.; Abbott, I. J.; Dooley, M. J. y Peleg, A. Y. (2023). Therapeutics for Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, *36*(2). https://doi.org/10.1128/CMR.00059-22

Chandroulis, I.; Schinas, G., de Lastic, A. L.; Polyzou, E.; Tsoupra, S.; Davoulos, C.; Kolosaka, M.; Niarou, V.; Theodoraki, S.; Ziazias, D.; Kosmopoulou, F.; Koutsouri, C. P.; Gogos, C. y Akinosoglou, K. (2024). Patterns, outcomes and economic burden of primary vs. secondary bloodstream infections: A single center, cross-sectional study. *Pathogens*, *13*(8), 677. https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13080677

Charlson, M. E.; Pompei, P.; Ales, K. L. y MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, *40*(5), 373-383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8

Corl, K. A.; Zeba, F.; Caffrey, A. R.; Hermenau, M.; Lopes, V.; Phillips, G.; Merchant, R. C.; Levy, M. M. y Laplante, K. L. (2020). Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Critical Care Medicine*, *48*(4), 525-532. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004212

Crotty, M.; Devall, H.; Cook, N.; Fischer, F.; Alexander, J.; Hunter, L. y Dominguez, E. (2024). Short Versus Long Antibiotic Duration in Streptococcus pneumoniae Bacteremia. *Open forum infectious diseases*, *11*(9). https://doi.org/10.1093/OFID/OFAE478

Dargére, S.; Cormier, H. y Verdon, R. (2018). Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clinical Microbiology and Infection*, *24*(9), 964-969. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.030

De La Rosa, G.; León, A. L. y Jaimes, F. (2016). Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. *Revista chilena de infectología*, *33*(2), 141-149. https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000200003

De la Rosa-Riestra, S.; Martínez Pérez-Crespo, P. M.; Pérez Rodríguez, M. T.; Sousa, A.; Goikoetxea, J.; Reguera Iglesias, J. M.; Armiñanzas, C.; López-Hernández, I.; López-Cortés, L. E. y Rodríguez-Baño, J. (2024). Mortality impact of further delays in active targeted antibiotic therapy in bacteraemic patients that did not receive initial active empiric treatment: Results from the prospective, multicentre cohort PROBAC. *International Journal of Infectious Diseases*, *145*. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107072

Deinhardt-Emmer, S.; Chousterman, B. G.; Schefold, J. C.; Flohé, S. B.; Skirecki, T.; Kox, M.; Winkler, M. S.; Cossarizza, A.; Wiersinga, W. J., van der Poll, T.; Weigand, M. A.; Cajander, S.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Lachmann, G.; Girardis, M.; Scicluna, B. P.; Ferrer, R.; Payen, D.; Weis, S., … Bouma, H. R. (2025). Sepsis in patients who are immunocompromised: diagnostic challenges and future therapies. *The Lancet Respiratory Medicine*, *13*(7), 623-637. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00124-9

Di Marcello, A.; Santoro, A.; Todisco, V.; Franceschini, E.; Orlando, G.; Casolari, S.; Cervo, A.; Menozzi, M.; Bedini, A.; Chemello, D.; Sarti, M.; Vecchiet, J.; Falasca, K.; Mussini, C. y Meschiari, M. (2025). Proactive antimicrobial *stewardship* with real-time microbiological alerts improves management of bloodstream infections. *JAC-antimicrobial resistance*, *7*(5). https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAF182

Diekema, D. J.; Hsueh, P. R.; Mendes, R. E.; Pfaller, M. A.; Rolston, K. V.; Sader, H. S. y Jones, R. N. (2019). The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *63*(7), e00355-19. https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19

Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C. M.; French, C.; Machado, F. R.; Mcintyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H. C.; Schorr, C.; Simpson, S.; Wiersinga, W. J.; Alshamsi, F.; Angus, D. C.; Arabi, Y.; Azevedo, L.; Beale, R.; Beilman, G., … Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine, 47*(11), 1181-1247. https://doi.org/10.1007/S00134-021-06506-Y

