

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS

MORTALIDAD, PROLONGACIÓN DE ESTANCIAS Y COSTES
ATRIBUIBLES A LAS BACTERIEMIAS EN GENERAL, Y A LAS
BACTERIEMIAS POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN PARTICULAR, EN
PACIENTES INGRESADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Doctorando:

Verónica Díaz Moreno

Directores de Tesis:

Dr. Miguel Gili Miner

Profesor Titular del Departamento de Ciencias Sociosanitarias

Dr. José Luis García Garmendia

**Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital San Juan de Dios
del Aljarafe**

Sevilla, 2005

MIGUEL GILI MINER, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Sevilla y **JOSÉ LUIS GARCÍA GARMENDIA**, Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por la Licenciada en Farmacia Dña. Verónica Díaz Moreno, titulado **“MORTALIDAD, PROLONGACIÓN DE ESTANCIAS Y COSTES ATRIBUIBLES A LAS BACTERIEMIAS EN GENERAL, Y A LAS BACTERIEMIAS POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN PARTICULAR, EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las condiciones para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de Doctor.

En Sevilla a (fecha) .

Fdo.: Miguel Gili Miner

Fdo.: José Luis García Garmendia

Mis agradecimientos a todos los compañeros del Departamento de Ciencias Sociosanitarias y del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y muy particularmente a los directores de la Tesis, Miguel Gili Miner y José Luis García Garmendia, sin cuya ayuda y aliento no habría sido posible la realización de la misma.

Agradecimientos especiales a mi familia y amigos que tanto me apoyaron.

ÍNDICE

	Página
I. Introducción:	1
Magnitud del problema de las infecciones nosocomiales y de las bacteriemias.	
1. Incidencia y Prevalencia de las infecciones nosocomiales.	2
2. Incidencia y Prevalencia de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos.	4
3. Letalidad de las infecciones nosocomiales.	12
4. Estudios de letalidad en pacientes críticos.	15
5. Estudios de mortalidad por bacteriemias en UCIs.	17
6. Factores de riesgo de las bacteriemias en pacientes críticos.	19
7. Importancia de los agentes causales.	23
8. Las bacteriemias por bacterias Gram negativas. <i>Acinetobacter baumannii</i> .	26
9. Factores de riesgo de las bacteriemias por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	34
10. La enfermedad basal como factor de riesgo. Indicadores pronósticos.	36
11. SRIS, Sepsis, Shock Séptico y Disfunción multiorgánica.	41
12. Factores de confusión de la relación bacteriemias-mortalidad en pacientes críticos.	44
II. Hipótesis.	49
III. Metodología del estudio.	51
1. Ámbito del estudio.	52
2. Diseño del estudio.	54
3. Cálculo del tamaño de la muestra.	54
4. Participantes.	55
5. Identificación de casos.	55
6. Selección de los controles y Criterios de emparejamiento.	57
7. Diagnóstico microbiológico.	58
8. Definición de <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente.	59
9. Análisis estadístico.	59
10. Cálculo de costes.	61

	Página
IV. Resultados.	64
V. Discusión.	71
VI. Conclusiones.	84
VII. Bibliografía.	87
VIII. Anexos.	
Anexo 1. Sistema de clasificación de gravedad del enfermo APACHE II.	112
Anexo 2. Antibióticos frente a los cuales <i>Acinetobacter baumannii</i> debía presentar resistencia para ser considerados multirresistente.	115
IV. Tablas.	
Tabla 1. Agentes causales y tipos de bacteriemias en 238 pacientes críticos.	119
Tabla 2. Agentes causales y fuentes de infección en 238 primeros episodios de bacteriemia nosocomial.	120
Tabla 3. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en todas las bacteriemias.	121
Tabla 4. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en las bacteriemias por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	122
Tabla 5. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a todas las bacteriemias.	123
Tabla 6. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a todas las bacteriemias entre los supervivientes.	124
Tabla 7. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a las bacteriemias causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente (ABMR).	125
Tabla 8. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a las bacteriemias por <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente entre los supervivientes.	126

	Página
Tabla 9. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en las bacteriemias primarias.	127
Tabla 10. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles en las bacteriemias primarias.	128
Tabla 11. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles en los supervivientes de las bacteriemias primarias.	129
Tabla 12. Factores de riesgo de mortalidad intra-hospitalaria. Resultados del análisis de regresión logística condicional de 238 casos de bacteriemia emparejados con 238 controles.	130
Tabla 13. Comparación de las características de los 33 casos de bacteriemia excluidos del estudio con las de los 238 casos incluidos.	131

INTRODUCCIÓN

MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES Y DE LAS BACTERIEMIAS.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Las infecciones nosocomiales se producen en un 5-10% de todos los pacientes ingresados en los hospitales de los EEUU¹. Según los resultados del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), un estudio anual realizado en cerca de 260 hospitales españoles desde 1990, la tasa de prevalencia de infecciones nosocomiales registradas en 1995 fue del 7%, en 2002 descendió hasta un 6,68% y sigue con tendencia a disminuir^{2,3}. El problema ha experimentado una notable reducción si se tiene en cuenta que, en 1990, la prevalencia de estas infecciones nosocomiales se elevaba al 8,45%.

Sin embargo, las infecciones nosocomiales siguen siendo un problema relevante en los hospitales españoles, a pesar de los buenos niveles de control conseguidos y de la creciente concienciación del personal sanitario. Este hecho se debe a múltiples factores, entre ellos, la mayor frecuencia de pacientes con alta susceptibilidad a las infecciones, el aumento de la complejidad en las intervenciones realizadas y en la realización de procedimientos invasivos, y el problema de los microorganismos resistentes a los antibióticos.

En Europa se han desarrollado varios estudios multicéntricos de prevalencia de las infecciones nosocomiales⁴⁻⁶, primero en los países nórdicos y después en Inglaterra (1994)⁷⁻⁹, Alemania (1994)¹⁰, Francia (1996)^{11,12} y Noruega (1996-1999)¹³. Muchos hospitales públicos españoles poseen, gracias al estudio EPINE, resultados de la evolución de su prevalencia desde 1990.

Los estudios de prevalencia como EPINE y los demás estudios europeos previamente citados, permiten obtener la proporción de pacientes que padece una infección nosocomial en un momento determinado. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones frente a los de incidencia ya que no permiten efectuar inferencias causales, y en ellos son frecuentes los sesgos, siendo el más importante la sobrerrepresentación de los enfermos de larga estancia. Algunas de sus limitaciones se reducen y su validez aumenta si se realizan estos cortes de prevalencia periódicamente, lo que permite conocer la tendencia temporal de estas infecciones en el hospital¹⁴, no obstante, ciertas hipótesis no pueden verificarse con estos diseños y es preciso emprender estudios longitudinales prospectivos (estudios de cohortes) para verificarlas.

Las seis principales localizaciones de las infecciones nosocomiales y su prevalencia según el estudio EPINE en España en 1999 son:

- 1º. Urinarias (1,88%)
- 2º. Otras infecciones respiratorias (0,89%)
- 3º. Neumonías (0,73%)
- 4º. Herida quirúrgica superficial (0,69%)
- 5º. Herida quirúrgica profunda (0,55%)
- 6º. Bacteriemia primaria (0,51%)

Sin embargo, las bacteriemias asociadas a dispositivos aparecen en el 10º puesto (0,25%) y las bacteriemias secundarias en el 11º lugar (0,25%), por lo tanto, las bacteriemias, en su conjunto presentan una prevalencia de 1,01%.

Es un hecho que existen grandes diferencias entre un hospital y otro, y en concreto, dentro de los servicios de cada hospital, ya que el tipo de paciente influye en su susceptibilidad y en el tipo de procedimientos agresivos, de antibióticoterapia y de terapias inmunodepresoras que reciba.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN PACIENTES CRÍTICOS

La aparición de una o más infecciones nosocomiales constituye uno de las complicaciones más serias a las que se enfrenta el paciente grave que ingresa en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁵. En ocasiones, este problema se convierte en el más importante, pudiendo influir decisivamente en el pronóstico de estos enfermos¹⁶⁻¹⁸.

La repercusión que tiene la aparición de estas infecciones sobre el pronóstico de los enfermos ingresados en un hospital ha sido puesta de manifiesto en numerosos estudios¹⁹⁻²¹, en los que se describe un incremento considerable de mortalidad, estancias y costes atribuibles directamente a estas infecciones. Esto es aún más importante cuando se trata de enfermos críticos, donde si bien, el pronóstico parece verse fundamentalmente influido por la enfermedad subyacente^{15,17,18}, y la aparición de complicaciones infecciosas tiene un efecto relevante sobre el curso clínico de estos pacientes.

Se estima que un 10-20% de los pacientes que ingresan en una UCI de los hospitales de los EEUU adquiere una infección nosocomial²².

En Europa, el estudio European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC)²³, muestra una prevalencia de un 45% de pacientes en UCI con infección, y de un 20,6% con infección adquirida en UCI. De ellas, un 12% corresponderían a bacteriemias.

La morbimortalidad y los costes relacionados son substanciales. La mortalidad asociada a la adquisición de una infección nosocomial a nivel hospitalario se calcula en 7-30%, y el incremento de estancia se estima en 7 a 30 días²¹. Por otra parte, el incremento asociado en los costes se ha calculado en 500 a 5000 dólares por infección²¹. Naturalmente, hay una extraordinaria variabilidad en los resultados ya que dependen en gran medida del tipo de infección, del hospital y del país donde se produce.

En España disponemos de los datos de prevalencia del estudio EPINE³. Durante los diez primeros años de este estudio, el número de enfermos encuestados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) de los centros participantes ha sido de 13.764. La cifra anual oscila entre 1.024 y 1.629 pacientes, y supone el 2,6-3% de todos los enfermos, representando el 11-12% del total de las infecciones nosocomiales al año. Se han declarado un total de 3.330 infecciones nosocomiales, lo que supone una prevalencia media de 24,2 infecciones por cada 100 enfermos; en 2002 la prevalencia de infección nosocomial en UCI aumenta hasta el 55%, y la media de infecciones por enfermo no ha variado apenas con los años (entre 1,3 y 1,5), por lo que la prevalencia de enfermos con infección tampoco ha aumentado de forma significativa con el tiempo, manteniéndose entre un 22,5% y un 26,7%³. Estas prevalencias, considerando sus límites de confianza inferiores, exceden a las descritas en el estudio europeo de prevalencia de infección hospitalaria en Unidades de Cuidados Intensivos (EPIC), en el que obtienen una media de 20,6%.

Según los resultados del estudio EPINE, las infecciones más frecuentes durante todos los años han sido las respiratorias (40-48% del total de infecciones), lo que supone que uno de cada seis enfermos ingresados en una UCI tenía una infección de este tipo al realizar la encuesta de prevalencia. Además, esta infección aumentó con el tiempo de forma significativa. La segunda infección en frecuencia fue la bacteriemia (11-22% del total de las infecciones) y también aumentó con los sucesivos estudios EPINE. Globalmente, la infección urinaria ha sido el tercer tipo de infección, aunque las de otras localizaciones la precedían en los primeros años, pero después han perdido este puesto, al reducirse de forma significativa. Por último, las infecciones quirúrgicas han disminuido significativamente, lo que seguramente está en relación con la mejora en la profilaxis perioperatoria. Si sumamos las prevalencias de 1999 de las bacteriemias primarias (2,46%), de las bacteriemias secundarias (2,15%) y de las bacteriemias asociadas a dispositivos (0,12%) nos encontramos con que las bacteriemias en UCIs presentan una prevalencia de 4,73%, muy superior a la del estudio EPIC (3%).

Internacionalmente se ha producido un aumento progresivo de la incidencia de sepsis de origen nosocomial en los últimos años^{24,25}. Este incremento es de mayor importancia en las UCIs, y en ello intervienen varios factores¹⁵:

1. El cambio en el tipo, gravedad y número de enfermedades subyacentes presentes en los enfermos críticos.
2. El mayor número de pacientes inmunodeprimidos y uso de fármacos inmunosupresores.
3. La edad progresivamente mayor con que ingresan estos enfermos.

4. La intensa utilización de maniobras invasivas tanto diagnósticas como terapéuticas.
5. La fuerte presión antibiótica ejercida sobre la ecología microbiana de las Unidades.
6. La utilización de medios técnicos extraordinarios que permiten prolongar el curso clínico de algunas enfermedades.

Todo ello parece condicionar este progresivo incremento en la incidencia de sepsis nosocomial en UCI, donde se ha convertido en la principal causa de muerte en los enfermos ingresados.

Dentro de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos, la bacteriemia con sepsis o sepsis bacteriémica constituye un cuadro infeccioso de primera magnitud, con unas características específicas, y ampliamente estudiada en su valor pronóstico. La utilización de las bacteriemias como objeto de estudio se encuentra con una serie de dificultades metodológicas y técnicas:

- a) En primer lugar, la detección de gérmenes en sangre depende de muchos factores extrínsecos a la propia enfermedad, como son la decisión del clínico de solicitar un hemocultivo, la correcta extracción y procesado de la muestra, y hasta algo de fortuna en la elección del momento de recogida. Este es un problema común a todos los trabajos que estudian hemocultivos y proporciona una fuente potencial de variabilidad en los resultados.

- b) La presencia de hemocultivos positivos contaminados complica la valoración y definición de bacteriemias. De hecho, se ha encontrado y estimado un incremento substancial en los costes hospitalarios derivado de la mala interpretación de hemocultivos contaminados²⁶. En la actualidad sigue sin haber unos criterios estrictamente definidos para separar estas bacteriemias de las significativas. Es un hecho que en los enfermos de UCI, el notable incremento producido en la incidencia de gérmenes Gram positivos, a expensas fundamentalmente de los *Staphylococcus coagulasa negativa*, ha supuesto una reconsideración del papel patógeno de estos gérmenes aunque se relacionen con infecciones por dispositivos intravasculares. Existen series de validación prospectiva de modelos predictivos de bacteriemia que fallan en encontrar utilidad al modelo por la diferente consideración que realizan de los hemocultivos contaminados²⁷.
- c) Al igual que existen diferencias en la consideración de bacteriemias contaminantes, las hay en la consideración de las bacteriemias primarias y las bacteriemias relacionadas con catéter. El Centers for Disease Control (CDC)²⁸ incluye las bacteriemias atribuidas a catéter entre las bacteriemias primarias, a pesar de lo cual muchos autores las especifican como un grupo aparte incluido en las secundarias^{29,30}. Existen autores que requieren la documentación microbiológica de la bacteriemia para considerarla secundaria, mientras que a otros les basta con el diagnóstico clínico. Esta distinción entre bacteriemia primaria y secundaria tiene algo de arbitraria, y depende en gran modo de los protocolos existentes de extracción de cultivos y del celo del clínico en la investigación del foco.

- d) La ausencia de bacteriemia en pacientes con criterios clínicos de sepsis³¹⁻³⁴, o incluso los hemocultivos negativos en presencia de endotoxina en sangre³⁵⁻³⁷ pueden ser indicios de que las bacteriemias detectadas son sólo una pequeña parte de los episodios que realmente tienen lugar.

La bacteriemia causada por bacilos Gram negativos fue la primera en reconocerse como problema de salud pública a finales de los años 50. En 1969, Martin³⁸ sugirió el establecimiento de un registro nacional de bacteriemia. La epidemiología de la bacteriemia ya ha sido descrita en varios estudios poblacionales^{39,40}, y existe una mayor comprensión de las bacteriemias gracias a los resultados de los estudios de vigilancia de infecciones nosocomiales de los EEUU, SENIC⁴¹ (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control) y NNIS⁴², además de otros estudios realizados en diversas instituciones.⁴³

El mayor estudio comunitario fue el llevado a cabo por Bryan³⁹ y colaboradores, donde se realizó una revisión de todas las bacteriemias que tuvieron lugar entre más de 300.000 pacientes procedentes de cuatro hospitales de Columbia, entre 1977 y 1981. Dentro de los 2.978 episodios de bacteriemias documentados, el 51% fue adquirido en el hospital. Las bacteriemias adquiridas en el hospital estaban asociadas con un 50% de mayor riesgo de muerte que aquellas infecciones adquiridas en la comunidad.

Basándose en los resultados del estudio SENIC de 1975-76, Haley⁴¹ documentó una incidencia de 2,7 bacteriemias nosocomiales/1.000 ingresos, corroborando la incidencia obtenida previamente en 1975 de 2,95/1.000 ingresos en el estudio NNIS. Esta incidencia aumentó posteriormente a 3,55 bacteriemias/1.000 ingresos (+20%) en 1979. En el estudio llevado a cabo por Bryan⁴³ (1977-81), los porcentajes de bacteriemias nosocomiales oscilaban desde 1,9%/1.000 ingresos en un hospital no universitario, a 8,06/1.000 ingresos en instituciones universitarias.

Estas alzas en los índices generales de bacteriemia pueden ser explicadas por varios factores. El Centro Nacional para las Estadísticas Sanitarias de los EEUU notificó un incremento en las bacteriemias entre 1979 y 1987⁴⁴, el aumento fue más acentuado aún entre los pacientes mayores de 65 años (162%). Se ha demostrado que los pacientes ancianos tienen un riesgo mayor de adquirir alguna infección nosocomial por cada día de ingreso hospitalario.

Saviteer⁴⁵ concluyó que los pacientes ancianos aumentaban diariamente el índice de infección nosocomial, en particular después del séptimo día de ingreso. En este estudio, la incidencia diaria de bacteriemia nosocomial aumentó significativamente entre los pacientes de edad avanzada (RR= 1,36) cuando se comparó con la de los pacientes jóvenes. En un análisis de más de 100.000 infecciones nosocomiales notificadas por el Sistema NNIS entre 1986 y 1990, el 54% de estas infecciones tuvieron lugar entre ancianos; de acuerdo con el Centro Nacional para las Estadísticas Sanitarias, estos pacientes representaron el 31% de las altas hospitalarias en 1987.

Scheckler⁴⁶ realizó un seguimiento durante 15 años de las septicemias que tenían lugar en una comunidad hospitalaria entre 1970 y 1987. La incidencia general de septicemia (tanto nosocomial como adquirida en la comunidad) aumentó desde 3,4/1.000 ingresos durante el periodo 1970-1973, a 10,3/1.000 ingresos en 1987. Los índices de septicemia fueron tres veces más altos entre los pacientes mayores de 65 años en 1982 y 1987. Scheckler interpretó que este incremento en la incidencia de septicemias tanto nosocomiales como comunitarias se debía principalmente a la mayor incidencia de enfermedades graves y a la alta proporción de pacientes ancianos admitidos en sus hospitales.