Extensions, I. of M. (US) C. on M. C.; Field, M. J.; Lawrence, R. L. y Zwanziger, L. (2000). *Immunosuppressive Therapy: The Scientific Basis and Clinical Practice of Immunosuppressive Therapy in the Management of Transplant Recipients*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225256/

Fabre, V.; Carroll, K. C. y Cosgrove, S. E. (2021). Blood culture utilization in the hospital setting: a call for diagnostic stewardship. *Journal of Clinical Microbiology*, *60*(3). https://doi.org/10.1128/JCM.01005-21

Fabre, V.; Carroll, K. C. y Cosgrove, S. E. (2022). Blood culture utilization in the hospital setting: a call for diagnostic stewardship. *Journal of Clinical Microbiology*, *60*(3). https://doi.org/10.1128/JCM.01005-21

Fabre, V.; Klein, E.; Salinas, A. B.; Jones, G.; Carroll, K. C.; Milstone, A. M.; Amoah, J.; Hsu, Y. J.; Gadala, A.; Desai, S.; Goyal, A.; Furfaro, D.; Zimmerman, J.; Lin, S. y Cosgrove, S. E. (2020). A Diagnostic Stewardship Intervention To Improve Blood Culture Use among Adult Nonneutropenic Inpatients: the DISTRIBUTE Study. *Journal of Clinical Microbiology*, *58*(10), 1053-1073. https://doi.org/10.1128/JCM.01053-20

Fabre, V.; Sharara, S. L.; Salinas, A. B.; Carroll, K. C.; Desai, S. y Cosgrove, S. E. (2020). Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(5), 1339-1347. https://doi.org/10.1093/CID/CIAA039

Falconer, K.; Hammond, R.; Parcell, B. J. y Gillespie, S. H. (2025). Investigating the time to blood culture positivity: why does it take so long? *Journal of Medical Microbiology*, *74*(1). https://doi.org/10.1099/JMM.0.001942

Fernández-Hidalgo, N.; Almirante, B.; Gavaldá, J.; Gurgui, M.; Peña, C.; De Alarcón, A.; Ruiz, J.; Vilacosta, I.; Montejo, M.; Vallejo, N.; López-Medrano, F.; Plata, A.; López, J.; Hidalgo-Tenorio, C.; Gálvez, J.; Sáez, C.; Lomas, J. M.; Falcone, M.; De La Torre, J., … Pahissa, A. (2013). Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *56*(9), 1261-1268. https://doi.org/10.1093/CID/CIT052

Fidalgo, B.; Morata, L.; Cardozo, C., del Río, A.; Morales, J.; Antonio Martínez, J.; Mensa, J.; Vila, J.; Soriano, A. y Casals-Pascual, C. (s. f.). *Information delay of significant bloodstream isolates and patient mortality: A retrospective analysis of 6,225 adult patients with bloodstream infection*.

Fishman, N. (2012). Policy statement on antimicrobial *stewardship* by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection control and hospital epidemiology*, *33*(4), 322-327. https://doi.org/10.1086/665010

García, R. A.; Spitzer, E. D.; Beaudry, J.; Beck, C.; Diblasi, R.; Gilleeny-Blabac, M.; Haugaard, C.; Heuschneider, S.; Kranz, B. P., McLean, K.; Morales, K. L.; Owens, S.; Paciella, M. E. y Torregrosa, E. (2015). 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-associated bloodstream infections. *American Journal of Infection Control*, *43*(11), 1222-1237. https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2015.06.030

Ginestra, J. C.; Kohn, R.; Hubbard, R. A.; Auriemma, C. L.; Patel, M. S.; Anesi, G. L.; Kerlin, M. P. y Weissman, G. E. (2023). Association of Time of Day with Delays in Antimicrobial Initiation among Ward Patients with Hospital-Onset Sepsis. *Annals of the American Thoracic Society*, *20*(9), 1299. https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.202302-160OC

Ginestra, J. C.; Kohn, R.; Hubbard, R. A.; Crane-Droesch, A.; Halpern, S. D.; Kerlin, M. P. y Weissman, G. E. (2022). Association of Unit Census with Delays in Antimicrobial Initiation among Ward Patients with Hospital-acquired Sepsis. *Annals of the American Thoracic Society*, *19*(9), 1525. https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.202112-1360OC