Los datos demográficos sugieren que este patrón de ingresos hospitalarios continuará y se acentuará en los países industrializados. La disminución de las defensas, la inadecuada higiene, la reducida movilidad y los trastornos nutricionales, pueden ser de particular importancia entre los ancianos y se incluyen entre los factores de riesgo para la infección. La edad, por ello, es una importante variable de confusión en el seguimiento del papel de cualquier factor de riesgo potencial para el desarrollo de una bacteriemia y de su letalidad.

LETALIDAD DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Hay pocos artículos en la literatura sobre la mortalidad como resultado de la infección nosocomial en los cuales se hayan analizado materiales procedentes de autopsias de pacientes que murieron durante su hospitalización. Daschner y colaboradores⁴⁸ analizaron retrospectivamente 1.000 informes postmortem de pacientes hospitalizados en un hospital universitario. Entre ellos encontraron documentadas 200 infecciones, de las cuales 137 (13.7%) habían sido adquiridas en el hospital. En el 80% de las infecciones nosocomiales, ésta fue la condición responsable directamente de la muerte o fue un factor que contribuyó significativamente a la muerte del paciente.

Las infecciones nosocomiales más frecuentes en estas autopsias fueron neumonía, septicemia, y peritonitis con infección de heridas. En ninguno de los 137 pacientes que murieron por infección nosocomial se encontró que una infección del aparato urinario fuese la causa directa de la muerte o un factor que contribuyera a la misma.

Para valorar la importancia de la infección nosocomial como causa de muerte, Gross y su equipo⁴⁹ estudiaron el curso hospitalario de 100 pacientes consecutivos que murieron en un hospital universitario y 100 pacientes consecutivos que murieron en un hospital comunitario. Los patrones epidemiológicos de infección fueron bastante similares en los dos hospitales. Se produjeron 88 infecciones nosocomiales en 63 pacientes, y en 52 casos, en los cuáles la infección nosocomial era la causa de la muerte o había contribuido significativamente a ella, las neumonías nosocomiales eran las predominantes en 31 (60%). En cambio, entre las 36 infecciones en las que no había asociación causal con la defunción, las infecciones predominantes fueron las infecciones del tracto urinario, 13 (36%).

En el estudio de Gross se destacaron tres puntos adicionales:

1. La mayoría de las personas que murieron con infecciones nosocomiales (67%), sufrían de enfermedades terminales en el momento de su ingreso en el hospital.
2. La mayoría de los pacientes que murieron con infecciones nosocomiales, estuvieron ingresados durante más de un mes, mientras que aquellos que murieron sin ninguna infección asociada habían tenido una estancia hospitalaria inferior a dos semanas.
3. En los casos de infección nosocomial, aproximadamente la mitad de las muertes en cada hospital tuvieron lugar en una UCI, y la mayoría de ellas se produjeron en una UCI quirúrgica.

El mismo equipo de Gross⁵⁰ diseñó y ejecutó un estudio de casos y controles para dilucidar la asociación causal entre infecciones nosocomiales y letalidad. El diseño fue un estudio de casos y controles emparejados 1:1 en el que los casos fueron 100 pacientes fallecidos y los controles 100 pacientes supervivientes. Los criterios de emparejamiento fueron la edad, sexo, servicio en el que ingresaron, diagnóstico primario al alta y gravedad del diagnóstico primario según los criterios de McCabe y Jackson⁶⁹. La prevalencia de infecciones nosocomiales fue de 33% entre los fallecidos y de 13% entre los supervivientes ($p < 0,001$). Las neumonías nosocomiales afectaron al 18% de los casos y al 4% de los controles ($p < 0,001$). Las infecciones del tracto urinario afectaron al 6% de los casos y al 8% de los controles (no significativo)

Por otra parte, en este estudio de Gross se demostró que las infecciones nosocomiales solían tener un desenlace fatal únicamente en pacientes cuyas condiciones no eran terminales en el momento de ingreso. A la inversa, en aquellos pacientes cuyas condiciones eran terminales en el momento del ingreso, la incidencia de las infecciones nosocomiales era similar entre los que fallecían y los que sobrevivían. Sin embargo, el pronóstico terminal se encontró con mayor frecuencia en el grupo de casos que en el grupo de controles.

En resumen, este estudio usó una metodología precisa para evaluar la influencia de las infecciones nosocomiales sobre el pronóstico y demostró que un pronóstico terminal en el momento del ingreso era probablemente más significativo que las infecciones nosocomiales como causa de muerte. Sin embargo, las infecciones nosocomiales, y entre ellas particularmente las neumonías nosocomiales, influían sobre la mortalidad hospitalaria entre los pacientes que eran ingresados sin un pronóstico terminal, estableciendo que las infecciones nosocomiales eran un factor de agravamiento.

ESTUDIOS DE LETALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS

Para analizar los factores de riesgo asociados a las infecciones nosocomiales y a su letalidad en los pacientes ingresados en UCIs, Craven y colaboradores¹⁶ realizaron un estudio prospectivo de 526 pacientes admitidos en una UCI médica (MICU) y 799 pacientes hospitalizados en una UCI quirúrgica (SICU) en el Hospital de la ciudad de Boston durante un periodo de 20 meses¹⁶. Las tasas de infección nosocomial fueron mayores entre los pacientes ingresados en la SICU que en la MICU (31% vs 24%). Los pacientes de la UCI quirúrgica sufrieron más bacteriemias (8% vs 5%). Aunque las tasas de letalidad fueron significativamente mayores para los pacientes de la UCI médica (18% vs 10%), la tasa de muerte atribuida a infección nosocomial no fue significativamente diferente entre los pacientes de ambas UCIs (6% vs 8% respectivamente).

En el estudio de Craven, la Odds Ratio cruda de letalidad por infección nosocomial fue de 3,47 para los pacientes de MICU y de 3,56 para los pacientes de SICU. Al hacer un análisis univariado se encontró que treinta factores de riesgo presentaban una asociación causal estadísticamente significativa con la letalidad hospitalaria, incluyendo las principales infecciones nosocomiales:

- a) Infecciones del tracto urinario (OR: 2,6 y $p < 0,0001$)
- b) Bacteriemia (OR: 3,5 y $p < 0,00001$)
- c) Neumonía (OR: 3,9 y $p < 0,0001$)
- d) Bronquitis (OR: 2,5 y $p < 0,0001$)
- e) Infección de la herida quirúrgica (OR: 1,8 y $p < 0,04$)
- f) Infección abdominal/peritoneal (OR: 5,3 y $p < 0,04$)
- g) Infección del sistema nervioso central (OR: 8,1 y $p < 0,001$)

Sin embargo, al hacer un análisis multivariado mediante regresión logística, sólo nueve variables permanecieron como factores de riesgo, y entre ellas la única infección nosocomial fue el grupo de infecciones abdominales/peritoneales.

Bueno-Cavanillas y colaboradores¹⁸ llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo de 279 pacientes de UCI. Encontraron que el riesgo de mortalidad era 2,48 veces mayor entre los pacientes con infección nosocomial que en los pacientes sin infección. Sin embargo, el análisis estratificado mostró que el riesgo relativo de mortalidad entre los pacientes infectados en el hospital era mayor en los pacientes más jóvenes (edad menor o igual a 45 años), en aquellos con estancias más prolongada en UCI (>14 días), y en aquellos con enfermedades respiratorias. Cuando todas las variables se incluyeron en un modelo de regresión logística se obtuvieron las siguientes Odds Ratios ajustadas:

- a) Infección nosocomial - OR: 2,10.
- b) APACHE II - OR: 1,07.
- c) TISS - OR: 1,03.
- d) Insuficiencia respiratoria - OR: 1,39.
- e) Fracaso multiorgánico - OR: 3,88.

Las estimaciones multivariadas de la Odds Ratio de las infecciones respiratorias y de las bacteriemias fueron de 2,14 y 4,53 respectivamente. Los autores concluyeron que la infección nosocomial aumentaba el riesgo de muerte, y que el efecto era mayor en los pacientes más jóvenes y con enfermedades menos graves.

Constantini y colaboradores⁵¹ estudiaron a 859 pacientes hospitalizados durante más de 48 horas en cuatro UCIs durante un periodo de un año. Doscientos treinta y uno de estos pacientes (26,9%) sufrieron una o más infecciones nosocomiales. Entre los 231 afectados, se produjeron 78 defunciones (33,7%), lo que contrastó con la letalidad de 14,5% entre los no infectados ($p < 0,001$). Las neumonías nosocomiales fueron el tipo de infección que con mayor frecuencia se asoció a la letalidad: 42,2% de los pacientes con neumonía nosocomial fallecieron, en contraste con un 14,4% de pacientes que fallecieron entre los que no tenían esta infección ($p < 0,001$).

En este estudio no se encontró una asociación causal entre las infecciones del tracto urinario, las bacteriemias nosocomiales y la letalidad. Llama la atención que entre los pacientes que fallecieron con una infección nosocomial la estancia media fue de 3 semanas mientras que entre los pacientes fallecidos sin haber padecido una infección nosocomial, la estancia media fue de una semana.

ESTUDIOS DE MORTALIDAD POR BACTERIEMIAS EN UCIs

Las mortalidades observadas en pacientes con bacteriemia nosocomial oscilan entre un 25% y un 49% cuando los estudios se hacen en el conjunto de servicios hospitalarios^{52,53}.

Entre los pacientes ingresados en UCIs se han descrito diversas tasas. En el estudio de Forgacs y colaboradores⁵⁴ se encontró una mortalidad del 60% en los pacientes ingresados en UCIs en comparación con una mortalidad por bacteriemias del 13% en los pacientes ingresados en otros servicios, es decir, una diferencia de mortalidad del 47%.

En el estudio publicado por Smith y colaboradores⁵⁵ se describió una mortalidad del 82% entre los pacientes de la UCI y del 38% en el resto de pacientes, presentando una diferencia del 44%. En varios estudios, se ha intentado emparejar pacientes con bacteriemia con controles para controlar diversas variables de confusión y calcular la mortalidad atribuible, pero combinando pacientes de UCI con los de otros servicios hospitalarios. Martin y colaboradores⁵⁶ describieron una mortalidad atribuible del 13,6% en bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa* negativa en 171 pacientes con sus respectivos controles emparejados por edad, sexo, diagnóstico primario, procedimientos quirúrgicos y fecha de ingreso.

Wey y colaboradores⁵⁷ encontraron una mortalidad atribuible del 38% al comparar 88 pacientes con candidemia con 88 controles emparejados por edad, sexo, diagnóstico primario, procedimientos quirúrgicos y fecha de ingreso.

Landry y colaboradores⁵⁸ describieron una mortalidad atribuible del 31% al comparar 97 pacientes con bacteriemia por *Enterococos* y 97 controles emparejados por edad, sexo, diagnóstico primario, procedimientos quirúrgicos y fecha de ingreso.

Pittet y colaboradores⁵⁹ encontraron una mortalidad atribuible del 35% al comparar 86 casos de bacteriemia con 86 controles, todos ellos pacientes críticos ingresados en una UCI de enfermos quirúrgicos. Los criterios de emparejamiento fueron la edad, sexo, diagnóstico primario de ingreso, una estancia en los controles por lo menos igual o superior al periodo transcurrido entre el ingreso y la aparición de la bacteriemia en los casos, y el número total de diagnósticos al alta.

Soufir y colaboradores⁶⁰ encontraron una mortalidad atribuible del 29% al comparar 38 casos de bacteriemia asociada a una infección relacionada con el catéter, con 75 controles, todos ellos pacientes críticos ingresados en una UCI médico-quirúrgica. Ambos grupos se emparejaron según la edad, sexo, diagnóstico de ingreso, periodo de cateterización previo, la puntuación de SAPS II, la puntuación de McCabe y Jackson, y varios indicadores de disfunción multiorgánica.

Renaud y colaboradores⁶¹ en un estudio multicéntrico en 15 UCIs de Francia describieron una mortalidad atribuible del 35,4% al comparar 96 casos de bacteriemia con 96 pacientes que no la presentaron, emparejados según la edad, la procedencia del paciente, el tipo de ingreso, el diagnóstico de ingreso, la puntuación de SAPS II y la puntuación de McCabe y Jackson.

FACTORES DE RIESGO DE LAS BACTERIEMIAS EN PACIENTES CRÍTICOS

Como se ha comentado previamente, muchos estudios han descrito que los enfermos críticos ingresados en UCIs constituyen un grupo de pacientes caracterizados por una alta predisposición a la adquisición de infecciones^{15,17,18,22,62,63}. Esto se debe a las importantes alteraciones en las barreras defensivas derivadas de la agresión de la enfermedad grave que motivó su ingreso, y a las múltiples agresiones terapéuticas, así como a la ecología microbiológica y a las características físicas y de trabajo en las UCIs^{15,22,23}.

Por lo tanto, la mayor incidencia, las consecuencias potencialmente más graves de la aparición de una sepsis bacteriémica, y las dificultades añadidas en el tratamiento de las mismas (aparición de resistencias, efectos secundarios, respuesta modificada del huésped ante la agresión, y otras), hacen que esta población de enfermos sea de gran interés para la elaboración de un modelo que prediga de forma adecuada la aparición de una bacteriemia.

El estudio de los factores de riesgo y su inclusión en unos modelos predictivos de las bacteriemias en enfermos críticos tiene interés, ya que:

1. Puede facilitar el manejo adecuado de un tipo de pacientes cuyo tratamiento siempre es complejo, y más aún ante la presencia de una complicación seria, la bacteriemia, facilitando así un adecuado uso de antibióticos y disminuyendo la utilización de otras medidas diagnósticas y terapéuticas.
2. El conocimiento de aquellas circunstancias que se relacionan con un riesgo aumentado de aparición de bacteriemias, puede utilizarse de forma preventiva intentando intervenir sobre aquellos factores modificables, tanto a escala individual como poblacional.
3. Se puede favorecer el control epidemiológico de las infecciones en un área de gran prevalencia como es la UCI, al permitir un descenso del uso de antimicrobianos y por tanto una previsible disminución en la aparición de multirresistencias.

4. Una correcta predicción de la aparición de bacteriemias, puede conllevar una reducción en las estancias en las unidades y una adecuada distribución de los recursos humanos y terapéuticos que permita una racionalización del gasto económico. De hecho, se ha estimado que las infecciones acompañadas de bacteriemia presentan unos gastos más elevados²⁹ que aquellas que no la tienen. Este punto se discute más adelante.

5. La detección de pacientes con elevado riesgo de aparición de bacteriemia puede ayudar al clínico y al investigador a conocer más a fondo la naturaleza y mecanismos fisiopatológicos que desencadenan una sepsis bacteriémica.

La identificación de factores pronósticos adversos y su posible modificación, representa un paso más avanzado en el control de la bacteriemia. Consecuentemente, se han realizado considerables esfuerzos para estudiar el pronóstico de la bacteriemia nosocomial y comunitaria, entre ellos, el reconocido proyecto SENIC¹, donde se sugirió que alrededor de un tercio de las infecciones nosocomiales se podrían evitar a través de programas de control de infecciones.

En 1992, el estudio europeo EPIC²³ fue el primer gran estudio europeo de prevalencia de infecciones en las UCIs. Su principal objetivo fue, además de determinar la prevalencia de infecciones adquiridas en la UCI, estudiar los factores de riesgo para dichas infecciones y determinar los agentes causales predominantes.

En este estudio se incluyeron 10.038 pacientes, de los cuales 4.501 (44,8%) sufrieron una infección. Entre ellas, 2.064 (20,6%) eran infecciones nosocomiales adquiridas en la UCI. Más del 3% de los pacientes desarrollaron alguna bacteriemia nosocomial durante su estancia en la UCI.

Los factores de riesgo independientes para las infecciones adquiridas en UCI que fueron identificadas en este estudio fueron:

1. Estancia prolongada en la UCI.
2. Ventilación mecánica (OR=1,75)
3. Trauma (OR=2,07)
4. Profilaxis de la úlcera por estrés (OR=1,38)
5. Catéter venoso central (OR=1,35)
6. Catéter pulmonar (OR=1,20)
7. Cateterización urinaria (OR=1,41)

El tiempo de estancia en la UCI fue el factor predictivo de infección más potente, presentando una relación dosis-efecto ya que la Odds Ratio aumentaba dramáticamente con el incremento del tiempo de estancia:

1. Estancia en la UCI de 3 a 4 días (OR=8,99, LC_{95%} 5,5-14,7)
2. Estancia en la UCI de 5 a 6 días (OR= 15,0, LC_{95%} 9,3-24,1)
3. Estancia en la UCI de 7 a 13 días (OR= 30,7, LC_{95%} 19,4-48,7)
4. Estancia en la UCI de 14 a 20 días (OR= 60,4, LC_{95%} 37,9-96,2)
5. Estancia en la UCI \geq 21 días (OR= 76, LC_{95%} 48,2-120)

Jarvis⁶⁴ demostró una correlación positiva entre la infección y la duración media de estancia en la UCI ($r=0,28$ y $p>0.0001$). Con el fin de controlar esta variable de confusión en los cuidados intensivos, el autor tuvo en cuenta las manipulaciones que se les realizaban a los pacientes. El porcentaje de bacteriemias asociadas a una vía central fue siempre significativamente mayor que en aquellas infecciones no asociadas a ninguna manipulación ($p>0.0002$). Las bacteriemias asociadas a una vía central oscilaron desde 2,1 episodios/1.000 días de vía central en UCIs respiratorias, a 30,2 episodios/1.000 días de vía central en UCIs de quemados. La proporción de bacteriemias no asociadas a vías centrales mostró, sin embargo, una menor variabilidad (0 a 2.0 episodios/1.000 días sin vía central)

Finalmente, si los índices endémicos de bacteriemias nosocomiales varían marcadamente entre las distintas áreas de un mismo hospital, esto también tiene lugar como resultado de epidemias o infecciones de grupos.

IMPORTANCIA DE LOS AGENTES CAUSALES

Históricamente, las especies de microorganismos responsables de las bacteriemias nosocomiales primarias no han sufrido ningún cambio desde 1975 hasta 1983. Sin embargo, la proporción de bacteriemias primarias causadas por *Staphylococcus coagulasa negativa* se duplicó, desde el 6,5% al 14,2%, y *Candida* spp. aparecía en la lista de los 10 principales patógenos en 1983⁶⁵. En general, las infecciones nosocomiales causadas por *Staphylococcus coagulasa negativa* aumentaron desde el 4% en 1980 al 9% en 1986-89, con un notable incremento en la incidencia de las bacteriemias⁶⁵.

El principal aumento en la incidencia de bacteriemias se produjo por cuatro grupos principales de patógenos: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, y *Enterococos*⁶⁵. Aunque el porcentaje de este incremento fue variable según el tipo de institución, la tendencia secular fue comparable después de estratificar según el tipo de hospital.

Hay que considerar que en los grandes hospitales universitarios el mayor aumento en el porcentaje de bacteriemias primarias ocasionado por cualquier grupo de patógenos desde 1980 a 1989 fue el propio aumento de los *Staphylococcus coagulasa negativa* (754%, LC_{95%} 463-1196%). Estos datos concordaban con la tendencia previamente observada por Morrison⁶⁶ y sus colaboradores en Virginia. En este análisis, los *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Candida spp.* fueron los únicos patógenos que demostraron un aumento estadísticamente significativo en las bacteriemias durante el periodo 1978-1984.

Usando datos prospectivos, Pittet³⁰ observó la tendencia de las tasas de bacteriemias según los principales grupos de patógenos entre 1980 y 1992. Se analizaron tanto los episodios de bacteriemias primarias (n=2.034, 59%), como los episodios de bacteriemias secundarias (n=1.430, 41%). Se observaron importantes cambios entre los grupos de patógenos durante el periodo de estudio. Los bacilos aerobios Gram negativos fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia en las bacteriemias nosocomiales desde 1981 hasta 1983, constituyendo el 52% (342/663) de los microorganismos aislados en sangre.

La revisión realizada por Maki⁶⁷ en 1981, demostró que la mayoría de las bacteriemias nosocomiales endémicas fueron definidas como bacteriemias secundarias causadas por infecciones de heridas quirúrgicas, intra-abdominales, infecciones del aparato urinario y neumonías.

Los bacilos Gram negativos aerobios fueron responsables de dos tercios de estas infecciones y esta situación persistió hasta mediados de los años 80. Datos obtenidos de estudios previos del NNIS, sugieren que la mitad de las bacteriemias nosocomiales endémicas fueron bacteriemias secundarias. Los microorganismos responsables de estas infecciones cambiaron notablemente desde 1975 a 1983. Mientras que en 1975 *E. coli*, *S. aureus*, y *K. pneumoniae* eran responsables del 20%, 18%, y 11% respectivamente de las bacteriemias secundarias notificadas al NNIS, en 1983, *E. coli* dejó de formar parte de los seis primeros organismos responsables de las bacteriemias secundarias. Entre 1975 y 1983 se duplicó el porcentaje de bacteriemias secundarias causadas por *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

La fuente de las bacteriemias secundarias varía según el microorganismo. Las bacteriemias secundarias ocasionadas por *S. aureus* se originan normalmente como consecuencia de complicaciones en infecciones del aparato respiratorio, infecciones relacionadas con los catéteres intravenosos y en las fístulas infectadas producidas por la hemodiálisis. El índice de bacteriemias originadas por complicaciones de infecciones del aparato urinario varía con el patógeno, siendo mayor con *Serratia marcescens* (16% de las infecciones de tracto urinario) y menor con *Staphylococcus epidermidis* (1,8% de las infecciones urinarias). Las infecciones del aparato urinario aparecen con una frecuencia de 2,0 a 3,0 por cada 100 ingresos, y constituyen el 35-40% de todas las infecciones hospitalarias. La incidencia general de infecciones del tracto urinario aumentó significativamente entre 1982 y 1991. El diagnóstico y tratamiento adecuado de las infecciones urinarias nosocomiales (el 90% están asociadas al catéter urinario), podría reducir significativamente la incidencia de bacteriemias secundarias.

Como sugirió Roberts⁶⁸ en su análisis de la mortalidad asociada a las bacteriemias, tanto la fuente de infección como el agente causal parecen ser los principales factores. Ciertos estudios han demostrado que la mortalidad asociada a las bacteriemias secundarias es mayor que la asociada a las bacteriemias primarias, sugiriendo que un apropiado tratamiento de las fuentes primarias de infección puede ser una de las vías más eficaces para prevenir el desarrollo de bacteriemias secundarias.

LAS BACTERIEMIAS POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS. *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Desde 1965 hasta 1974, la incidencia de bacteriemias ocasionadas por Gram negativos se elevó desde 5,2 a 9,4/1.000 ingresos hospitalarios. Esta proporción fue mayor entre los ancianos, y la tasa de letalidad se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad basal del paciente, confirmándose las observaciones previamente realizadas por McCabe y Jackson⁶⁹.

Bryan²⁰ confirmó que la mortalidad asociada a las bacteriemias nosocomiales por bacterias Gram negativas era mayor en personas de más edad y que se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad de base.

La importancia de las infecciones por bacterias Gram negativas es el frecuente desarrollo de resistencia a múltiples agentes antimicrobianos y su propensión a crecer en soluciones y productos contaminados. En las UCIs donde los antibióticos son usados con frecuencia y en mayor cantidad que en el resto de las unidades hospitalarias, la resistencia antimicrobiana asegura la supervivencia de los patógenos nosocomiales. Además, la estrecha proximidad entre los pacientes facilita la transmisión de organismos resistentes de paciente a paciente. Por otro lado, las infecciones y bacteriemias causadas por bacterias Gram negativas continúan siendo el mayor reto entre los pacientes quemados.

Tanto en los estudios citados, como en los resultados de EPIC y de EPINE, el principal agente causal de bacteriemias por bacilos Gram negativos es *Pseudomona aeruginosa*, seguidas por las enterobacteriáceas, pero durante los últimos años ha aumentado de forma extraordinaria la incidencia de bacteriemias (y de otras infecciones nosocomiales en pacientes críticos) por *Acinetobacter baumannii*.

ACINETOBACTER BAUMANNII

El género *Acinetobacter* está constituido por bacilos Gram negativos, estrictamente aerobios, inmóviles, catalasa positiva y oxidasa negativa, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Desde su primera descripción, los miembros de este género han sufrido numerosos cambios taxonómicos, en parte debido a la ausencia de características bioquímicas diferenciales⁷¹. Los avances en las técnicas de hibridación del ácido desoxirribonucleico (ADN) han permitido la identificación de 21 grupos o genespecies dentro del género *Acinetobacter*. La mayoría de laboratorios de microbiología clínica no disponen de técnicas genéticas, y por tanto la identificación se basa en pruebas fenotípicas tradicionales como la utilización de carbohidratos, el crecimiento a diferentes temperaturas (37 °C, 41 °C y 44 °C) y la hemólisis, entre otras.

El género *Acinetobacter* se ha desarrollado desde la antigua “*Mimae Tribei*”, la cual se componía principalmente de *Mima polymorpha*, *Herrelia vaginicola* y *Moraxella* spp.^{71,72}. Durante los años 60, los estudios que se realizaron sobre *Mima* y *Herrelia* llevaron al descubrimiento de que estos géneros tenían su reservorio natural en la orofaringe, vagina, otras superficies mucosas, y piel húmeda (axila y áreas intertriginosas) del hombre. No se encontraron como parte de la flora gastrointestinal normal.

Muchas publicaciones han descrito uretritis aguda, endocarditis, meningitis, y conjuntivitis ocasionadas por *Mima* y *Herrelia*, infecciones comunitarias no asociadas actualmente con *Acinetobacter*⁷³. Sin embargo, los brotes nosocomiales tuvieron lugar en situaciones en las cuales *Acinetobacter* se aísla ahora con frecuencia; como pueden ser neumonías nosocomiales, infecciones en quemados, y bacteriemias asociadas a catéteres. En una nueva reclasificación se han incluido tanto *Mima* como *Herrelia* dentro del género *Acinetobacter*, con la excepción de las oxidasa positivas. *Mima polymorpha* var. *Oxidans*, la cual es responsable de la mayoría de las infecciones comunitarias descritas anteriormente, está ahora incluida entre las especies de *Moraxella*.

Hasta ahora se han descrito 21 especies genómicas de *Acinetobacter*^{73,74}. Algunas de esas especies tienen nombres formales: *A. baumannii*, *A. johnsonii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. junnei*, *A. lwoffii* y *A. radioresistens*. Existe una estrecha relación entre las especies 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3, y 13, las cuales son reconocidas como complejo *A. calcoaceticus-baumannii*, normalmente conocida como *A. baumannii*, la cual se corresponde bastante bien con la especie anteriormente llamada *A. calcoaceticus* var. *anitratum*⁷⁵.

A pesar de que *Acinetobacter* posee factores de virulencia como polisacáridos capsulares, producción de "slime", endotoxinas, y fimbrias que favorecen la adherencia, su capacidad patogénica depende fundamentalmente de las características del huésped infectado y de su carácter de microorganismo nosocomial multirresistente^{76,77}. Este género presenta con frecuencia resistencia intrínseca o adquirida a diferentes grupos de antimicrobianos⁷⁸⁻⁸¹, hecho que plantea graves problemas terapéuticos. *Acinetobacter* sp se caracteriza por ser un buen receptor de plásmidos, capaz de adquirir determinantes genéticos de resistencia con gran facilidad.

Durante los años setenta, la mayoría de los aislamientos eran sensibles a múltiples opciones terapéuticas, entre otras los aminoglucósidos, aminopenicilinas, ureidopenicilinas, y carbenicilinas. A partir de los años ochenta se observó un incremento de las resistencias, que afectan a más de un antimicrobiano dentro de un mismo grupo y a diferentes grupos de antibióticos.

En el momento de valorar este incremento de la resistencia a los antibióticos, se ha de tener en cuenta que la especie de *Acinetobacter* aislada mas frecuentemente en muestras clínicas es *A. baumannii*, cuyos clones multirresistentes originan epidemias o endemias intrahospitalarias.

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos en *Acinetobacter* sp son⁸²⁻⁸⁴:

- a) Producción de betalactamasas.
- b) Disminución de la penetración del antibiótico en la célula bacteriana.
- c) Modificaciones en las proteínas fijadoras de penicilinas.

En el género *Acinetobacter* se han identificado las siguientes betalactamasas⁸²⁻⁸⁴:

- a) Una cefalosporinasa cromosómica, que interviene notablemente en el perfil de resistencia a los betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, carboxi y ureidopenicilinas.
- b) Betalactamasas plasmídicas del tipo TEM-1, TEM-2 y CARB-5, responsables de la resistencia a ampicilina, ureidopenicilinas y piperacilina.
- c) Ocasionalmente, también se han descrito una oxacilinasas y una betalactamasas de amplio espectro, característica de especies de enterobacterias, en un aislamiento urinario de *A. baumannii*.

Imipenem y meropenem, antibióticos pertenecientes al grupo de los Carbapenems, han sido el tratamiento de elección para las infecciones por *Acinetobacter* sp. A pesar de que a partir de 1980 se describen casos aislados con resistencia a imipenem, no es hasta principios de los años noventa que aparecen los primeros brotes nosocomiales causados por cepas resistentes a los carbapenems. Así, los inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico, tazobactam, y especialmente sulbactam, presentan actividad intrínseca ante *Acinetobacter* sp, y se han transformado en alternativas terapéuticas en asociaciones sinérgicas a las cepas resistentes a los carbapenems.

Además de la resistencia a los betalactámicos, los microorganismos de este género presentan cada vez más a menudo resistencia a los aminoglucósidos y a las quinolonas. Aunque el principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la presencia de enzimas modificantes codificadas en plásmidos, también se han descrito alteraciones en el transporte y permeabilidad de la membrana y mutaciones ribosómicas. La resistencia a quinolonas se debe fundamentalmente a mutaciones en la ADN girasa (*gen gyrA* y *gen parC*) y alteraciones de la permeabilidad.

Un problema importante en el estudio de la epidemiología de las infecciones por *Acinetobacter* es que es necesaria la utilización de métodos de tipado para definir los clones implicados en un brote de infección nosocomial. El antibiotipado es un método útil y rápido en la detección de nuevas cepas epidémicas al alcance de todos los laboratorios de microbiología, sin embargo, los resultados deben confirmarse mediante técnicas genotípicas más complejas que no suelen estar al alcance de muchos laboratorios de microbiología (PFGE, REP-PCR y ribotipado).

Clínicamente, la especie más importante es *A. baumannii*. En un estudio donde se incluyeron 584 aislamientos de *Acinetobacter* en clínica, 72,9% de ellos fueron identificados como *A. baumannii*⁸⁵. El 48,8% fue aislado de muestras del aparato respiratorio, 26,5% a partir de cultivos sanguíneos y de vías venosas centrales, 16,4% en frotis de heridas, y un 8,3% en otras localizaciones. El restante 27,1% de los aislamientos realizados pertenece a otras especies, entre las cuales la más frecuentes fueron especies genómicas de *Acinetobacter* 3 (9,4%), *A. johnsonii* (5,0%) y *A. Iwoffii* (6,6%).

Las características claves de las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter* spp. son⁷⁴:

1. La frecuente afectación de pacientes críticos, especialmente aquellos con ventilación mecánica.
2. Su frecuente resistencia a múltiples antibióticos, con lo cuál las opciones terapéuticas suelen quedar limitadas.
3. La contaminación del entorno del paciente, creándose un reservorio especial para la transmisión paciente-paciente, en el que actúan como vehículo transmisor el personal sanitario.

Las infecciones causadas por *Acinetobacter* en los pacientes de UCIs incluyen bacteriemia, neumonía, infecciones del aparato urinario, abscesos, meningitis, heridas infectadas, osteomielitis, al igual que endocarditis^{73,75}. Las más importantes son las infecciones del aparato respiratorio⁸⁶, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, bacteriemias^{74,76,86}, y las infecciones en neonatos y quemados⁹⁷. La verdadera frecuencia de infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter* spp. no es fácil de cuantificar debido a que muchos de esos aislamientos pueden ser colonizaciones y no infecciones^{74,88}.

Mientras que en el pasado, estos microorganismos han sido considerados de baja patogenicidad y raramente causantes de enfermedades invasivas, en los últimos años, *Acinetobacter* ha asumido una creciente importancia en las infecciones nosocomiales en UCIs y se ha visto involucrada en brotes asociados con la contaminación de superficies⁸⁹⁻⁹², con varios procedimientos y aparatos médicos.

Como este microorganismo es tan ubicuo y puede aislarse en la piel del personal sano y en la de los pacientes, parece bastante probable que ésta pueda ser una de las fuentes de infección que origina los brotes⁷⁵. El equipamiento médico también ha sido incriminado como vector de transmisión de *Acinetobacter* e incluye a los respiradores^{93,94}, guantes⁹⁵, soluciones usadas para la terapia respiratoria⁹⁴, monitores de la presión⁸⁶, catéteres intravenosos⁹⁶, colchones⁸⁷ y la superficie de los muebles ubicados en la UCI⁸⁹. Por tanto, es difícil definir la fuente de infección durante la investigación de un brote, ya que *Acinetobacter* puede aislarse en muchos dispositivos, superficies y mobiliario de la UCI, al igual que en el personal sanitario, pacientes e incluso en el aire.

Se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para clarificar la epidemiología de *A. baumannii* en los casos de infección hospitalaria. Los resultados indican que la contaminación del entorno y la colonización de los pacientes pueden actuar como los mayores reservorios epidemiológicos para la infección, y que una inadecuada prevención de los mecanismos de transmisión a través de las manos es el principal determinante de su propagación y persistencia.

En resumen, la colonización o infección por *Acinetobacter* puede originarse a partir de la propia flora del paciente bajo la presión del previo uso de antimicrobianos, las manos del personal sanitario, o el equipo contaminado. La transmisión de cepas de *Acinetobacter* entre los pacientes ocurre principalmente a través de las manos del personal sanitario, generalmente por la vulneración de las normas de asepsia en el lavado de manos o en el uso de guantes. En casos de brotes, los pacientes infectados o colonizados y el medio inanimado contaminado son los principales reservorios^{88,89}.

En los últimos años se ha descrito un dramático incremento en la tasa de infecciones debidas a *Acinetobacter* en las UCIs⁸⁶, todas con patógenos resistentes a la mayoría de los antibióticos de uso habitual. En las unidades que llevan a cabo una descontaminación selectiva del aparato digestivo, se ha registrado un aumento significativo en la tasa de varias infecciones nosocomiales debidas a *Acinetobacter*⁹⁷. En un hospital que previamente había experimentado un brote de infección nosocomial por *Klebsiella*, susceptible sólo a imipenem, el incremento del uso de este antibiótico resultó en un brote de *Acinetobacter* resistente a todos los antibióticos en uso, excepto las polimixinas. La implantación estricta de medidas de control higiénico y lavado de las heridas con polimixina llevó a la desaparición de este brote⁹⁸.

Según los resultados del estudio EPINE³, a partir de 1993 se empezó a recoger de forma aislada *Acinetobacter baumannii* en los pacientes ingresados en las UCIs, llamando desde ese momento la atención por su resistencia a los antimicrobianos. Su frecuencia no ha hecho sino ascender desde esa fecha, ya que se comenzó describiendo como agente causal en el 0,5% de estas infecciones en 1993, y en el año 1999 había aumentado a 8,5% (17 veces más).

FACTORES DE RIESGO DE LAS BACTERIEMIAS POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Cuando se habla de bacteriemia es crucial diferenciar entre colonización y verdadera infección. Una bacteriemia clínicamente significativa se ha definido como tal si viene acompañada de signos clínicos relevantes y de un periodo de duración de 8 horas. La bacteriemia se define como transitoria o pasajera cuando tiene una duración inferior, con o sin signos clínicos, y estando asociada a procedimientos quirúrgicos, trauma o al uso de instrumentos médicos. La colonización en cambio queda definida si *Acinetobacter* es aislado en un único cultivo de sangre en un paciente sin signos clínicos relevantes⁷⁶.

Las más altas tasas de bacteriemia tienen lugar en la segunda semana de hospitalización de pacientes inmunodeprimidos, convirtiéndoles en el grupo de mayor riesgo. Las enfermedades malignas, traumatismos y quemaduras son los factores más comunes que predisponen a la infección^{99,100}.

El pronóstico de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* parece depender de sus condiciones basales^{75,76}. La terapia antibiótica previa parece determinar el patrón de resistencia de *Acinetobacter* al uso de antibióticos β -lactámicos, apareciendo cepas más resistentes. Unos autores encuentran correlación entre los catéteres vasculares y la bacteriemia por *Acinetobacter*^{96,101}. Otros⁸⁶ demostraron una asociación con el uso de dispositivos para monitorizar la presión, contaminados.