Guna Serrano, M. del R.; Larrosa Escartín, M. N.; Marín Arriaza, M. y Rodríguez Díaz, J. C. (2019). Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, *37*(5), 335-340. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6923672&info=resumen&idioma=ENG

Haddadin, Y.; Annamaraju, P. y Regunath, H. (2022). Central Line-Associated Blood Stream Infections. *Healthcare-Associated Infections in Children: A Guide to Prevention and Management*, 95-106. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98122-2_6

Hattori, H.; Maeda, M.; Nagatomo, Y.; Takuma, T.; Niki, Y.; Naito, Y.; Sasaki, T. y Ishino, K. (2018). Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infections: A single-center retrospective study in Japan. *American Journal of Infection Control*, *46*(12), e75-e79. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.06.019

Holmbom, M.; Giske, C. G.; Fredrikson, M.; Balkhed, Å. Ö.; Claesson, C.; Nilsson, L. E.; Hoffmann, M. y Hanberger, H. (2016). 14-Year Survey in a Swedish County Reveals a Pronounced Increase in Bloodstream Infections (BSI). Comorbidity - An Independent Risk Factor for Both BSI and Mortality. *PloS One*, *11*(11). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0166527

Holmes, C. L.; Albin, O. R.; Mobley, H. L. T. y Bachman, M. A. (2024). Bloodstream infections: mechanisms of pathogenesis and opportunities for intervention. *Nature Reviews Microbiology*, *23*(4), 210-224. https://doi.org/10.1038/S41579-024-01105-2

Hou, T. Y.; Chiang-Ni, C. y Teng, S. H. (2019). Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Journal of food and drug analysis*, *27*(2), 404-414. https://doi.org/10.1016/J.JFDA.2019.01.001

Huebner, C.; Flessa, S. y Huebner, N. O. (2019). The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *Journal of Hospital Infection*, *102*(4), 369-376. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.002

Ikuta, K. S.; Swetschinski, L. R.; Robles Aguilar, G.; Sharara, F.; Mestrovic, T.; Gray, A. P.; Davis Weaver, N.; Wool, E. E.; Han, C.; Gershberg Hayoon, A.; Aali, A.; Abate, S. M.; Abbasi-Kangevari, M.; Abbasi-Kangevari, Z.; Abd-Elsalam, S.; Abebe, G.; Abedi, A.; Abhari, A. P.; Abidi, H., … Naghavi, M. (2022). Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, *400*(10369), 2221-2248. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7

Inciensa. (2023). *Reporte de la Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la RAM (EVILABRA): 2018-2022*. https://www.inciensa.sa.cr/informes-interactivos/

Kadri, S. S.; Lai, Y. L.; Warner, S.; Strich, J. R.; Babiker, A.; Ricotta, E. E.; Demirkale, C. Y.; Dekker, J. P.; Palmore, T. N.; Rhee, C.; Klompas, M.; Hooper, D. C.; Powers, J. H.; Srinivasan, A.; Danner, R. L. y Adjemian, J. (2020). Inappropriate Empiric Antibiotic Therapy in Bloodstream Infections at U. S. Hospitals based on Discordant In vitro Susceptibilities: A Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors and Mortality Risk. *The Lancet Infectious Diseases*, *21*(2), 241. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30477-1

Kontula, K. S. K.; Skogberg, K.; Ollgren, J.; Järvinen, A. y Lyytikäinen, O. (2021). Population-Based Study of Bloodstream Infection Incidence and Mortality Rates, Finland, 2004-2018 - Volume 27, Number 10—October 2021 - Emerging Infectious Diseases journal-CDC. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(10), 2560-2569. https://doi.org/10.3201/EID2710.204826

Lamy, B.; Sundqvist, M. y Idelevich, E. A. (2020). Bloodstream infections-Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clinical Microbiology and Infection*, *26*(2), 142-150. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017

Laurier, N.; Karellis, A.; Xue, X.; Afilalo, M. y Weiss, K. (2024). Strategies to reduce 28-day mortality in adult patients with bacteremia in the emergency department. *BMC Infectious Diseases*, *24*(1), 1384. https://doi.org/10.1186/S12879-024-10242-1

Lesens, O.; Methlin, C.; Hansmann, Y.; Remy, V.; Martinot, M.; Bergin, C.; Meyer, P. y Christmann, D. (2003). Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: A prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *24*(12), 890-896. https://doi.org/10.1086/502156

Li, L.; Cao, J.; Qin, J.; Chen, X.; Yuan, F.; Deng, P. y Xie, H. (2024). Risk factors for 30-day mortality of community-acquired bloodstream infection patients in Changsha City, Hunan Province, China. *Infection and Drug Resistance*, *17*, 3209-3218. https://doi.org/10.2147/IDR.S471350

Liu, C.; Bayer, A.; Cosgrove, S. E.; Daum, R. S.; Fridkin, S. K.; Gorwitz, R. J.; Kaplan, S. L.; Karchmer, A. W.; Levine, D. P.; Murray, B. E.; Rybak, M. J.; Talan, D. A. y Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *52*(3). https://doi.org/10.1093/CID/CIQ146

López-Cortés, L. E.; Del Toro, M. D.; Gálvez-Acebal, J.; Bereciartua-Bastarrica, E.; Fariñas, M. C.; Sanz-Franco, M.; Natera, C.; Corzo, J. E.; Lomas, J. M.; Pasquau, J.; Del Arco, A.; Martínez, M. P.; Romero, A.; Muniain, M. A.; De Cueto, M.; Pascual, Á.; Rodríguez-Baño, J.; Velasco, C.; Caballero, F. J., … Manzano-Gamero, V. (2013). Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *57*(9), 1225-1233. https://doi.org/10.1093/CID/CIT499

Maffezzoli, P.; Kestler, M.; Burillo, A.; Corcione, S.; De Rosa, F. G.; Muñoz, P. y Bouza, E. (2024). Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper. *Revista Española de Quimioterapia*, *38*(1), 8. https://doi.org/10.37201/REQ/094.2024

Matsumura, Y.; Nakada, T. aki, Abe, T.; Ogura, H.; Shiraishi, A.; Kushimoto, S.; Saitoh, D.; Fujishima, S.; Mayumi, T.; Shiino, Y.; Tarui, T.; Hifumi, T.; Otomo, Y.; Okamoto, K.; Umemura, Y.; Kotani, J.; Sakamoto, Y.; Sasaki, J.; Shiraishi, S. ichiro, … Gando, S. (2019). Nighttime and non-business days are not associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: The JAAM FORECAST study. *Journal of Critical Care*, *52*, 97-102. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.04.021

McGowan, J. E., J. y G. D. N. (1996). Does antibiotic restriction prevent resistance? *New horizons*, *4*(3), 370-376.

Messacar, K.; Parker, S. K.; Todd, J. K. y Dominguez, S. R. (2017). Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(3), 715-723. https://doi.org/10.1128/JCM.02264-16

Miller, J. M.; Binnicker, M. J.; Campbell, S.; Carroll, K. C.; Chapin, K. C.; Gilligan, P. H.; Gonzalez, M. D.; Jerris, R. C.; Kehl, S. C.; Patel, R.; Pritt, B. S.; Richter, S. S.; Robinson-Dunn, B.; Schwartzman, J. D.; Snyder, J. W.; Telford, S.; Theel, E. S.; Thomson, R. B.; Weinstein, M. P. y Yao, J. D. (2018). A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*, *67*(6), e1-e94. https://doi.org/10.1093/CID/CIY381

Miller, J. M.; Binnicker, M. J.; Campbell, S.; Carroll, K. C.; Chapin, K. C.; Gonzalez, M. D.; Harrington, A.; Jerris, R. C.; Kehl, S. C.; Leal, S. M.; Patel, R.; Pritt, B.