García - Garmendia y colaboradores¹⁰², en un estudio de cohortes de 2.640 pacientes ingresados en una UCI médico-quirúrgica, identificaron varios factores de riesgo independientes de bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*, que tras el análisis multivariado mediante regresión logística múltiple quedaron reducidos a:

- a) Inmunosupresión , con una Odds Ratio= 2,99 (LC_{95%} 1,26-7,13)
- b) Ingreso urgente, con una Odds Ratio= 3,29 (LC_{95%} 1,27-8,53)
- c) Insuficiencia respiratoria en el momento del ingreso, con una Odds Ratio= 2,90 (LC_{95%} 1,45-5,82)
- d) Terapia antimicrobiana previa, con una Odds Ratio= 2,35 (LC_{95%} 1,10-5,03)
- e) Sepsis previa en UCI, con una Odds Ratio= 4,36 (LC_{95%} 1,82-10,31)
- f) Índice de procedimientos invasivos, con una Odds Ratio= 1,82 (LC_{95%} 1,38-2,39)

La bacteriemia por *Acinetobacter* se presenta con más frecuencia a partir de infecciones del aparato respiratorio o heridas, y con menos frecuencia a partir del aparato urinario^{73,75}. A pesar de la ausencia de producción de toxinas bacterianas, puede tener lugar shock séptico aunque éste es menos común que con otras bacterias Gram negativas. Las tasas de mortalidad entre los pacientes con bacteriemia producida por *Acinetobacter* pueden alcanzar del 17% al 52%, pero si *Acinetobacter* está involucrada en una bacteriemia ocasionada por varios microorganismos, la mortalidad puede ser bastante mayor, inclusive entre pacientes no inmunocomprometidos^{74,99}. Se ha asociado frecuentemente a *Acinetobacter* con *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones mixtas son comunes en el aparato respiratorio pero también aparecen como bacteriemia primaria y en heridas infectadas.

Las infecciones de *Acinetobacter baumannii* han sido asociadas con un alto índice de mortalidad y prolongadas estancias hospitalarias^{81,103}. Aunque las bacteriemias nosocomiales ocasionadas por cepas multiresistentes de *Acinetobacter baumannii* aparentemente tienen un considerable impacto en las UCIs^{76,96,99,100}, su relación con un aumento de la estancia hospitalaria, costes adicionales, y la mortalidad atribuible a estas infecciones en pacientes críticos es aún desconocida.

LA ENFERMEDAD BASAL COMO FACTOR DE RIESGO. INDICADORES PRONÓSTICOS

Varios de los estudios que se han revisado demuestran que la gravedad de la enfermedad de base es un factor de riesgo de las infecciones nosocomiales y, al mismo tiempo, y de forma independiente a la infección, es un factor de riesgo de mortalidad del paciente ingresado. Estos hallazgos indican que la gravedad de la enfermedad de base puede ser un factor de confusión importante en el momento de estudiar la mortalidad atribuible a ciertas infecciones.

Desde hace años se ha buscado la manera de cuantificar la gravedad de la enfermedad de base y hacer un pronóstico de los pacientes ingresados en el hospital, sobre todo de los pacientes críticos que ingresan en una UCI. Según Reynolds¹⁰⁴, estas tendencias constituyen un resurgimiento de las habilidades pronósticas, ya que los médicos hipocráticos de la antigua Grecia estimaban la habilidad de pronosticar por encima de todas las otras. Después de más de dos milenios de decadencia, la prognosis está disfrutando de un renacimiento inesperado pero interesante. Para Reynolds, las herramientas empleadas por los médicos modernos, los modelos predictivos matemáticos, seguramente habrían desconcertado a Hipócrates, pero quizás no más de lo que desconciertan a buen número de médicos contemporáneos.

El declive de la prognosis se inició con el descenso en la mortalidad por enfermedades infecciosas a finales del siglo XIX, y se acentuó aún más con el uso de los quimioterápicos y antibióticos en el siglo XX. Este declive se ha descrito al comparar en sucesivas ediciones de un mismo tratado de Medicina Interna (Osler), la proporción de texto dedicada a la prognosis en una enfermedad específica (por ejemplo, la neumonía).

El resurgimiento de la prognosis se atribuye al aumento imparable de las enfermedades crónicas en la segunda mitad del siglo XX y a la aparición de las Unidades de Cuidados Intensivos. Instrumentos clínicos como la Escala de Coma de Glasgow o el sistema de estadios TNM en Oncología, son ejemplos de indicadores pronósticos rudimentarios que se desarrollaron en este periodo, y su sencillez permitía que los médicos hicieran un pronóstico con comodidad.

En pacientes ingresados con infecciones se aplicaron otros indicadores. McCabe y Jackson⁶⁹ propusieron una clasificación de los pacientes de acuerdo a su enfermedad de base como enfermedad no fatal (que no fallecerá en los próximos cinco años), últimamente fatal (que fallecerá en los próximos cinco años) o rápidamente fatal (se predice que fallecerá durante la estancia en el hospital), y concluyeron que la letalidad de las bacteriemias Gram negativas estaba relacionada con la gravedad de las patologías basales del paciente. Bryan⁷⁰ confirmó que la mortalidad asociada con la bacteriemia Gram negativa se hacía mayor con el incremento de edad y de la gravedad de las enfermedades basales. Britt¹⁰⁵ demostró la utilidad de la clasificación de McCabe y Jackson en la estimación del riesgo de bacteriemia nosocomial. La clasificación de McCabe y Jackson se sigue utilizando ampliamente como indicador de la gravedad de la enfermedad de base en estudios con pacientes no críticos, pero no en los pacientes ingresados en UCI ya que no cuantifica la probabilidad de morir del paciente.

Otro indicador pronóstico de fácil cálculo empleado en pacientes que reciben anestesia es el método de valoración preoperatoria de la American Society of Anesthesiology o ASA¹⁰⁶, el cuál sigue usándose en pacientes no críticos que han sufrido una intervención quirúrgica. La desventaja del ASA respecto al anterior es que debe elaborarlo y, sobre todo, consignarlo el anestesista en el momento de la intervención, y si no lo hace, no se dispone de este indicador. Tampoco cuantifica la probabilidad de muerte del paciente.

Sin embargo, la investigación epidemiológico-clínica indicaba que el pronóstico de los enfermos dependía de múltiples variables endógenas y exógenas, y que el cálculo de un índice pronóstico fiable precisaba de la recogida y análisis simultáneo de un número considerable de datos, sobre todo en pacientes críticos. Ello coincidió con el desarrollo de las técnicas estadísticas de análisis multivariante y con la creciente disponibilidad de computadores electrónicos, primero en algunos centros de investigación pero más adelante en todas las áreas del hospital.

Los indicadores pronósticos para pacientes críticos ingresados en UCIs se diseñaron desde un principio para hacer una estimación cuantitativa de la probabilidad que tenían estos pacientes de fallecer en el hospital. Estos indicadores llevan ya tres generaciones de desarrollo¹⁰⁷.

El primer sistema que se describió en la literatura científica fue el sistema "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation" (APACHE)¹⁰⁸. Este sistema se basaba en cuatro componentes principales: diagnóstico (incluyendo categorías médicas y quirúrgicas), trastornos fisiológicos agudos, enfermedades crónicas del paciente y edad. El sistema APACHE recogía datos de 34 variables para cada paciente de UCI basándose en las primeras 24 horas de hospitalización, cogiéndose el peor valor durante este periodo.

La puntuación y algunas de las variables permitían el cálculo de la probabilidad de ese paciente de fallecer en el hospital. La selección de las variables y su peso en la puntuación se basó en los puntos de vista subjetivos de los expertos en el tema. El sistema APACHE, por si mismo, constituyó la primera generación de indicadores pronósticos en UCIs.

La segunda generación estuvo representada por tres indicadores: el APACHE II,¹⁰⁹ el “Simplified Acute Physiology Score” (SAPS I)¹¹⁰ y el “Mortality Probability Model” (MPM I)¹¹¹. El SAPS I y el APACHE II se derivaron directamente del APACHE original disminuyendo y simplificando el número de variables que se incluían en el indicador. El MPM I usó técnicas de elaboración de un modelo mediante análisis de regresión logística múltiple para la selección de variables y sus pesos estadísticos entre un gran número de variables candidatas. El SAPS I únicamente proporcionaba una puntuación, mientras que los otros dos suministraban una ecuación que permitía calcular el riesgo de fallecer en el hospital.

El APACHE II fue la segunda versión del sistema APACHE, el cual fue usado extensamente y se convirtió en punto de referencia en la literatura. Este sistema de estratificación fue evaluado inicialmente en 5.815 ingresos en 13 hospitales de los EEUU. Se realizaron los métodos de análisis multivariado para reducir el número de variables fisiológicas de 34 a 12. La estructura final del APACHE II comprende:

1. La evaluación de 12 variables fisiológicas agudas, que reciben un valor en una escala de 0 a 4 sumando una puntuación denominada APS (Acute Physiology Score)
2. La edad según intervalos.

3. Los antecedentes (enfermedades crónicas) del paciente.
4. La causa de ingreso en UCI.

En el anexo 1 se incluyen los criterios de puntuación para el cálculo del APACHE II.

Para el cálculo del APS se incluyen los peores valores de cada variable en las primeras 24 horas desde el ingreso en la UCI. No se hacen ajustes posteriores al curso clínico del paciente. La puntuación del APACHE II se incluye en un modelo de regresión logística múltiple que calcula la probabilidad de morir del paciente durante su estancia en el hospital.

La tercera generación de indicadores comprende el APACHE III¹¹², el MPM II¹¹³ y el SAPS II¹¹⁴, todos ellos basados en técnicas de modelación de regresión logística múltiple.

Los sistemas MPM y MPM II desarrollados por Lemeshow y colaboradores difieren del APACHE en que no elaboran una puntuación sino que calculan directamente la probabilidad de fallecimiento hospitalario del paciente en el momento de su ingreso y en las primeras 24 horas. Esto permite disponer de una predicción realizada antes de cualquier intervención de los cuidados de la UCI, la cual pasada las primeras 24 horas podría modificar el pronóstico. También dispone de un modelo de probabilidad específica para usar a las 24 horas. Esto permite una reevaluación del pronóstico pasadas las primeras 24 horas.

Los sistemas SAPS y SAPS II fueron desarrollados por LeGall y colaboradores para ofrecer una versión simplificada del modelo original APACHE. El modelo SAPS II depende de 13 variables fisiológicas más la edad. SAPS II emplea metodología estadística para determinar el rango de las variables predictoras, asignar puntos a cada uno de esos rangos, y convertir la puntuación SAPS II en una probabilidad de mortalidad hospitalaria. SAPS II usa los peores resultados de las variables durante las primeras 24 horas y no precisa de diagnósticos específicos de la enfermedad para obtener la probabilidad de mortalidad hospitalaria.

El sistema APACHE III está controlado por una empresa que lo vende incluido en un programa de software, lo que unido a la no publicación abierta del modelo matemático y sus componentes, ha limitado su difusión. Actualmente, APACHE II sigue siendo el indicador pronóstico más utilizado en las UCIs de España, del resto de Europa y de los EEUU.

SRIS, SEPSIS, SHOCK SÉPTICO Y DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.

La definición de caso de sepsis bacteriémica (o bacteriemia con sepsis) precisa que se revise el concepto moderno de sepsis y evitar sesgos de información en la definición del status de enfermedad.

En 1992 la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine de los EEUU, propuso una definición de los conceptos de Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), Sepsis, Shock Séptico y Síndrome de Disfunción Multiorgánica¹¹⁵.

A continuación se exponen las definiciones propuestas por los Miembros de la Conferencia de Consenso.

INFECCIÓN: Fenómeno microbiano que se caracteriza por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión por parte de éstos de tejidos del huésped normalmente estériles.

BACTERIEMIA: La presencia de bacterias viables en la sangre.

SÍNDROME DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS): Se define como la presencia de dos o más de los siguientes signos clínicos de respuesta sistémica a la inflamación endotelial:

- Temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
- Taquipnea (frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 4,25\text{ kPa}$ o $<32\text{ mmHg}$)).
- Leucocitosis (recuento superior a $12 \times 10^9/\text{l}$) o leucopenia ($<4 \times 10^9/\text{l}$) o más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

En el contexto (o fundadas sospechas) de una causa conocida de inflamación endotelial como:

- Infección (por bacterias, virus, hongos, parásitos u otros organismos)
- Pancreatitis.
- Isquemia.
- Traumatismos múltiples y lesiones tisulares.
- Shock hemorrágico.

- Lesiones orgánicas por respuesta inmune.
- Ausencia de cualquiera otra causa conocida para tales anomalías clínicas.

SEPSIS: Es la respuesta sistémica a la infección manifestada por dos o más de los siguientes signos clínicos:

- Temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
- Taquipnea (frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg)).
- Leucocitosis (recuento superior a $12 \times 10^9/l$) o leucopenia ($<4 \times 10^9/l$) o más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

SEPSIS GRAVE: Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión y las anomalías de la perfusión pueden incluir, aunque no están limitadas, a acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda del status mental.

SHOCK SÉPTICO: Hipotensión inducida por sepsis (presión arterial sistólica <90 mm Hg o una reducción de 40 o más mm Hg de los valores basales) a pesar de un adecuado aporte de fluidos.

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA: La presencia de función alterada de 2 o más órganos en un paciente con una enfermedad aguda de tal manera que la homeostasis no puede mantenerse sin tratamiento.

A partir de estas definiciones, una Sepsis Bacteriémica o Bacteriemia con Sepsis se define como una bacteriemia con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Esta definición permite evitar las imprecisiones de antiguos términos como septicemia, que se ha definido como “enfermedad sistémica causada por la diseminación de microorganismos y de sus toxinas en la sangre circulante”. Estas imprecisiones son una fuente de sesgos de información y ya con anterioridad a la Conferencia de Consenso se había recomendado abandonar el término septicemia¹¹⁶. Otro término que se empleaba ampliamente en las UCIs (y se continuará usando durante algún tiempo) es el de Síndrome Séptico, que con las nuevas definiciones ya no queda justificado.

FACTORES DE CONFUSIÓN DE LA RELACIÓN BACTERIEMIAS-MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS

Anteriormente se han revisado algunos factores de riesgo de bacteriemias en pacientes ingresados en UCIs que simultáneamente aumentan el riesgo de letalidad en estos pacientes. La identificación de estas variables es crucial si se desea analizar el papel de las bacteriemias como factor pronóstico, ya que en ese caso las variables podrían ser variables de confusión. En este apartado se buscarán otras y se intentará decidir cuáles serían las más relevantes tras la revisión de la literatura científica.

Domínguez de Villota¹¹⁷, en un estudio sobre bacteriemias en UCI, halla que los pacientes bacteriémicos son de mayor edad, tienen niveles más bajos de albúmina sérica y tienen estancias más prolongadas. Este último hallazgo no se puede considerar como claramente relacionado por los datos que presenta, pues no se puede conocer si es causa o consecuencia de la bacteriemia, al no especificar el tiempo de exposición en dichos pacientes.

En el estudio retrospectivo de Pittet¹¹⁸ sobre el pronóstico de pacientes críticos quirúrgicos con bacteriemia, determina como factores de riesgo de sepsis en UCI:

- Ingreso urgente frente a ingreso programado.
- Politraumatismo, cirugía digestiva u otra cirugía en relación a cirugía cardiovascular.

En un trabajo de Irala¹¹⁹, se realiza un estudio prospectivo en 944 pacientes de una UCI polivalente española, para identificar los factores de riesgo de infección nosocomial. Entre estas infecciones, se analizan específicamente las bacteriemias, encontrando como factores independientemente asociados:

- Sexo masculino.
- Presencia de inmunodepresores.
- Traqueostomía.
- Tipo de diagnóstico de base (agrupados a priori en tres categorías según el riesgo de presentar infección nosocomial)
- Una variable construida con la suma de determinados factores extrínsecos (inmunodepresores, acceso venoso periférico, acceso venoso central, catéter central de inserción periférica, nutrición parenteral, catéter de Swan-Ganz, y balón de contrapulsación)

El análisis estadístico que se utiliza es una regresión multivariante de Cox. Esta metodología tiene como ventaja la obtención de razones de densidad de incidencia instantáneas ajustadas a las demás variables del modelo, pero asume por el procedimiento de riesgos proporcionales, que los factores de riesgo permanecen estables durante el periodo de estudio, lo cual es difícil de afirmar en el enfermo ingresado en UCI, sobre todo si existe un peso importante de las variables adquiridas.

La edad avanzada no suele aparecer como factor de riesgo de bacteriemia en los pacientes críticos^{31,17,118}, lo que contrasta con los resultados de algunos trabajos sobre bacteriemias intrahospitalarias donde sí se aprecia un aumento del riesgo en mayores de 65 años^{120,121,122}. Esta diferencia entre bacteriemias hospitalarias y adquiridas en UCI puede explicarse porque la edad ha sido y en muchos casos sigue siendo uno de los criterios de ingreso en estas Unidades, por lo que al no ingresar enfermos mayores con riesgo potencial elevado de bacteriemias, esta variable pierde valor en los análisis sobre enfermos críticos. No obstante, tampoco es homogénea su consideración como factor de riesgo^{123,124}.

En los trabajos sobre bacteriemias de UCI, el sexo femenino ha actuado como un factor protector de la adquisición de bacteriemia (así como de neumonía y de infección urinaria) en un estudio¹¹⁹ y en el de Brun-Bruissson el sexo masculino incrementa el riesgo de sepsis grave (documentada o no, con o sin bacteriemia)³¹, a diferencia del de Pittet¹¹⁸. En estudios sobre bacteriemias hospitalarias, tampoco existe unanimidad sobre el sexo como factor de riesgo pues los hay que muestran una relación entre estas dos variables^{121,123,65}, y los hay que no^{123,125}.

Existen diversos análisis sobre enfermedades subyacentes como factores de riesgo de la adquisición de bacteriemia. El trabajo de Brun-Bruissson³¹ sobre sepsis graves en UCI presenta, con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, un incremento del riesgo de presentar sepsis grave documentada o no (sin especificar bacteriémicos) en los pacientes con inmunodepresión, insuficiencia hepática preexistente y enfermedad de base últimamente o rápidamente fatal, y no así la presencia de neoplasia. Sin embargo, es difícil extrapolar los resultados al no tratarse de un modelo específico de bacteriemias.

Entre los trabajos sobre bacteriemias hospitalarias, la presencia de una enfermedad de base rápidamente y últimamente fatal se encuentra en los modelos de Bates¹²⁶ y el trabajo de Trilla¹²¹, pero no en el de Yehezkelli¹²⁵. En los trabajos de Bates¹²⁶ y Yehezkelli¹²⁵ aparecen como factores independientemente relacionados con la adquisición de bacteriemia hospitalaria la existencia de lo que denominan patología concomitante mayor, entre las que incluyen coma, muerte cerebral, perforación intestinal, politraumatismo, quemados, paro cardiorrespiratorio en las 24 horas previas, trasplante cardíaco o de médula ósea, pancreatitis grave, síndrome de distress respiratorio del adulto, y fallo hepático agudo o crónico. El inconveniente de esta clasificación es que mezcla patologías crónicas con motivos o situaciones al ingreso en el hospital.