S.; Richter, S. S.; Robinson-Dunn, B.; Snyder, J. W.; Telford, S.; Theel, E. S.; Thomson, R. B.; Weinstein, M. P. y Yao, J. D. (2024). Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *58*(1), 1-10. https://doi.org/10.1093/CID/CIAE104

Moehring, R. W.; Sloane, R.; Chen, L. F.; Smathers, E. C.; Schmader, K. E.; Fowler, V. G.; Weber, D. J.; Sexton, D. J. y Anderson, D. J. (2013). Delays in Appropriate Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections: A Multicenter, Community Hospital Study. *PLOS ONE*, *8*(10), e76225. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076225

Murray, C. J.; Ikuta, K. S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Robles Aguilar, G.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; Johnson, S. C.; Browne, A. J.; Chipeta, M. G.; Fell, F.; Hackett, S.; Haines-Woodhouse, G.; Kashef Hamadani, B. H.; Kumaran, E. A. P., McManigal, B., … Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, *399*(10325), 629-655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

Nathwani, D.; Varghese, D.; Stephens, J.; Ansari, W.; Martin, S. y Charbonneau, C. (2019). Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, *8*(1), 35-. https://doi.org/10.1186/S13756-019-0471-0

OMS. (2016). *Diagnostic stewardship: A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites*.

Palmer, H. R.; Palavecino, E. L.; Johnson, J. W.; Ohl, C. A. y Williamson, J. C. (2013). Clinical and microbiological implications of time-to-positivity of blood cultures in patients with Gram-negative bacilli bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *32*(7), 955-959. https://doi.org/10.1007/S10096-013-1833-9

Paluch, M.; Ettahar, N.; Lagraulet, B.; Cattoen, C.; Rethore, E.; Dubrulle, A.; Abad, L.; Canis, F.; Wayenberg, L.; Lambiotte, F. y Dewulf, G. (2025). Lab efficiency and improvements in the management of bloodstream infections: a before and after study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *1-10*. https://doi.org/10.1007/S10096-025-05200-X/FIGURES/2

Paul, M.; Shani, V.; Muchtar, E.; Kariv, G.; Robenshtok, E. y Leibovici, L. (2010). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(11), 4851-4863. https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10

Peri, A. M.; Chatfield, M. D.; Ling, W.; Furuya-Kanamori, L.; Harris, P. N. A. y Paterson, D. L. (2024). Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: What is their relative

contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *79*(2), 502-515. https://doi.org/10.1093/CID/CIAE234

Pliakos, E. E.; Andreatos, N.; Shehadeh, F.; Ziakas, P. D. y Mylonakis, E. (2018). The cost-effectiveness of rapid diagnostic testing for the diagnosis of bloodstream infections with or without antimicrobial stewardship. *Clinical Microbiology Reviews*, *31*(3). https://doi.org/10.1128/CMR.00095-17

Qin, Y.; Liao, Y.; Zhou, J.; Liu, W.; Chen, H.; Chen, X.; Wang, W.; Zhang, N.; Zhao, Y.; Wang, L.; Gu, B. y Liu, S. (2025). Comparative evaluation of BacT/ALERT VIRTUO and BACTEC FX400 blood culture systems for the detection of bloodstream infections. *Microbiology spectrum*, *13*(1). https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.01850-24

Quan, H.; Li, B.; Couris, C. M.; Fushimi, K.; Graham, P.; Hider, P.; Januel, J. M. y Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American Journal of Epidemiology*, *173*(6), 676-682. https://doi.org/10.1093/AJE/KWQ433

Rhee, C.; Kadri, S. S.; Dekker, J. P.; Danner, R. L.; Chen, H. C.; Fram, D.; Zhang, F.; Wang, R. y Klompas, M. (2020). Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Network Open*, *3*(4), e202899. https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.2899

Santella, B.; Folliero, V.; Pirofalo, G. M.; Serretiello, E.; Zannella, C.; Moccia, G.; Santoro, E.; Sanna, G.; Motta, O.; Caro, F. De, Pagliano, P.; Capunzo, M.; Galdiero, M.; Boccia, G. y Franci, G. (2020). Sepsis—A Retrospective Cohort Study of Bloodstream Infections. *Antibiotics 9*(12), 851. https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS9120851

Santoro, A.; Franceschini, E.; Meschiari, M.; Menozzi, M.; Zona, S.; Venturelli, C.; Digaetano, M.; Rogati, C.; Guaraldi, G.; Paul, M.; Gyssens, I. C. y Mussini, C. (2020). Epidemiology and risk factors associated with mortality in consecutive patients with bacterial bloodstream infection: Impact of MDR and XDR bacteria. *Open Forum Infectious Diseases*, *7*(11). https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA461

Sati, H.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Hansen, P.; Garlasco, J.; Campagnaro, E.; Boccia, S.; Castillo-Polo, J. A.; Magrini, E.; Garcia-Vello, P.; Wool, E.; Gigante, V.; Duffy, E.; Cassini, A.; Huttner, B.; Pardo, P. R.; Naghavi, M.; Mirzayev, F.; Zignol, M., … Umubyeyi Nyaruhirira, A. (2025). *The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024*: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, *25*(9), 1033-1043. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5

Schechner, V.; Wulffhart, L.; Temkin, E.; Feldman, S. F.; Nutman, A.; Shitrit, P.; Schwaber, M. J. y Carmeli, Y. (2022). One-year mortality and years of potential

life lost following bloodstream infection among adults: A nation-wide population based study. *The Lancet Regional Health-Europe*, *23*. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100511

Shah, A. y DeSimone, D. C. (2023). Bacteremia. *A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases: A Manual for House Officers and Other Non-Infectious Diseases Clinicians*. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-69578-7.00019-3

Siev, A.; Levy, E.; Chen, J. T.; Gendlina, I.; Saline, A.; Mendapara, P.; Gong, M. N. y Moskowitz, A. (2023). Assessing a standardized decision-making algorithm for blood culture collection in the intensive care unit. *Journal of Critical Care*, *75*, 154255. https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2023.154255

Singer, M.; Deutschman, C. S.; Seymour, C.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G. R.; Chiche, J. D.; Coopersmith, C. M.; Hotchkiss, R. S.; Levy, M. M.; Marshall, J. C.; Martin, G. S.; Opal, S. M.; Rubenfeld, G. D.; Poll, T. Der, Vincent, J. L. y Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0287

Tamma, P. D.; Heil, E. L.; Justo, J. A.; Mathers, A. J.; Satlin, M. J. y Bonomo, R. A. (2024). *Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections*. *Clinical Infectious Diseases*, *69*, 1-10. https://doi.org/10.1093/CID/CIAE403

Thorpe, T. C.; Wilson, M. L.; Turner, J. E., DiGuiseppi, J. L.; Willert, M.; Mirrett, S. y Reller, L. B. (1990). *BacT/Alert: an automated colorimetric microbial detection system*. *Journal of Clinical Microbiology*, *28*(7), 1608-1612. https://doi.org/10.1128/JCM.28.7.1608-1612.1990

Tumbarello, M.; Sanguinetti, M.; Montuori, E.; Trecarichi, E. M.; Posteraro, B.; Fiori, B.; Citton, R., D'Inzeo, T.; Fadda, G.; Cauda, R. y Spanu, T. (2007). Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *51*(6), 1987-1994. https://doi.org/10.1128/AAC.01509-06

Underwood, J.; Griffiths, R.; Gillespie, D.; Akbari, A. y Ahmed, H. (2024). All-cause and infection-attributable mortality amongst adults with bloodstream infection-a population-based study. *Open Forum Infectious Diseases*, *11*(5). https://doi.org/10.1093/ofid/ofae126

Vaidie, J.; Peju, E.; Jandeaux, L. M.; Lesouhaitier, M.; Lacherade, J. C.; Guillon, A.; Wittebole, X.; Asfar, P.; Evrard, B.; Daix, T.; Vignon, P. y François, B. (2023). Long-term immunosuppressive treatment is not associated with worse outcome in patients hospitalized in the intensive care unit for septic shock: the PACIFIC study. *Critical care (London, England)*, *27*(1). https://doi.org/10.1186/S13054-023-04626-Z