Factores de riesgo con datos contradictorios son la diabetes, que aparece en los estudios de Gransden¹²⁷ y Mellors¹²⁸ y no en el de Leibovici¹²⁴, la estancia previa, que es incluida en el trabajo de Yehezkelli¹²⁵ y no en el de Trilla¹²¹, la presencia de neoplasia que se encuentra en el trabajo de Gransden¹²⁷ pero no en los de Mozes¹²³ y Leibovici¹²⁴, y la adicción a drogas que está en el estudio de Bates¹²⁶ pero no en el de Yehezkelli¹²⁵.

Al estudiar otros trabajos sobre los factores de riesgo de bacteriemia presentes al ingreso, encontramos uno en el que en enfermos de UCI estudia el APACHE II, la infección al ingreso, el coma y la neutropenia, sin encontrar diferencias significativas¹¹⁹.

Pittet¹¹⁸, sobre pacientes críticos quirúrgicos con bacteriemia, determina entre los factores de riesgo el ingreso urgente frente al ingreso programado, y el politraumatismo, cirugía digestiva u otra cirugía frente a cirugía cardiovascular. Otro estudio más reciente del mismo autor¹²² reúne entre los predictores independientes de aparición de bacteriemia nosocomial el diagnóstico principal y el ingreso en una UCI.

Es llamativo que la gravedad del paciente medida por el APACHE II no se formula como factor de riesgo independiente en algunos estudios sobre predicción de bacteriemias^{119,122,129}. Sin embargo, Brun-Bruisson³¹ encuentra que el paciente médico y quirúrgico urgente frente a la cirugía reglada y la puntuación en el SAPS II se asocian a mayor incidencia de sepsis graves en UCI.

HIPÓTESIS

1. Las bacteriemias adquiridas durante la estancia de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente de otros factores.
2. La mortalidad atribuible a las bacteriemias producidas por *Acinetobacter baumannii* es mayor que la de otras bacteriemias.
3. Las bacteriemias primarias constituyen un factor de riesgo de mortalidad entre los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos independiente de otros factores.
4. Las bacteriemias adquiridas durante la estancia de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos ocasionan una prolongación indebida de estancias y de costes.
5. Las bacteriemias producidas por *Acinetobacter baumannii* generan un exceso de estancias y costes que superan a los de las bacteriemias causadas por otros microorganismos.
6. Las bacteriemias primarias adquiridas durante la estancia de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos ocasionan una prolongación indebida de estancias y de costes.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

ÁMBITO DEL ESTUDIO

El complejo Hospitales Universitarios Virgen del Rocío es un grupo de hospitales de cuidados terciarios para Sevilla y las poblaciones circundantes, que dispone 1.716 camas, donde ingresan cada año más de 55.000 pacientes con una media de estancia hospitalaria de 9 días. Por su tamaño y volumen asistencial este complejo hospitalario es el más importante de Andalucía y uno de los más grandes de España. El complejo dispone de:

- a) Hospital General, donde se ingresan pacientes con problemas médicos y quirúrgicos.
- b) Hospital de Traumatología y Rehabilitación, donde se ingresan pacientes con traumatismos y neuroquirúrgicos.
- c) Hospital Maternal.
- d) Hospital Infantil.
- e) Hospital Oncológico.
- f) Centro de Diagnóstico y Tratamiento, donde se desarrollan buena parte de las consultas externas.
- g) Edificio de Laboratorios.
- h) Edificio de Anatomía Patológica.

Existen Unidades de Cuidados Intensivos en el Hospital General, en el Hospital de Traumatología y Rehabilitación, y en el Hospital Infantil. En este último hay una UCI de Neonatología y otra UCI para niños mayores.

Este estudio ha sido llevado a cabo en las dos UCIs de pacientes adultos:

1. La UCI del Hospital General.
2. La UCI del Hospital de Traumatología y Rehabilitación.

La UCI del Hospital General es una UCI polivalente médico-quirúrgica, en la que se ingresan pacientes con problemas médicos y quirúrgicos, excepto, en este último caso, de pacientes cuyo motivo de ingreso es un traumatismo o un problema neuroquirúrgico. La Unidad dispone de 40 camas distribuida en seis salas:

- a) Unidad de enfermos sépticos (8 camas)
- b) Unidad de Cirugía Abdominal, Urología y Endocrinología (8 camas)
- c) Unidad de Medicina (7 camas)
- d) Unidad Coronaria (7 camas)
- e) Unidad de Transplantes (4 camas de aislamiento)
- f) Unidad de Cirugía Cardíaca, Vascular y Torácica (6 camas)

Más de 1.800 pacientes son ingresados cada año con una estancia hospitalaria media de 8,5 días.

La UCI del Hospital de Traumatología y Rehabilitación es una unidad de 22 camas que recibe pacientes con traumatismos múltiples y pacientes para la recuperación de procesos neuroquirúrgicos. Más de 1.000 pacientes ingresan cada año con una estancia hospitalaria media de 5,5 días.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio que se ha llevado a cabo en ambas UCIs es un estudio de cohortes prospectivo para estudiar los factores de riesgo y pronósticos de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos. Para verificar las hipótesis propuestas se diseñó un estudio de cohortes anidado en el estudio de cohortes prospectivo, con un emparejamiento de cada caso de bacteriemia (expuestos) con un control (no expuestos), es decir, un emparejamiento 1:1. En este diseño, la presencia o ausencia de bacteriemia es la variable independiente (factor de riesgo, variable de exposición) y la muerte y estancias hospitalarias son las variables dependientes (desenlaces)

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta el diseño emparejado y los distintos subgrupos que se deseaba estudiar: todas las bacteriemias, las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* y las bacteriemias primarias. El desenlace elegido fue la muerte de los participantes, y para los cálculos de los tamaños muestrales (número de parejas necesarias) en cada caso se utilizaron los resultados de los estudios de mortalidad atribuible llevados a cabo en UCIs donde se hubiera empleado el diseño emparejado.

Se hizo un cálculo basado en las situaciones más desfavorables, es decir, las que exigieran mayor número de parejas y estas situaciones fueron:

1. Un error alfa inferior al 5%.
2. Dos colas ("two sided")
3. Una potencia del estudio del 90%.

4. Una diferencia entre proporciones del 15%.
5. Un porcentaje de pares discordantes del 30-40%.

Estos requisitos exigían un tamaño muestral mínimo de **129** o **178** pares (según el porcentaje de pares discordantes)

PARTICIPANTES

Se definieron como participantes a todos los pacientes ingresados en ambas UCIs durante el periodo de estudio y que estuvieran en riesgo de presentar una bacteriemia nosocomial.

IDENTIFICACIÓN DE CASOS

Se definieron como casos de bacteriemia a aquellos pacientes con uno o más hemocultivos positivos al menos 72 horas después del ingreso en una de las UCIs y que este hemocultivo estuviera asociado con signos clínicos de sepsis^{28,115}. Se excluyeron las bacteriemias relacionadas con una infección adquirida fuera de la UCI.

En aquellos casos en los que el paciente tuvo más de un episodio de bacteriemia nosocomial o más de un ingreso, sólo el primer episodio fue considerado.

La bacteriemia primaria se definió como aquella para la cual no se reconoció ningún foco de infección con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo en otra localización anatómica.

En el caso de bacteriemias primarias por *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Micrococcus sp*, *Corynebacterium sp*, *Bacillus sp*, *Propionibacterium sp* y otras bacterias Gram negativas estrictamente aeróbicas (exceptuando *Acinetobacter* y *Pseudomonas*), se requirió la presencia de estos microorganismos en por lo menos dos hemocultivos, separados entre sí por un intervalo mínimo de dos horas, en un periodo máximo de 48 horas.

La bacteriemia secundaria se definió como aquella infección posterior a la ya documentada con el mismo microorganismo y en otra localización anatómica distinta, incluyéndose episodios que resultasen de infecciones relacionadas con catéteres.

Las restantes infecciones nosocomiales también se definieron siguiendo los criterios descritos por el Centers for Disease Control de los EEUU^{28, 130}, excepto en el caso de las neumonías adquiridas en UCIs, en las que quedaron definidas según los siguientes criterios diagnósticos¹³¹:

Evidencia radiográfica de nuevos infiltrados pulmonares, no explicable por otros motivos, con una combinación de los siguientes hallazgos:

1. Fiebre superior a 38° C.
2. Leucocitosis superior a 10.000 leucocitos/mm³.
3. Tos y esputos purulentos con bacterias demostrables por Gram, 25 o más leucocitos y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo usando un objetivo de bajo poder (10x)

La presencia de crecimiento bacteriano en una muestra del tracto respiratorio inferior y/o en sangre o líquido pleural se tomó en cuenta tanto para el diagnóstico de neumonía como para la identificación del agente causal. Los cultivos de microorganismos aislados mediante muestras con cepillo protegido se consideraron positivos si producían más de 1.000 ufc/ml.

Como bacteriemia polimicrobiana se consideró cualquier crecimiento de dos o más especies diferentes de microorganismos en un mismo hemocultivo o el crecimiento de especies diferentes en dos o más hemocultivos obtenidos en un periodo de tiempo de 48 horas.

SELECCIÓN DE LOS CONTROLES Y CRITERIOS DE EMPAREJAMIENTO

Se definió a un no expuesto a la bacteriemia como a un paciente que durante su estancia en el hospital no hubiese presentado evidencias de padecer una bacteriemia. Arbitrariamente se les denominó con el término controles.

Los controles fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de emparejamiento:

1. Ingreso en la misma UCI durante el mismo periodo de tiempo del estudio que el caso.
2. Edad (\pm 5 años)
3. Sexo.
4. Puntuación del APACHE II en el momento del ingreso en la UCI (\pm 5 puntos)
5. Diagnóstico primario en el ingreso (basado en la 9ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades)

6. Procedimiento quirúrgico (codificado por la 9ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades)
7. Estancia del paciente al menos igual que el intervalo transcurrido desde el ingreso hasta la aparición de la bacteriemia en los casos ($\pm 10\%$), para así asegurar la misma duración del periodo de exposición.

El listado de controles potenciales fue revisado para realizar el mejor emparejamiento posible y en aquellas situaciones en las que varios controles eran aceptables, sólo aquel con la puntuación del APACHE II y la edad más próximas a las del caso fue el paciente seleccionado.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Todos los hemocultivos fueron procesados en el Servicio de Microbiología del hospital usando el Sistema Bactec 9240 (Beckton Dickinson, Cockeysville, MD). Las colonias aisladas fueron identificadas por los métodos standard.

Los aislamientos fueron identificados como *Acinetobacter baumannii* por su morfología Gram negativa, sus reacciones bioquímicas standard (Sistema API20 NE; BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia), su capacidad de crecer a 44° C, y por el Sistema MicroScan (NegCombo Type 61 plates; Baxter Healthcare, West Sacramento, CA)

DEFINICIÓN DE *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTIRRESISTENTE

Se definió como *Acinetobacter baumannii* multirresistente a aquel que en el antibiograma presentó simultáneamente resistencia a todos los antibióticos de los siguientes grupos:

1. Penicilinas y aminopenicilinas.
2. Cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a y 4^a generación.
3. Quinolonas.

En el Anexo 2 figuran los antibióticos incluidos en cada uno de estos grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prolongación de estancias en el hospital se definió como la diferencia entre la duración de estancia de los casos de bacteriemia y la duración de estancia de los controles.

Los costes extra atribuibles a las bacteriemias se definieron como la diferencia entre los costes globales de los casos de bacteriemia y de los controles.

También se compararon la prolongación de estancias y los costes extra en el subgrupo de parejas de casos de bacteriemia y no casos en el que ambos sobrevivieron. Las comparaciones se realizaron por separado porque era de esperar que tanto las estancias como los costes se vieran afectados por la mortalidad de los pacientes.

Los costes fueron calculados sumando el coste diario de hospitalización para cada paciente, teniendo en cuenta si la estancia era en la UCI del Hospital General, en la UCI del Hospital de Traumatología y rehabilitación o en otro servicio hospitalario. Esto se hizo así porque, como era previsible, los costes diarios eran significativamente distintos en cada UCI y en cada servicio. El cálculo de los costes fue llevado a cabo por la Unidad Económica y Administrativa del hospital y se explica en el siguiente apartado.

La mortalidad atribuible a la bacteriemia nosocomial fue determinada restando la tasa de mortalidad cruda de los controles a la tasa de mortalidad cruda de los casos de bacteriemia emparejados.

La razón de riesgo de mortalidad fue determinada dividiendo la tasa de mortalidad cruda de los casos de bacteriemia por la de los controles.

La Odds Ratio de McNemar se calculó dividiendo el número de parejas en las que sólo falleció el caso de bacteriemia por el número de parejas en las que sólo falleció el control.

Se usó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las diferencias en las estancias hospitalarias y en los costes entre casos de bacteriemia y controles presentaban una distribución normal, pero ambas hipótesis quedaron descartadas ($p < 0.0001$). Por lo tanto, se aplicó la prueba de rangos de Wilcoxon ("Wilcoxon signed rank test") para probar la igualdad de estancias y costes entre los casos de bacteriemia y los controles emparejados.

Para determinar si las diferencias en las tasas de mortalidad entre los casos de bacteriemia y los controles emparejados eran estadísticamente significativas se aplicó la prueba del X^2 de McNemar.

Los límites de confianza (con un 95% de margen) de las tasas de mortalidad atribuible, de las razones de riesgo y de las odds ratio de McNemar se calcularon usando el error estándar aproximado a partir del método de las series de Taylor.

El análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad en la cohorte emparejada se hizo mediante análisis de regresión logística condicional.

Para comparar los casos de bacteriemia excluidos con los incluidos se utilizó la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba del Ji cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

Los resultados fueron analizados usando el programa STATA 8.0.

CÁLCULO DE COSTES

El coste de las estancias se obtuvo de la información proporcionada por el Sistema de Contabilidad Analítica del hospital (COAN, Sistema de Contabilidad Analítica del Servicio Andaluz de Salud). Éste es un sistema de cálculo de costes totales (“Full Costing”) que proporciona el coste medio por día de estancia en cada uno de los servicios del hospital. Se entiende por estancia cada cama ocupada a las 00:00 horas. Este coste incluye los costes tanto directos (personal, consumos de materiales y fármacos, etc.) como indirectos (Laboratorios, Radiodiagnóstico, Cocina, Mantenimiento, Administración, etc.). No se incluyen las amortizaciones.

La metodología del cálculo de costes consta de tres fases:

1ª Fase: División del Hospital en Centros de Responsabilidad.

2ª Fase: Asignación de Costes Directos.

3ª Fase: Asignación de Costes Indirectos.

1ª Fase: División del Hospital en Centros de Responsabilidad.

El punto de partida es la división del hospital en "Centros de Responsabilidad", definidos como aquellas unidades funcionales que realizan una actividad homogénea bajo la supervisión de un único responsable.

Estos centros de responsabilidad pueden ser de tres tipos:

- a) Básicos: Son los que dan apoyo no asistencial a otros centros (Administración, Limpieza, Mantenimiento, Lavandería, Cocina y otros)
- b) Centrales: Los que prestan servicios asistenciales a otros centros (Laboratorios, Radiología, Anestesia, Farmacia)
- c) Finales: Aquellos que prestan servicios asistenciales al paciente (Servicios Clínicos y Exteriores)

2ª Fase: Asignación de Costes Directos.

El siguiente paso consiste en la asignación de los costes directos de cada uno de los centros. Es lo que se denomina "Imputación primaria" e incluye:

1. Costes de Personal: constituido por el coste de todos los trabajadores asignados directamente al Servicio (personal sanitario y no sanitario), incluyendo todos los conceptos retributivos, gastos sociales a cargo de la empresa y sustituciones.
2. Consumo de materiales sanitarios y no sanitarios y de medicamentos: Suministros realizados desde el almacén del hospital o desde la Farmacia.

3. Mantenimiento directo: lo que se refiere a contratos particulares para ciertos aparatajes y prestaciones de uso exclusivo por determinados Servicios o para determinado tipo de pruebas.

3ª Fase: Asignación de Costes Indirectos.

La imputación de los costes indirectos se realiza en dos etapas utilizándose para ello los criterios de imputación que vienen descritos en el manual de COAN.

1. Imputación Secundaria. En esta etapa los costes de los Centros Básicos (resultado de la imputación primaria) se reparten entre los Centros Secundarios y Terciarios en función de los criterios de imputación que se describen en el manual.
2. Imputación Terciaria. Los costes de los Centros Centrales (resultado de la imputación primaria y secundaria) se reparten entre los Centros Finales.

De la suma de los costes resultantes en las imputaciones primaria, secundaria y terciaria se obtienen los Costes Totales por servicios, de los cuales se obtienen costes medios por estancias y por procesos.

Debe subrayarse que en este estudio se calcularon los costes (“costs”) de estancias y no la utilización de tarifas vigentes para la facturación a privados (“charges”), ya que esta última opción, si bien es más fácil de obtener, introduce serios sesgos en la estimación de los costes reales y muchos investigadores rechazan de llano su uso en la estimación del impacto económico de las infecciones nosocomiales^{55,132-135}.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio (30 meses), un total de 7.480 pacientes fueron ingresados en ambas UCIs.

De los 7.480 ingresados, 271 pacientes desarrollaron un primer episodio de bacteriemia nosocomial, dando lugar a una tasa de infección de 3,62 por cada 100 ingresos (4,8 primeros episodios por cada 1000 pacientes-días).

De esos 271 pacientes, 33 fueron rechazados: 12 tuvieron datos recogidos de forma incompleta, y 21 por un diagnóstico complejo de la enfermedad de base o un periodo previo a la bacteriemia que impidió un emparejamiento con éxito. De este modo, finalmente 238 casos fueron estudiados, con 139 casos detectados en la UCI médico-quirúrgica y 99 casos en UCI de Trauma y Neurocirugía.

La media de edad fue de 54,7 años (LC_{95%} 52,5-56,9) para los casos y de 54,6 años (LC_{95%} 52,4-56,7) para los controles.

170 casos (y sus correspondientes controles) fueron varones y 68 casos (y sus controles) mujeres.

La puntuación media del APACHE II fue de 13,8 (LC con 95% de margen de confianza: 13,0-14,6) en los casos y 13,1 (LC con 95% de margen de confianza: 12,4-13,8) en los controles.

En los casos, el periodo de estancia hospitalaria media antes de la bacteriemia fue de 8,7 días (LC con 95% de margen de confianza: 7,7-9,6) oscilando entre 3 y 119 días. La mediana fue de 6 días.

Entre los casos, los principales agentes causales de las bacteriemias fueron *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, y bacilos Gram negativos, en particular *Acinetobacter baumannii* (Tabla 1). El 12,1% de las infecciones fueron polimicrobianas. La bacteriemia primaria representó el 21,8% de las infecciones.