Van Heuverswyn, J.; Valik, J. K., DesirCrossed D Sign©e Van Der Werff, S.; Hedberg, P.; Giske, C. y NauclCrossed D Sign©r, P. (2023). Association between time to appropriate antimicrobial treatment and 30-day mortality in patients with bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, *76*(3), 469-478. https://doi.org/10.1093/CID/CIAC727

Venturelli, C.; Righi, E.; Borsari, L.; Aggazzotti, G.; Busani, S.; Mussini, C.; Rumpianesi, F.; Rossolini, G. M. y Girardis, M. (2017). Impact of pre-analytical time on the recovery of pathogens from blood cultures: Results from a large retrospective survey. *PLOS ONE*, *12*(1), e0169466. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169466

Verway, M.; Brown, K. A.; Marchand-Austin, A.; Diong, C.; Lee, S.; Langford, B.; Schwartz, K. L., MacFadden, D. R.; Patel, S. N.; Sander, B.; Johnstone, J.; Garber, G. y Daneman, N. (2022). Prevalence and mortality associated with bloodstream organisms: a population-wide retrospective cohort study. *Journal of Clinical Microbiology*, *60*(4). https://doi.org/10.1128/JCM.02429-21

Viscoli, C. (2016). Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*, *7*(3), 248-251. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440

Wakabayashi, T. y Iwata, H. (2021). Outcome, diagnosis, and microbiological profile comparison of community- and hospital-acquired bacteremia: A retrospective cohort study. *Journal of General and Family Medicine*, *22*(6), 327-333. https://doi.org/10.1002/JGF2.453

Wilson, M. L.; Kirn, T. J.; Antonara, S.; Jeffrey Brocious, D.; Karen Carroll, M. C.; Chamberland, R.; Raymund Dantes, D.; Jennifer Dien Bard, M.; Leonard Dunikoski, F. K.; Mukesh Gandhi, D.; Christine Ginocchio, C. C.; Nancy Glasgow-Roberts, M.; Mark Gonzalez, P. D.; Camille Hamula, D.; Romney Humphries, D. M.; Robert Jerris, D. C.; Amy Leber, D. L.; Margaret Ordóñez Smith de Danies, S.; Peaper, D. R., … Yarbrough, M. (2022). *M47 - Principles and procedures for blood culture*. *42*(10), 7-98. https://clsi.org/media/ov4npc4r/m47ed2e_sample.pdf

World Health Organization. (2025). *Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. https://iris.who.int/handle/10665/381094

Youssef, J.; Novosad, S. A. y Winthrop, K. L. (2015). Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *42*(1), 157. https://doi.org/10.1016/J.RDC.2015.08.004

Anexos

Anexo 1. Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable y definición	Indicador
	Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la toma de hemocultivo.	Se anota en años
	Sexo: características biológicas determinadas por factores genéticos, hormonales y anatómicos desde el nacimiento.	a. Femenino b. Masculino
	Servicio de hospitalización: servicio hospitalario en el que se encuentra el paciente en el momento de toma de hemocultivo.	a. Emergencias b. Medicinas c. Cirugías d. Oncología-Hematología e. Ortopedia f. Unidad de cuidados intensivos Unidad de quemados.
	Foco de infección: sitio primario adjudicado por médicos tratantes o especialista en infecciones.	a. Urinario b. Respiratorio c. Intraabdominal d. Piel y tejidos blandos e. Asociado a catéter intravascular f. Primario g. Sistema nervioso central h. Endocarditis i. Mediastinitis j. Osteoarticular k. No claro
	Patología médica: condiciones médicas asociadas en el momento de la toma del hemocultivo en la historia médica del paciente.	a. Hipertensión b. Diabetes *mellitus* con o sin enfermedad a órgano blanco. c. Enfermedad renal Crónica estadio 3-5

		d. Trasplante de órgano sólido e. Trasplante de células hematopoyéticas f. VIH g. Neoplasia hematológica h. Neoplasias de órgano sólido i. Inmunosupresión farmacológica grave j. Infarto agudo de miocardio k. Insuficiencia cardíaca l. Enfermedad arterial periférica m. Evento cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria. n. Neumopatía crónica o. Hepatopatía crónica p. Demencia q. Enfermedad de tejido conectivo r. Antecedente de enfermedad ulcero péptica
	Sitio de adquisición de la bacteriemia: lugar en el que probablemente se obtuvo la infección según tiempo de estancia hospitalaria.	a. Comunitario b. Nosocomial
Determinar el tiempo transcurrido desde el registro del hemocultivo en el laboratorio y el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva.	Fecha-hora de ingreso del hemocultivo: momento en el que se registra el ingreso al laboratorio de la muestra de hemocultivo.	ISO 8601 **Fecha**: AAAA-MM-DD a. Hora (24 h) hh:mm
	Administración de terapia antimicrobiana empírica: si en el momento de la toma de hemocultivo se brindó tratamiento empírico.	a. Sí b. No

	Terapia antibiótica empírica: fármaco antimicrobiano administrado en el momento de la toma del hemocultivo.	Texto (nomenclatura estándar)
	Terapia antibiótica empírica apropiada: si el antibiótico empírico administrado tiene actividad *in vitro* según prueba de sensibilidad.	a. Sí b. No
	Terapia antibiótica efectiva: tratamiento antimicrobiano con sensibilidad *in vitro* a la especie según prueba de sensibilidad en caso de que tratamiento empírico no sea efectivo o no se haya administrado.	Texto (nomenclatura estándar)
	Fecha y hora de indicación de terapia antibiótica efectiva: momento de la prescripción del antibiótico con sensibilidad *in vitro*.	ISO 8601 **Fecha**: AAAA-MM-DD Hora (24 h) hh:mm
	Tiempo de administración de antimicrobiano efectivo: tiempo transcurrido desde la toma del hemocultivo y terapia efectiva en caso de no brindarse terapia empírica.	a. Numérico (h)
Analizar la microbiología y resistencia de los hemocultivos positivos.	Jornada de positivización de hemocultivo: en que jornada laboral se identifica un hemocultivo positivo, Ordinaria: de lunes a viernes de 7:00 a las 16:00 h. Extraordinaria: de lunes a viernes de las 16:00 a 6:59 h; sábados y Domingos.	a) Ordinaria b) Extraordinaria
	Fecha y hora de positivización: momento en que se positiviza hemocultivo índice.	ISO 8601 **Fecha**: AAAA-MM-DD Hora (24 h) hh:mm
	Tiempo de positividad: tiempo transcurrido desde el ingreso de frasco a método automatizado y positividad.	Numérico (horas)
	Microorganismo aislado: identificación a especie.	a. Texto (nomenclatura estándar)

	Episodio polimicrobiano: ≥2 especies en el episodio.	a. Sí b. No
	Bacterias gram negativas y fenotipo de resistencia: resistencia documentada en antibiograma.	a) BLEE b) AmpC c) Carbapenemasa (KPC/NDM/OXA-48/IMP/VIM) d) Impermeabilidad/eflujo e) Ninguno f) No aplica.
	S. aureus y fenotipo de sensibilidad: sensibilidad documentada en antibiograma.	a) SAMR b) SAMS c) No aplica.
	Enterococcus y fenotipo de sensibilidad: sensibilidad documentada en antibiograma.	a) VRE b) VSE c) No aplica
Analizar la relación entre la microbiología y el tiempo de inicio de terapia antimicrobiana efectiva y la mortalidad intrahospitalaria a los 7 y 30 días.	Categoría de tiempo: intervalo de clasificación para Tiempo de administración de antimicrobiano efectivo.	<1; 1–3; 3–6; 6–12; 12–24; 24–48; 48–72; >72 h.
	Mortalidad intrahospitalaria: fallecimiento durante la hospitalización.	a. No b. Sí
	Mortalidad a 7 días: fallecimiento ≤7 días desde un resultado de hemocultivo positivo.	a. No b. Sí
	Mortalidad a 30 días: fallecimiento ≤30 días desde un resultado de hemocultivo positivo.	a. No b. Sí