Entre los casos de bacteriemias secundarias las principales fuentes fueron, las infecciones de heridas quirúrgicas (incluyendo las abdominales/peritoneales), la neumonía y las infecciones relacionadas con el catéter (Tabla 2). Todas estas infecciones se vieron asociadas a un cuadro clínico de sepsis. De los 46 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, y siguiendo los criterios que se explicaron previamente, 41 fueron definidos como multirresistentes a los antibióticos.

De los 238 casos, 99 murieron, representando una tasa de mortalidad cruda del 41,6%. Entre los controles, sólo 52 fallecieron, siendo la tasa de mortalidad cruda del 21,8% ($p < 0.00001$). Así, se estimó una tasa de mortalidad atribuible de 19,8% (Tabla 3).

Setenta y cuatro casos que murieron estaban emparejados con controles que sobrevivieron y sólo 27 casos que sobrevivieron estaban emparejados con controles que fallecieron. El riesgo relativo estimado para las muertes fue 1,91 y la Odds Ratio de defunción de McNemar fue de 2,74 (Tabla 3).

Se hizo el mismo análisis entre las bacteriemias originadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (ABMR) (un total de 41 casos emparejados), donde 22 de los 41 casos murieron, representando una tasa de mortalidad cruda del 53,7%. Entre los controles, sólo 7 fallecieron, dando lugar a una tasa de mortalidad cruda del 17,1% ($p < 0.00001$). La tasa de mortalidad atribuible estimada fue 36,6% (Tabla 4).

De los casos que murieron, 18 tenían controles emparejados que sobrevivieron y sólo 3 casos de los que sobrevivieron tenían controles emparejados que murieron. La razón de riesgo de muerte entre las bacteriemias ABMR fue 3,14 y la Odds Ratio de defunción de McNemar fue de 6,0 (Tabla 4).

La mediana del periodo de estancia hospitalaria para los casos de bacteriemia fue de 31,5 días en comparación con la mediana del periodo de estancia de los controles que fue de 21 días ($p < 0,00001$). El exceso de estancias atribuible a la bacteriemia nosocomial fue 10,5 días (Tabla 5), y el incremento total en las estancias hospitalarias atribuibles a esas infecciones fue 3.851 días.

Cada día adicional de estancia en una UCI médico-quirúrgica representó un coste de 1.046,2 Euros por paciente; en la UCI de Trauma y Neurocirugía el coste correspondiente fue de 1.088 Euros por paciente, y en un servicio general el coste medio fue de 395,8 Euros para los pacientes con tratamiento médico-quirúrgico y de 411,8 Euros para los pacientes que ingresaron en los servicios de traumatología o neurocirugía.

Los costes totales fueron 7.925.656 Euros para los casos y 4.659.712 Euros para los controles ($p < 0,00001$). Los costes extra atribuibles a la bacteriemia nosocomial fueron 3.265.944 Euros, lo que equivale a una media por paciente de 13.722 Euros (Tabla 5).

Se calculó el periodo de estancia hospitalaria de las 112 parejas que sobrevivieron a la bacteriemia. La mediana del periodo de estancia hospitalaria fue de 37,5 días en los casos y 23 días en los controles ($p = 0,0072$). De este modo, el aumento en la duración de las estancias hospitalarias atribuibles a la bacteriemia nosocomial fue de 14,5 días entre los pacientes que sobrevivieron a la infección (Tabla 6).

En el análisis de los costes hospitalarios originados por aquellas parejas que sobrevivieron a la infección se obtuvo un coste total de 4.030.754 Euros para los casos y 2.320.203 Euros para los controles ($p < 0,00001$). Los costes extra atribuibles a la bacteriemia nosocomial en este grupo fueron 1.710.552 Euros, representando un total de 15.273 Euros por paciente (Tabla 6).

Entre los 41 casos afectados por bacteriemia cuyo agente causal fue *Acinetobacter baumannii* multirresistente, la mediana del periodo de estancia hospitalaria para los casos fue 41 días y la mediana del periodo de estancia hospitalaria para los controles fue 26 días ($p < 0,00001$). El exceso de estancias atribuibles a la bacteriemia ABMR fue 15 días (Tabla 7), y el correspondiente incremento total en la estancia hospitalaria fue 694 días.

Entre los 41 casos y controles emparejados infectados por ABMR, los costes totales fueron 1.686.211 Euros para los casos y 1.015.643 Euros para los controles ($p = 0,0005$). Los costes extra atribuibles a la bacteriemia nosocomial ocasionada por ABMR fueron 670.568 Euros, lo que supone una media de 16.355 Euros por paciente (Tabla 7).

Cuando se comparó el periodo de estancia hospitalaria entre las 16 parejas que sobrevivieron a la bacteriemia ocasionada por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, la mediana fue de 48 días en los casos y de 29 días en los controles ($p = 0,015$). Por lo tanto, entre los pacientes que sobrevivieron a la infección, la prolongación de estancias hospitalarias atribuible a *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue de 19 días (Tabla 8).

Las 16 parejas que sobrevivieron supusieron un coste hospitalario total de 790.497 Euros para los casos y 401.465 Euros para los controles ($p=0,0097$). En este grupo, los costes extra atribuibles a la bacteriemia nosocomial fueron 389.032 Euros, representando un total de 24.315 Euros por paciente (Tabla 8).

En el análisis de los casos de bacteriemia primaria, de los 52 casos, 22 murieron, representando una tasa de mortalidad cruda del 42,3%. Entre los controles, sólo 12 fallecieron, siendo la tasa de mortalidad cruda del 23,1% ($p=0,0414$). Así, se estimó una tasa de mortalidad atribuible de 19,2% (Tabla 9).

15 casos de bacteriemia primaria que murieron estaban emparejados con controles que sobrevivieron y sólo 5 casos que sobrevivieron estaban emparejados con controles que fallecieron. El riesgo relativo estimado para las muertes fue 1,83 y la Odds Ratio de defunción de McNemar fue de 3,0 (Tabla 9).

La mediana del periodo de estancia hospitalaria para los casos de bacteriemia primaria fue de 21,5 días en comparación con la mediana del periodo de estancia de los controles que fue de 18 días ($p=0,0489$). El exceso de estancias atribuible a la bacteriemia nosocomial fue 3,5 días (Tabla 10), y el incremento total en las estancias hospitalarias atribuibles a esas infecciones fue de 480 días.

Los costes totales fueron 1.248.377,6 Euros para los casos de bacteriemia primaria y 851.389,8 Euros para los controles ($p<0,00001$). Los costes extra atribuibles a la bacteriemia primaria nosocomial sumaron 396.987,8 Euros, lo que equivale a una media por paciente de 7.634,4 Euros (Tabla 10).

Se calculó el periodo de estancia hospitalaria de las 25 parejas que sobrevivieron. La mediana del periodo de estancia hospitalaria fue de 27 días en los casos de bacteriemia y 21 días en los controles ($p=0,0433$). De este modo, el aumento en la duración de las estancias hospitalarias atribuibles a la bacteriemia primaria fue de 6 días entre los pacientes que sobrevivieron a la infección (Tabla 11).

En el análisis de los costes hospitalarios originados por aquellas parejas que sobrevivieron a la infección se obtuvo un coste total de 629.780,4 Euros para los casos y 472.158,2 Euros para los controles ($p=0,01078$). Los costes extra atribuibles a la bacteriemia nosocomial en este grupo fueron 157.622,2 Euros, representando un total de 6.304,9 Euros por paciente (Tabla 11).

En el análisis multivariado de factores de riesgo de mortalidad en la cohorte emparejada, las bacteriemias causadas por una bacteria multirresistente (OR: 11,12), la presencia de una parada cardiorrespiratoria durante la estancia en UCI (OR: 18,55) y el inicio de shock séptico durante la estancia en UCI (OR: 25,75) presentaron una asociación causal estadísticamente significativa (Tabla 12). Ninguno de los factores endógenos o los presentes en el momento del ingreso presentó una asociación causal estadísticamente significativa.

Para analizar el posible efecto de sesgo de selección en el proceso de inclusión y exclusión de casos de bacteriemia se compararon las características de los 33 casos excluidos con las de los 238 incluidos. Los resultados se exponen en la Tabla 13.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la incidencia de bacteriemia nosocomial es similar o entra dentro de los límites de las encontradas en otros estudios en UCIs y, como no podía ser de otro modo, es mayor que la comunicada en otros servicios hospitalarios.

En un estudio sobre tendencias en la mortalidad por bacteriemias nosocomiales se describió un descenso de la tasa de mortalidad cruda desde un 51% en 1981 a un 29% en 1992³⁰. Sin embargo, en este estudio se incluían todas las bacteriemias nosocomiales, no únicamente las de UCIs.

Los estudios que han investigado específicamente la tasa de mortalidad cruda por bacteriemias en las UCIs han descrito tasas de mortalidad cruda que oscilan entre un 31,5% y el 82,4%^{54,55,59,60,61,62,94,136}.

Entre los resultados de investigación españoles, el estudio multicéntrico en UCIs patrocinado por la Sociedad española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias hizo un seguimiento prospectivo de 590 episodios consecutivos de bacteriemias nosocomiales en 30 UCIs y encontró una tasa de mortalidad cruda del 41,6%¹³⁶, y si bien el grupo de casos no se emparejó con controles, se describe un periodo medio de estancia entre los pacientes bacteriémicos de 34,6 días.

En otro estudio, Rello y colaboradores⁶² analizaron los resultados de 111 pacientes consecutivos en una UCI y encontraron una tasa de mortalidad cruda de 31,5%. En este estudio no se emparejaron los casos con controles ni se calculó la prolongación de estancias ni los costes extra atribuibles a las bacteriemias.

En el estudio de Forgacs y colaboradores⁵⁴ se analizaron los resultados de 15 años de una UCI y encontraron una mortalidad del 60,4% en los pacientes con bacteriemias y del 13,1% entre aquellos que no las presentaron. En este estudio no se emparejaron los casos con controles ni se calculó la prolongación de estancias ni los costes extra atribuibles a las bacteriemias.

Smith y colaboradores⁵⁵ estudiaron la mortalidad en 34 pacientes bacteriémicos emparejados con 34 controles sin bacteriemia de acuerdo a su probabilidad de muerte según el valor del APACHE II en el momento del ingreso en la UCI. La mortalidad entre los pacientes con bacteriemia fue del 82,4% y en los no bacteriémicos del 52,9%, con una mortalidad atribuible del 29,5%.

Pittet y colaboradores⁵⁹ en un estudio de cohortes en pacientes de UCIs llevaron a cabo un estudio de casos de bacteriemia y no casos anidado, en una UCI de pacientes quirúrgicos, y encontraron una mortalidad del 50% entre los pacientes con bacteriemia y del 15% en los controles, con una mortalidad atribuible del 35%.

Soufir y colaboradores⁶⁰ en un estudio de cohortes en una UCI médico-quirúrgica en el que se emparejaron expuestos (casos de bacteriemia) y no expuestos (sin bacteriemia) en una proporción 1:2, describieron una tasa de mortalidad del 50% en los pacientes con bacteriemia y de un 21% en los no expuestos, con una mortalidad atribuible del 29%.

Renaud y colaboradores⁶¹ en el estudio de cohortes multicéntrico en 15 UCIs francesas, en el cual se emparejaron 96 expuestos y 96 no expuestos, describieron una mortalidad del 52,1% en los expuestos y del 16,7% en los no expuestos, con una mortalidad atribuible del 35,4%.

Las diferencias encontradas en los estudios son explicables por muchos motivos. Por una parte, la distinta composición de los pacientes en las UCIs de cada estudio y sus enfermedades de base y terapéuticas inmunodepresoras, con pronósticos muy distintos, los criterios de ingreso en cada UCI, y los riesgos ambientales de exposición a agentes causales más peligrosos, entre otros. Sin embargo, la comparabilidad de los resultados de los distintos estudios tiene también otros factores condicionantes: los procedimientos empleados para el control de sesgos.

Los objetivos propuestos al principio de esta Tesis y el diseño del estudio, intentan controlar tres tipos de sesgos: los sesgos de selección, los sesgos de información y los sesgos de confusión que amenazan la validez de los estudios sobre mortalidad atribuible y prolongación de estancias y costes en infecciones nosocomiales.

Si bien el diseño de cohortes emparejados ha sido ampliamente utilizado en la evaluación de los efectos de las infecciones nosocomiales sobre la mortalidad, prolongación de estancias y aumento de costes^{17,20,59,60,61,103,132,137-147}, este método se ha criticado por el sesgo de selección que puede producirse a partir de la exclusión de casos de infección nosocomial al no encontrar controles apropiados para el emparejamiento. Algunos autores han descrito que los casos de bacteriemia excluidos presentan enfermedades de base más graves que los casos de bacteriemia incluidos en el estudio^{137,144,145} lo cuál, en teoría, subestimaría la prolongación de estancia^{141,144}.

En este estudio el porcentaje de casos excluidos representó el 13,9% del total de casos de bacteriemia, lo que entra dentro de los márgenes de casos excluidos en estudios similares. En estudios con pacientes hospitalarios, principalmente quirúrgicos, se han descrito porcentajes de excluidos variables: un 15,2%²⁰, un 26,1%¹⁴⁸, un 33%¹⁴¹, o un 50,9%¹⁴⁵. En estudios en UCIs los porcentajes de excluidos fueron del 9,5%⁶⁰, 10,4%⁵⁹, 13,8%¹⁰³ y el 40,4%¹⁴⁴. En el estudio de Renaud⁶¹ no dan cifras concretas, pero comentan que “menos del 10% de los datos de los participantes fueron valores ausentes (“missing values”)” y que excluyeron una UCI del estudio (99 pacientes con 5 casos de bacteriemia) ya que el 31% de los participantes presentaban valores ausentes.

Delgado y colaboradores¹⁴⁸ analizaron el sesgo de selección que puede producirse en los estudios de cohortes emparejados al no encontrarse controles apropiados para ciertos casos y excluirlos del estudio sin un análisis de los efectos que ello pudiera producir. Para ello estudiaron una cohorte de 1.483 pacientes de cirugía general en la que se produjeron 238 infecciones nosocomiales, de las que 161 se emparejaron con 161 controles según su edad, procedimiento quirúrgico, ASA, cirugía urgente vs programada, status preoperatorio, sexo y número de diagnósticos. Comparando los casos excluidos con los incluidos encuentran diferencias estadísticamente significativas. Utilizando el análisis de la covarianza (ANCOVA) en la cohorte completa, a partir de la cuál se había anidado la cohorte de estudio, demostraron que el estudio de cohortes emparejado sobrevaloraba la prolongación de estancia atribuible a las infecciones.

El estudio de Delgado y colaboradores es una excepción. La mayoría de los artículos publicados sobre prolongación de estancias y mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales no han analizado las diferencias entre los incluidos y los excluidos. En algunos estudios no encontraron diferencias según la edad y sexo^{20,103,141} y en otros han hallado diferencias significativas en algunas variables de emparejamiento^{103,145,147}, pero sólo dos de ellos fueron estudios en pacientes de UCIs^{103,147}. En los restantes estudios en pacientes críticos no se ha hecho un análisis comparativo entre los incluidos y excluidos, o no las han publicado^{59,60,61,144}.

Otro grupo de sesgos cuyo control es importante es el de los sesgos de información. Muchos de los estudios presentan resultados que hay que comparar con prudencia pues la determinación del status de caso de bacteriemia y/o de otras variables presentan una gran variabilidad. Esto se evidencia en las definiciones de bacteriemia y de agente causal multirresistente, e inclusive en el de sepsis, tal como se ha comentado anteriormente. La exactitud o lasitud de las definiciones de bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa* y por otros microorganismos que habitualmente colonizan la piel puede conducir a comparar estudios con exposiciones distintas, en unos casos con una gran proporción de bacteriemias y en otros con un elevado porcentaje de contaminaciones del hemocultivo etiquetadas como bacteriemias^{43,56}.

El tercer grupo de sesgos que amenaza la validez de estos estudios es el sesgo de confusión. Estos sesgos han intentado controlarse en la etapa de diseño, fundamentalmente mediante técnicas de emparejamiento, y en la etapa de análisis mediante análisis multivariado, o combinando ambos.

Tal como se comentó anteriormente, no hay datos concluyentes sobre la edad y el sexo como factores predictivos de la mortalidad en las infecciones nosocomiales en pacientes ingresados en UCIs, sin embargo, en todos los estudios que hemos revisado, y en otros hospitalarios en pacientes no críticos, se han incluido ambas variables en el emparejamiento de los casos de infección nosocomial con los controles.

Ya que la gravedad de la enfermedad de base del enfermo ingresado en la UCI puede ser el factor de confusión de las relaciones entre bacteriemia (y otras infecciones nosocomiales) y la mortalidad, algunos investigadores han intentado controlarla de diversas maneras.

Pittet y colaboradores⁵⁹ emparejaron los casos de bacteriemia con los controles según la edad, sexo, la estancia previa a la infección, el diagnóstico de ingreso, y el número de diagnósticos en el momento del alta. Posteriormente, compararon los casos de bacteriemia y los controles según la distribución pronóstica de los pacientes basándose en la clasificación de McCabe y Jackson⁶⁹.

Otros estudios también han empleado el emparejamiento del número de diagnósticos al alta como técnica de control de la gravedad de la enfermedad de base del paciente, pero algunos investigadores han cuestionado su uso como criterio de emparejamiento ya que, según ellos, la bacteriemia (u otras infecciones nosocomiales en pacientes críticos) podrían influir en el curso de la enfermedad y en el número final de diagnósticos en el momento del alta, y con ello confundirían la relación¹⁴⁷. Sin embargo, no hay publicado ningún análisis que verifique o refute esta hipótesis.

Se ha sugerido que sistemas pronósticos cuantitativos como APACHE II son más apropiados para controlar la gravedad de la enfermedad en estudios que evalúen la mortalidad atribuible a las bacteriemias nosocomiales¹³². En el estudio de Smith y colaboradores⁵⁵ y en el de García-Garmendia y colaboradores¹⁰³ se usó APACHE II en el día de ingreso en la UCI para el emparejamiento de los controles, y en los estudios de Soufir y colaboradores⁶⁰ y de Renaud y colaboradores⁶¹ se empleó SAPS II en el momento del ingreso. Sin embargo, en el estudio de Smith no se controlaron otras variables como la edad y el sexo.

Algunos investigadores han cuestionado el empleo del APACHE II del día del ingreso del paciente en la UCI como variable de emparejamiento¹⁴⁷. El argumento de la crítica se centra en que ya que la bacteriemia puede aparecer muchos días después de la fecha de ingreso, la gravedad de la enfermedad puede haber cambiado significativamente durante ese intervalo. Sin embargo, el uso del valor de un indicador pronóstico como APACHE II u otro inmediatamente antes de la fecha de inicio de la bacteriemia (que fue la estrategia seguida por estos investigadores) se acompaña de la posibilidad de otro sesgo de confusión: que el valor de APACHE II en ese momento esté influido por la bacteriemia y el cuadro séptico que se está iniciando. Ello sobrevaloraría la gravedad de la enfermedad de base y subestimaría la mortalidad atribuible a la bacteriemia.

En este estudio se han estimado los costes extra derivados de la prolongación de la estancia hospitalaria atribuibles a todas las bacteriemias y de las causadas específicamente por ABMR. Costes extra totales de más de 1 millón de Euros se atribuyeron anualmente a todas las bacteriemias; las cuales afectaron a menos del 4% de la población admitida en ambas UCIs (<0,2% de la población total hospitalaria).

En el caso de ABMR los resultados muestran que podría atribuirse un coste extra total de más de 1.686.000 Euros a estas bacteriemias, las cuales afectan a menos de un 1% de la población que ingresa en ambas UCIs (<0,03% de la población total hospitalaria). En general, los costes extra por superviviente fueron incluso mayores y se estimaron en 15.273 Euros por paciente para todas las bacteriemias frente a los 24.315 Euros por paciente para aquellas bacteriemias causadas específicamente por ABMR.

La incidencia de infecciones ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente se ha incrementado de un modo acusado en España durante los últimos años, particularmente entre los pacientes críticos. En 1990, *Acinetobacter* fue el octavo patógeno más frecuentemente aislado de pacientes admitidos en UCIs, con una prevalencia del 3,7%, en 1992 éste había pasado a ocupar el tercer lugar, con una prevalencia del 8,2%² y en 1999, *Acinetobacter baumannii* figuraba en tercer lugar con una prevalencia de 8,64%, pero habría que sumarle *Acinetobacter calcoaceticus* : 0,35% y *Acinetobacter* sp: 1,73%, lo que representaría una prevalencia total de 10,72%³.

Un fenómeno coexistente ha sido el dramático aumento de la resistencia múltiple a antibióticos durante este periodo en España¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Las causas de estas tendencias son múltiples y complejas¹⁵² y probablemente están involucrados muchos factores comunes a la emergente aparición de multirresistencia en otros microorganismos.

De forma repetida se ha encontrado que el uso de terapia antimicrobiana es un factor que predispone a la adquisición de *Acinetobacter baumannii* con o sin el desarrollo de una nueva infección, y que el uso de antimicrobianos de amplio espectro es más frecuente en UCIs, sobre todo en las que hay menos personal que el adecuado^{81,153,154}.

En un reciente estudio llevado a cabo por García-Garmendia y colaboradores¹⁰² sobre los factores de riesgo de las bacteriemias ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* en una de las UCIs del hospital donde se ha desarrollado este estudio (UCI médico-quirúrgica), se encontró que una terapia antimicrobiana previa conllevaba un mayor riesgo de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* entre estos pacientes críticos.

Al mismo tiempo, parte del personal sanitario de las UCIs suele olvidar lavarse las manos o cambiarse de guantes antes o después de tocar a los pacientes¹⁵⁵ y el riesgo de transmisión de persona a persona de cepas multirresistentes tiende a ser mayor en estas UCIs donde a veces hay carencias de personal y una gran carga de trabajo, no hay habitaciones para aislar a pacientes, algunos médicos usan incorrectamente los antibióticos y se encuentran muchos pacientes inmunocomprometidos¹⁵³.

Importantes medidas preventivas tales como una política de control antimicrobiano y el uso de técnicas asépticas que podrían disminuir la incidencia de estas infecciones y la mortalidad y costes asociados, es el principal interés para los clínicos de la UCI.

En este estudio, las bacteriemias primarias presentaron una mortalidad atribuible del 19,2%, más baja que la del resto de bacteriemias, y los estimadores de magnitud de la asociación causal (razón de Riesgo y Odds Ratio) presentaron unos límites de confianza que se acercan al valor de nulidad. Algunos estudios han descrito que las bacteriemias secundarias producen mayor mortalidad que las bacteriemias primarias^{68,156}.

Estudios previos han demostrado que las bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativa* presentan una mortalidad atribuible más baja⁵⁶, mientras que las producidas por *Candida* están asociadas a una mortalidad atribuible del 38%⁵⁷. Ya que en este estudio predominaron las bacteriemias primarias por *Staphylococcus coagulasa negativa*, los resultados apoyarían las conclusiones de estos estudios. Otra alternativa es que se hubiesen incluido falsos positivos (colonizaciones en lugar de bacteriemias), pero el criterio de incluir en el estudio únicamente bacteriemias con signos de sepsis clínica y los criterios de definición de bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativa*, disminuye sensiblemente la posibilidad de ese sesgo de información.

Otros investigadores como DiGiovine y colaboradores¹⁴⁷ no han encontrado diferencias de mortalidad entre ambos agentes causales y sus resultados indican que las bacteriemias primarias no presentan una mortalidad atribuible estadísticamente significativa. En cambio, en el estudio de Renaud y colaboradores⁶¹ la mortalidad atribuible a las bacteriemias primarias fue de 28,6% y la de las bacteriemias secundarias fue de 54,8%.

Un eficaz programa de control de infecciones es una de las estrategias médicas disponibles con las mejores relaciones coste-beneficio¹⁵⁴. Los resultados de éste y otros estudios pueden servir de base para la evaluación de nuevos procedimientos preventivos en las UCIs. Por ejemplo, a partir de los resultados del estudio de Pittet y colaboradores⁵⁹ se ha evaluado la eficacia de los catéteres vasculares impregnados con antibióticos¹⁵⁷ y con antisépticos¹⁵⁸.

Los resultados de este estudio permiten hacer un futuro análisis de coste-efectividad no sólo de procedimientos preventivos específicos^{159,160,161}, sino también de las distintas estrategias de los programas de prevención y control de las bacteriemias nosocomiales en pacientes ingresados en UCIs^{162,163}, ya que proporcionan datos sobre el impacto que tienen estas infecciones sobre la mortalidad, prolongación de estancias y costes extra atribuibles a ellas. Aún mas, facilitan información para evaluar programas dirigidos a agentes causales específicos como *Acinetobacter baumannii*, de efectos devastadores en estos pacientes críticos, y sin embargo, ya que su multirresistencia presenta factores causales comunes con los de muchos otros microorganismos de UCIs, los resultados de los programas preventivos podrían tener efectos multiplicadores¹⁶⁴.

El estudio de la prolongación de estancias y los costes extra atribuibles a las infecciones nosocomiales aportan una información de particular interés para los gestores de los hospitales y para los responsables de la planificación asistencial. El método de cálculo de costes empleado en este estudio ha sido el más utilizado internacionalmente en estudios publicados sobre UCIs^{59,147}, pero hay otras opciones que se han investigado en España. Diaz Molina y colaboradores¹⁶⁵ en un estudio sobre todas las infecciones nosocomiales en una UCI (88 pacientes con infección nosocomial emparejados con 88 pacientes sin infección nosocomial) hicieron un cálculo de costes a partir de los costes fijos para cada cama, suministrados por la dirección económico-administrativa del hospital, a los que sumaron los costes variables de cada paciente (analítica, farmacia, fungibles). Este tipo de aproximaciones para el cálculo de costes precisa de un estudio exhaustivo de lo que se utiliza específicamente en cada paciente, y sólo suele emplearse en estudios puntuales o de concordancia entre una y otra metodología.

Si lo que se desea a mediano y largo plazo es que este cálculo de prolongación de estancias y costes atribuibles a las infecciones nosocomiales sea una evaluación periódica y que se hagan estudios de coste-efectividad de cada programa específico, el cálculo de costes a partir de la información que se dispone rutinariamente en las direcciones económico-administrativas es una ventaja indudable. No obstante, con el vertiginoso desarrollo de los sistemas de información no sería extraño que a corto plazo se dispusiera de información individualizada sobre los consumos de medicamentos, analíticas y fungibles de cada paciente, lo que facilitaría esta aproximación al cálculo de costes.

Finalmente, este trabajo facilita la iniciación de otro tipo de estudios complementarios, ya que además de los costes hospitalarios, la prolongación de estancia y la mortalidad atribuibles a las infecciones, éstas representan otros costes a la sociedad, como los días de trabajo perdidos por los enfermos como consecuencia de la prolongación de hospitalización (en la UCI y posteriormente en otros servicios hospitalarios) y los años de vida perdidos como consecuencia de la defunción atribuible a la infección. Por ello, y con el apoyo de los economistas del grupo de investigación se va a proceder a la valoración monetaria de esta productividad perdida.

CONCLUSIONES

1. Las bacteriemias adquiridas por pacientes durante su estancia en Unidades de Cuidados Intensivos, constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente de otros factores.

2. La mortalidad atribuible a las bacteriemias ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* es mayor que la atribuible a bacteriemias causadas por otros microorganismos.

3. Las bacteriemias primarias adquiridas entre los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente de otros factores.

4. Las bacteriemias que los pacientes adquieren durante su estancia en Unidades de Cuidados Intensivos, ocasionan un considerable aumento de costes hospitalarios y prolongación de estancias.

5. Las bacteriemias producidas por *Acinetobacter baumannii* conllevan a un exceso de estancias y costes hospitalarios que superan a los de las bacteriemias causadas por otros microorganismos.

6. Las bacteriemias primarias adquiridas durante la estancia de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, ocasionan un importante aumento de costes y prolongación de estancias.

7. Los resultados mostrados en este estudio apoyan la necesidad de realizar un análisis coste-efectividad de las distintas estrategias de prevención y control de las bacteriemias nosocomiales en pacientes que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haley RW, Culver DH, White J, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205.
2. Vaqué J, Roselló J, Trilla A, et al. Nosocomial infections in Spain: results of five nationwide serial prevalence surveys (EPINE project, 1990 to 1994). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 293.
3. Vaqué J, Roselló J (Edit). Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1999. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). 2001.
4. Bernander S, Hambreaus A, Myrbäck, Nyström B, Sundelöf B. Prevalence of hospital-associated infection in five Swedish hospitals in november 1975. *Scand J Infect Dis* 1978; 10: 66-70.
5. Jepsen OP, Mortensen N. Prevalence of nosocomial infections and infection control in Denmark. *J Hosp Infect* 1980; 70: 960-970.
6. Hovig B, Lystad A, Opsjon H. A prevalence survey of infections among hospitalized patients in Norway. *Nat Inst Pub Health Annals* 1981; 4: 49-60.
7. Emmerson AM, Enstone JE, Kelsey MC, Smyth ETM. The second national prevalence survey of hospital-acquired infections: definitions. *J Hosp Infect* 1995; 30: 7-29.

8. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ETM. The second national prevalence survey of infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1996; 32: 175-190.
9. Kelsey MC, Mitchell CA, Griffin M, Spencer RC, Emmerson AM. Prevalence of lower respiratory tract infections in hospitalized patients in the United Kingdom and Eire - results form the Second National Prevalence Survey. *J Hosp Infect* 2000; 46: 12-22.
10. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 38: 37-50.
11. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. Mai-juin 1996. Paris: Comité Technique national des Infections Nosocomiales. Secrétariat d'Etat à la santé et à la sécurité sociales. Juin 1997.
12. The French Prevalence Study Group. Prevalence of nosocomial infections in France: results of the nation-wide survey in 1996. *J Hosp Infect* 2000; 46: 186-193.
13. Andersen BM, Ringertz SH, Gullord TP, Hermansen W, et al. A three-year survey of nosocomial and community-acquired infections, antibiotic treatment and re-hospitalization in a Norwegian health region. *J Hosp Infect* 2000; 44: 214-223.

14. French GL, Wong SL, Cheng AFB, Donnan S. Repeated prevalence surveys for monitoring effectiveness of hospital infection control. *Lancet* 1989; 2: 1021-1023.
15. Maki, DG. Risk factors for nosocomial infections in intensive care. *Arch Intern Med* 1989; 149: 30-33.
16. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA. Nosocomial infection and fatality in medical surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161-1168.
17. Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M. Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 428-434.
18. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 55-60.
19. Dinkel RH, Lebok V. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994; 28: 297-304.
20. Coello R, Glenister H, Fereres J et al. The cost of infections in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect* 1993; 25: 239-250.
21. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-557.

22. Farr BM. Infection control in intensive care units: modern problems, modern solutions. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 520-525.
23. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
24. Freeman J, McGowan JE. Risk factors for nosocomial infection. *J Infect Dis* 1978; 138:811-819.
25. Hooton TM, Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Carroll RJ. The joint associations of multiple risk factors with the occurrence of nosocomial infection. *Am J Med* 1981; 70 960-970.
26. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265: 365-369.
27. Mylotte JM, Pisano MA, Ram S et al. Validation of a bacteremia prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 203-209.
28. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16 128-140.
29. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078.

30. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177-1184.
31. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
32. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J. Predictors of bacteremia and Gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 529-535.
33. Poole GV, Griswold JA, Muakkassa FF. Sepsis and infection in the intensive care unit: are they related? *Am Surg* 1993; 59: 60-64.
34. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89 515-522.
35. Guidet B, Barakett V, Vassal T et al. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994; 106: 1194-1201.
36. Hurley JC. Reappraisal with meta-analysis of bacteremia, endotoxemia, and mortality in gram-negative sepsis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1278-1282.
37. Van Deventer SJH, Buller HR, Ten Cate JW, Sturk A, Pauw W. Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1988; 1: 605-688.

38. Martin CM. A national bacteremia registry. Editorial. *J Infect Dis* 1969; 120: 495-496
39. Bryan CS, Hornung CA, Reynolds KL, Brenner ER. Endemic bacteremia in Columbia, South Carolina. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 113-127.
40. Filice GA, Van Etta LL, Darby CP, et al. Bacteremia in Charleston County, SC. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 128-136.
41. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 159-167.
42. A report from the NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-April 2000, Issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000; 28: 429-448.
43. Pittet D. Nosocomial bloodstream infection. En: Wenzel RP (Edit.). Prevention and control of nosocomial infections. 3rd Edition. Baltimore: Williams&Wilkins. 1997. Págs. 711-769.
44. US Centers for Disease Control and Prevention. Increase in hospital discharge survey rates for septicemia - United States. *MMWR* 1990; 39: 31-34.
45. Saviteer SM, Samsa GP, Rutala WA. Nosocomial infections in the elderly. Increased risk per hospital day. *Am J Med* 1988; 4: 661-666.

46. Scheckler WE, Scheibel W, Kresge D. Temporal trends in septicemia in a community hospital. *Am J Med* 1991; 91 (Supp): 90S-94S.
47. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-375.
48. Daschner FD, Nadjem H, Langmaack H, Sandritter W. Surveillance, prevention and control of hospital-acquired infections. *Infection* 1978; 6: 261-265.
49. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N. Death from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980; 68: 219-223.
50. Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths: a case-control study. *Am J Med* 1983; 75: 658-661.
51. Constantini M, Donisi PM, Turrin MG, Diana L. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services, results of an incidence study. *Eur J Epidemiol* 1987; 3: 347-355.
52. Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; 17: 225-227.
53. Rose R, Hunting KJ, Townsend TR, Wenzel RP. Morbidity / mortality and economics of hospital-acquired blood stream infections: a controlled study. *South Med J* 1977; 70: 1267-1269.

54. Forgacs IC, Eycken SJ, Bradley RD. Serious infection in the intensive therapy unit: a 15 year study of bacteraemia. *Q J Med* 1986; 60: 773-779.
55. Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991; 100: 164-167.
56. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110: 9-16.
57. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2642-2645.
58. Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. *Am J Infect Control* 1989; 17: 323-329.
59. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601.
60. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 396-401.

61. Renaud B, Brun-Buisson C for the ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia. A Cohort and Case-Control Study in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1584-1590.
62. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, Prats G. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristic and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-98.
63. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 11: 470-496.
64. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(Supp): 185S-189S.
65. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(Supp): 72S-75S.
66. Morrison AJ Jr, Freer CV, Searcy MA, et al. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect Control* 1986; 7: 550-553.
67. Maki DG. Nosocomial bacteriemia: an epidemiologic overview. *Am J Med* 1981; 70 :719-732.

68. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 34-46.
69. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
70. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1186 episodes of Gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 629-638.
71. Schreckenberger PC, von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, and other nonfermentative gram-negative rods. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. (Edit). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th Edition. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1999. Págs. 539-560.
72. Editorial. Bacteria of the tribe Mimeae. *JAMA* 1963; 186: 947-947.
73. Gerner-Smidt P. Taxonomy and epidemiology of *Acinetobacter* infections. *Rev Med Microbiol* 1995; 6: 186-195.
74. Forster D, Daschner FD. *Acinetobacter* species as Nosocomial Pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 73-77.
75. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-165.

76. Tilley PAG, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 896-900.
77. Villers D, Espaze E, Costa-Bure M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998; 129:182-189.
78. Murray BE, Moellering RC. Aminoglycoside-modifying enzymes among clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratus* (*Herellea vaginicola*): explanation for high-level aminoglycoside resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 190-199.
79. Bergogne-Bérézin F, Joly-Guillou ML. An underestimated nosocomial pathogen, *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 535-538.
80. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. *J Infect Dis* 1993; 167: 448-451.
81. Lortholary O, Fagon J-Y, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 790-796.
82. K. J. Towner, E. Bergogne-Bérézin, C. A. Fewson, editores. *The biology of Acinetobacter*. New York: Plenum Press. 1991.

83. Bergogne-Bérézin E, Joly-Guillou ML. Hospital infection with *Acinetobacter* sp: an increasing problem. *J Hosp Infect* 1991; 18 (Supl A): 250-255.
84. Vila J, Almela M, Jimenez de Anta MT. Laboratory investigation of outbreaks caused by two different multiresistant *Acinetobacter calcoaceticus* subsp anitratus strains. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1086-1089.
85. Seifert H, Baginsky R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1993; 279: 544-552.
86. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH et al. Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 723-733.
87. Sheretz RJ, Sullivan ML. An outbreak of infection with *Acinetobacter calcoaceticus* in burn patients: Contamination of patients mattresses. *J Infect Dis* 1985; 151: 252-258.
88. Streulens MJ, Carlier E, Mues N, Serrugs E, Quint WGU, Van Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Outbreak delineation using DNA macrorestriction and PCR fingerprinting. *J Hosp Infect* 1993; 25: 15-32.
89. Getchell-White SI, Donowitz LG, Gruschel DHM. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria; evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 402-407.

90. Hirai Y. Survival of bacteria under dry conditions; from a viewpoint of nosocomial infection. *J Hosp Infect* 1991; 19: 191-200.
91. Musa EK, Desai N, Casewell MW. The survival of *Acinetobacter calcoaceticus* inoculated on fingertips and on formica. *J Hosp Infect* 1990; 15: 219-227.
92. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rudden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1394-1397.
93. Cunha BA, Klimek JJ, Gracewski J, McLaughlin JC, Quintiliani R. A common source outbreak of *Acinetobacter* infections traced to Wright respirometers. *Postgrad Med J* 1980; 56: 169-172.
94. Cefini C, Richards J, Gould FK, McPeake P. *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. *J Hosp Infect* 1990; 15: 177-182.
95. Patterson JE, Vecchio J, Pantelik EL, et al. Association of contaminated gloves with transmission of *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* in an intensive care unit. *Am J Med* 1991; 91: 479-483.
96. Seifert H, Strate A, Schultze A, Pulverer G. Vascular catheter-related bloodstream infection due to *Acinetobacter johnsonii* – Report of 13 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 632-636.
97. Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995; 23: 637-645.

98. Go ES, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymixin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329-1332.
99. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendia JL, Ortiz C, Cobacho AR. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic factors. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1026-1032.
100. Poutanen SM, Louie M, Simor AE. Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 737-740.
101. Lyytikäinen O, Kõljalg S, Harma M, Vuopio-Varkila J. Outbreak caused by two multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clones in a burns unit: emergence of resistance to imipenem. *J Hosp Infect* 1995; 31: 41-54.
102. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jimenez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 939-946.
103. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1794-1799.
104. Reynolds T. Prognostic Models Abound, but How Useful Are They? *Ann Intern Med* 2001; 135: 473-476.

105. Britt MR, Schlepner CJ, Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection. *JAMA* 1978; 239: 1247-1247.
106. Owens W, Felts J, Spitznagel E. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-243.
107. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the Severity of Illness of ICU Patients: A Systems Update. *JAMA* 1994; 272: 1049-1055.
108. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
109. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
110. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.
111. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med* 1988;16:470-477.
112. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636.

113. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270: 2478-2486.
114. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
115. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 864-874.
116. Bone RC. Sepsis, the Sepsis Syndrome, Multi-Organ Failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 332-333.
117. Domínguez de Villota E, Algora A, Rubio A et al. Septicemia in a medical intensive care unit: clinical, biochemical and microbiological data of 109 cases. *Intensive Care Med* 1983; 9: 109-115.
118. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP et al. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 265-272.

119. Irala Estévez J, Fernández-Crehuet Navajas R, Díaz Molina C, Martínez de la Concha D, Salcedo Leal I, Masa Calles J. Factores de riesgo de neumonía, bacteriemia e infección urinaria en una unidad de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109 733-737.
120. Jamulitrat S, Meknavin U, Thonjpiyapoom S. Factors affecting mortality, outcome and risk of developing nosocomial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 163-170.
121. Trilla A, Gatell JM, Mensa J, et al. Risk factors for nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12 150-156.
122. Pittet D, Davis CS, Li N, Wenzel RP. Identifying the hospitalized patient at risk for nosocomial bloodstream infection: a population-based study. *Proc Assoc Am* 1997; 109: 58-67.
123. Mozes B, Milatiner D, Block C et al. Inconsistency of a model aimed at predicting bacteremia in hospitalized patients. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1035-1040.
124. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, et al. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1801-1006.
125. Yehezkelli Y, Subah S, Elhanan G et al. Two rules for early prediction of bacteremia: testing in a university and a community hospital. *J Gen Intern Med* 1996; 11 98-103.

126. Bates DW, Cook EF, Goldman L et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospective validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500.
127. Gransden WR. Predictors of bacteremia. *J Hosp Infect* 1991; 18 (Suppl.A): 308-316.
128. Mellors JW, Horowitz IR, Harvey MR, et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med* 1987; 147: 666-671.
129. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H et al. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102-1107.
130. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. Centers for Diseases Control (CDC) definitions for nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-608.
131. Scheld WM, Mandell GL. Nosocomial Pneumonia: Pathogenesis and Recent Advances in Diagnosis and Therapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 9): S743-S751.
132. Haley RW. Measuring the costs of nosocomial infection: methods for estimating economic burden on the hospital. *Am J Med* 1991; 91(Suppl B):32S-38S.

133. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd Edit. New York: Oxford University Press. 1997.
134. Howard D, Cordell R, McGowan JE, Packard RM, Scott RD, Solomon SL, for the Workshop Group. Measuring the Economic Costs of Antimicrobial Resistance in Hospital Settings: Summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory Workshop. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1573-1578.
135. Saint S, Chenoweth C, Fendrick AM. The role of economic evaluation in infection control. *Am J Infect Control* 2001; 29: 338-344.
136. Vallés J, León C, Álvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Unit of SEMIUC. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-395.
137. Haley RW, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections: A comparison of methods. *J Infect Dis* 1980; 141: 248-257.
138. McGowan JE Jr. Cost and benefit in control of nosocomial infection: Methods for analysis. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 790-797.
139. Green JW, Wenzel RP. Postoperative wound infection: A controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization. *Ann Surg* 1977; 185: 264-268.

140. Freeman J, Rosner BA, McGowan JE Jr. Adverse effects of nosocomial infection. *J Infect Dis* 1979; 140: 732-740.
141. Green MS, Rubinstein E, Amit P. Estimating the effects of nosocomial infections on the length of hospitalization. *J Infect Dis* 1982; 145: 667-672.
142. Rubinstein E, Green M, Modan M, Amit P, Bemstein L, Rubinstein A. The effects of nosocomial infections on the length and costs of hospital stay. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9 (Suppl. A): 93-100.
143. Kappstein I, Schulgen G, Fraedrich G, Schlosser V, Schumacher M, Daschner M. Added hospital stay due to wound infections following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40: 148-151.
144. Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner FD. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 504-508.
145. Vegas AA, Jodra VM, Garcia ML. Nosocomial infection in surgery wards: A controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 504-510.
146. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.

147. DiGiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 976-981.
148. Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Bueno-Cavanillas A, Martínez-Gallego G, Dierssen T, Sillero-Arenas M. Comparison of two procedures to estimate the hospital stay attributable to nosocomial infection: matched cohort study versus analysis of covariance of the total unmatched cohort. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 773-778.
149. García-Arata MI, Alarcón T, López-Brea M. Emergence of resistant isolates of *Acinetobacter calcoaceticus-A baumannii* complex in a Spanish hospital over a five year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 512-515.
150. Hanberger H, García-Rodríguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
151. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 292-295.
152. Rello J. *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU: customization is the key. *Chest* 1999; 115: 1226-1229.

153. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 150-158.
154. Wenzel RP. The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 1995; 31: 79-87.
155. Sproat LJ, Inglis TJ. A multicenter survey of hand hygiene practice in intensive care units. *J Hosp Infect* 1994; 26: 137-148.
156. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 813-819.
157. Crnich CJ, Maki DG. The Promise of Novel Technology for the Prevention of Intravascular Device-Related Bloodstream Infection. I. Pathogenesis and Short-Term Devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1232-1242.
158. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 282: 554-560.
159. Shlaes DM, Gerding DN, John JF. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 275-291.

160. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
161. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132: 641-648.
162. Eggimann P, Pittet D. Infection Control in the ICU. *Chest* 2001; 120: 2059-2093.
163. Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1287-1294.
164. Safdar N, Maki DG. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834-844.
165. Díaz Molina C, García Martín M, Bueno Cavanillas A, López Luque A, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R. Estimación del coste de la infección nosocomial en una unidad de medicina intensiva. *Med Clin* 1993; 100: 329-332.

ANEXOS

ANEXO 1.

Sistema de clasificación de gravedad del enfermo APACHE II

Variables fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axilar + 0,5°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Presión arterial media (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia cardiaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-45	<39
Frecuencia respiratoria	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
OXIGENACIÓN: a elegir a ó b a si FIO ₂ >0,5 anotar D A-aO ₂ b si FIO ₂ <0,5 anotar PaO ₂	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
PH arterial	>7.7	7.60-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio sérico	>180	160-179	155-159	150-154	13-149		120-129	111-119	<110
Potasio sérico	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.49	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/100ml) Doble puntuación en fracaso renal agudo	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	>60		46-49.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (total/mm ³)	>40		15-19.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Escala de Glasgow= 15- Glasgow actual									
A. APS Total (suma de las 12 variables individuales)									
HCO ₃ sérico venoso (mMol/l) (Anotar sólo si no hay gasometría arterial)	>=52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

B. Puntuación por edad en el sistema APACHE II

<u>EDAD (años)</u>	<u>PUNTOS</u>
<=44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>=75	6

C. Puntuación por enfermedad crónica

Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido puntuar:

- a) postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos (5 puntos)
- b) postquirúrgicos de cirugía electiva (2 puntos)

Definiciones

Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia intestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático/encefalohepatía/coma.

Cardiovascular: Clase IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York.

Respiratorio: enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, ej: incapacidad para subir escaleras o realizar las tareas domésticas, o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40mmHg), o dependencia respiratoria.

Renal: Hemodializados

Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección, ej: inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir, ej: leucemia, linfoma, SIDA.

Puntuación APACHE II

Suma de **A + B + C**

A Puntuación APS

B Puntuación Edad

C Puntuación Crónicos

ANEXO 2.
ANTIBIÓTICOS FRENTE A LOS CUÁLES *ACINETOBACTER BAUMANNII*
DEBÍA PRESENTAR RESISTENCIA PARA SER CONSIDERADO
MULTIRRESISTENTE.

Beta-Lactámicos

Grupo de las Penicilinas:

Penicilina G
Penicilina G procaine
Penicilina G benzatina
Penicilina V

Grupo de las Ampicilinas:

Ampicilina
Ampicilina/sulbactam
Amoxicilina
Amoxicilina/Ácido clavulánico

Penicilinas anti-estafilocócicas:

(Grupo de las meticilinas)

Nafcillin
Oxacillin
Dicloxacilina

Penicilinas anti-pseudomonas:

Piperacilina
Piperacilina/tazobactam
Ticarcilina
Ticarcilina/Ácido clavulánico

Cefalosporinas de 1ª generación:

Cefazolina
Cefalotina
Cefadroxil
Cefalexina

Cefalosporinas de 2ª generación:

Cefotetan
Cefmetazol
Cefoxitina
Cefuroxima
Cefaclor
Cefprozil

Cefalosporinas de 3ª generación:

Cefotaxima
Ceftazidima
Ceftizoxima
Ceftriaxona
Cefixima

Cefalosporinas de 4ª generación:

Cefpiroma
Cefepime

Fluoroquinolonas

Ciprofloxacino
Ofloxacino
Levofloxacino
Trovafloracino
Sparfloxacina
Norfloxacina
Lomefloxacina

Los Beta-lactámicos que no se incluyen en la anterior lista de antibióticos (frente a los cuáles era requisito que *Acinetobacter baumannii* presentase resistencia para ser etiquetado como multirresistente) fueron:

Carbapenems	Meropenem
	Imipenem

Otros β-Lactámicos	Aztreonam
--	-----------

Naturalmente, si *Acinetobacter* presentaba resistencia a alguno de los carbapenems o al aztreonam y, además, a los de la lista inicial, sí era considerado como multirresistente.

TABLAS

Agente Causal	Primaria	Secundaria	No. aislamientos (%)
Staphylococcus coagulasa negativa	31	47	78 (29,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	25	31 (11,6)
Enterococos	8	22	30 (11,2)
Otros Streptococcus	-	3	3 (1,1)
<i>Escherichia coli</i>	4	14	18 (6,7)
<i>Enterobacter</i>	1	11	12 (4,5)
<i>Klebsiella</i>	-	12	12 (4,5)
<i>Proteus</i>	-	3	3 (1,1)
<i>Serratia</i>	-	4	4 (4,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	42	46 (17,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	15	16 (6,0)
<i>Candida</i>	2	8	10 (3,7)
Otros	-	4	4 (1,5)
Total	57	210	267 (100)

Tabla 1. Agentes causales y tipo de bacteriemias en 238 pacientes críticos.

Agentes Causales	Fuentes de infección, No.							Aislamientos No. (%)
	Primaria	Neumonía	Catéter	Quirúrgica	Urinaria	Otras	Múltiple	
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	31	10	26	5	4	1	1	78 (29.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	12	4	7	-	-	2	31 (11.6)
Enterococos	8	6	3	10	2	1	-	30 (11.2)
Otros Streptococcus	-	-	-	2	-	-	1	3 (1.1)
<i>Escherichia coli</i>	4	-	4	4	6	-	-	18 (6.7)
<i>Enterobacter</i>	1	1	-	10	-	-	-	12 (4.5)
<i>Klebsiella</i>	-	1	1	7	2	-	1	12 (4.5)
<i>Proteus</i>	-	2	-	1	-	-	-	3 (1.1)
<i>Serratia</i>	-	2	-	1	-	-	1	4 (1.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	20	4	10	1	7	-	46 (17.2)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	5	1	5	1	1	2	16 (6.0)
<i>Candida</i>	2	1	1	4	1	1	-	10 (3.7)
Otros	-	1	-	3	-	-	-	4 (1.5)
Total	57	61	44	69	17	11	8	267 (100)

Tabla 2. Agentes causales y fuentes de infección en 238 primeros episodios de bacteriemia nosocomial.

	Tasa de mortalidad cruda en los casos de bacteriemia en porcentaje	Tasa de mortalidad cruda en los controles en porcentaje	p	Tasa de Mortalidad atribuible en porcentaje (LC 95%)	Razón de Riesgo de defunción (LC 95%)	Odds Ratio de defunción de McNemar (LC 95%)
Todas las bacteriemias	41,6	21,8	<0,0001	19,8 (11,4-28,0)	1,91 (1,43-2,53)	2,74 (1,74-4,43)

Tabla 3. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en todas las bacteriemias.

	Tasa de mortalidad cruda en los casos de bacteriemia en porcentaje	Tasa de mortalidad cruda en los controles en porcentaje	p	Tasa de Mortalidad atribuible en porcentaje (LC 95%)	Razón de Riesgo de defunción (LC 95%)	Odds Ratio de defunción de McNemar (LC 95%)
Bacteriemias por ABMR	53,7	17,1	0,0011	36,6 (17,5-55,7)	3,14 (1,51-6,53)	6,00 (1,75-31,8)

Tabla 4. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMR).

	Casos de bacteriemia (n=238)	Controles (n=238)	p
Mediana del periodo de estancia en días	31,5	21	<0,0001
Prolongación de estancia en días	10,5		
Costes totales en Euros	7.925.656	4.659.712	<0,0001
Coste extra medio por paciente en Euros	13.722		

Tabla 5. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a todas las bacteriemias.

	Casos de bacteriemia (n=112)	Controles (n=112)	p
Mediana del periodo de estancia en días	37,5	23	0,0072
Prolongación de estancia en días	14,5		
Costes totales en Euros	4.030.754	2.320.203	<0,0001
Coste extra medio por paciente en Euros	15.273		

Tabla 6. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a todas las bacteriemias entre los supervivientes.

	Casos de bacteriemia por ABMR (n=41)	Controles (n=41)	p
Mediana del periodo de estancia en días	41	26	<0,0001
Prolongación de estancia en días	15		
Costes totales en Euros	1.686.211	1.015.643	<0,0001
Coste extra medio por paciente en Euros	16.355		

Tabla 7. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a las bacteriemias causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMR).

	Casos de bacteriemia (n=16)	Controles (n=16)	p
Mediana del periodo de estancia en días	48	29	0,0151
Prolongación de estancia en días	19		
Costes totales en Euros	790.497	401.465	0,0097
Coste extra medio por paciente en Euros	24.315		

Tabla 8. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles a las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* multirresistente entre los supervivientes.

	Tasa de mortalidad cruda en los casos de bacteriemia en porcentaje	Tasa de mortalidad cruda en los controles en porcentaje	p	Tasa de Mortalidad atribuible en porcentaje (LC 95%)	Razón de Riesgo de defunción (LC 95%)	Odds Ratio de defunción de McNemar (LC 95%)
Bacteriemias primarias	42,3	23,1	0,0414	19,2 (1,3-37,2)	1,83 (1,02-3,30)	3,00 (1,04-10,6)

Tabla 9. Tasas de Mortalidad, Tasas de Mortalidad Atribuible, Razón de Riesgo de Defunción y Odds Ratio de Defunción en las bacteriemias primarias.

	Casos de bacteriemia primaria (n=52)	Controles (n=52)	p
Mediana del periodo de estancia en días	21,5	18	0,0489
Prolongación de estancia en días	3,5		
Costes totales en Euros	1.248.377,6	851.389,8	0,0175
Coste extra medio por paciente en Euros	7.634,4		

Tabla 10. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles en las bacteriemias primarias.

	Casos de bacteriemia primaria (n=25)	Controles (n=25)	p
Mediana del periodo de estancia en días	27	21	0,0433
Prolongación de estancia en días	6		
Costes totales en Euros	629.780,4	472.158,2	0,01078
Coste extra medio por paciente en Euros	6.304,9		

Tabla 11. Prolongación de estancias en UCIs y costes extra atribuibles en los supervivientes de las bacteriemias primarias.

VARIABLES	Odds Ratio	LC (95%)	P
Ingreso: urgente vs. programado	2,27	0,26 - 19,9	0,458
Parada cardio-respiratoria previa al ingreso	1,23	0,13 - 11,5	0,885
Intervención quirúrgica urgente o no intervención vs. intervención quirúrgica programada	2,82	0,28 - 28,1	0,377
Parada cardio-respiratoria durante la estancia en UCI	18,55	1,95 - 175,9	0,011
Bacteriemia por bacteria multirresistente	11,12	1,97 - 62,7	0,006
Shock Séptico	25,75	2,99 - 221,3	0,003

Tabla 12. Factores de riesgo de mortalidad intra-hospitalaria. Resultados del análisis de regresión logística condicional de 238 casos de bacteriemia emparejados con 238 controles.

Variable	Casos excluidos	Casos incluidos	p
Edad media en años	58,5	54,7	0,2454
Sexo: % de varones	66,7	71,4	0,5140
Mortalidad en %	33,3	34,5	0,8862
Ingreso urgente/ ingreso programado en porcentaje	69,7	79,0	0,2324
Estancia total en días	41,5	40,9	0,9915
Media de puntuación de APACHE II	14,2	13,8	0,6083
Media de puntuación de SAPS II	29,4	30,6	0,9600
Media de MPM II	0,21	0,23	0,2994

Tabla 13. Comparación de las características de los 33 casos de bacteriemia excluidos del estudio con las de los 238 casos incluidos.