

R.29.039

G/201

T.O.
G/201



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS

**MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIA
NOSOCOMIAL ADQUIRIDA EN UNIDADES DE
CUIDADOS INTENSIVOS**

Doctorando:

José Luis García Garmendia

Directores de Tesis:

Dr. Miguel Gili Miner

Profesor Titular del Departamento de Ciencias Sociosanitarias

Dr. Carlos Ortiz Leyba.

Profesor Asociado del Departamento de Medicina

Sevilla, 1998


U. Depto. de Ciencias Biológicas
Facultad de Medicina

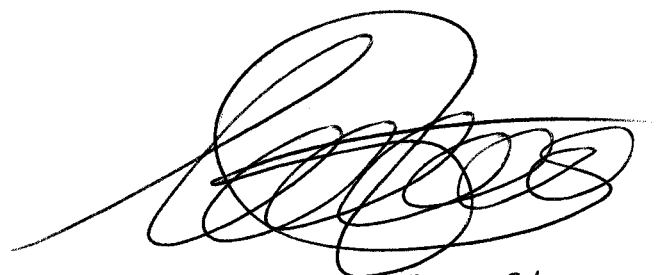
30-7-98 11-7-98
30 Agosto 98

Hoy

72 72
21 SET. 1998

Stella Caffito


MIGUEL GILI MINER


CARLOS ORTIZ LEYBA



A Ángeles por su paciencia y apoyo constante, y a Víctor y Marta por tantas horas sin jugar.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Garnacho Montero, por su amistad y por su permanente estímulo científico.

Al Dr. Francisco Javier Jiménez Jiménez, por todo lo que me ha enseñado y por ser el constante acicate y la crítica constructiva.

Al Dr. Adelaido Ruiz Cobacho, Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por facilitarnos con tanta amabilidad como diligencia su colaboración indispensable en la obtención de muchos de los datos que hemos necesitado.

A Doña María José Merino Jiménez y Doña María Dolores Contreras Ayala, Enfermeras del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por su abnegada y escrupulosa labor en la recogida de datos.

A mis padres, por su dedicación, apoyo y confianza.

ÍNDICE

	Página
I. Introducción	7
A. La predicción clínica	7
B. La infección nosocomial	10
C. La bacteriemia como evento a predecir	11
D. El paciente crítico	12
E. La predicción de bacteriemias en el paciente crítico	13
F. Propósito del estudio	14
II. Base racional del estudio	16
III. Revisión crítica del problema	18
A. La infección nosocomial en la UCI	18
1. <i>Relevancia del problema</i>	18
2. <i>Tendencias de crecimiento</i>	19
B. La bacteriemia como infección nosocomial	20
1. <i>Importancia de la bacteriemia nosocomial</i>	20
2. <i>Problemas asociados al estudio de las bacteriemias</i>	20
C. Predicción de infecciones nosocomiales	23
D. Predicción de infecciones nosocomiales en enfermos de UCI	24
E. Predicción de bacteriemias	26
F. Modelos predictivos de bacteriemias en UCI	34
IV. Material y Métodos	37

A. Planteamiento metodológico	37
1. <i>Tipo de estudio</i>	37
2. <i>Objetivos</i>	37
B. Población a estudiar	37
1. <i>Criterios de inclusión</i>	37
2. <i>Criterios de exclusión</i>	38
C. Muestra y técnica de muestreo	38
1. <i>Tamaño de la muestra</i>	36
2. <i>Características de la muestra y marco de estudio</i>	39
3. <i>Representatividad de la muestra</i>	39
D. Variables a medir	41
1. <i>Relacionados con la definición de bacteriemia</i>	41
2. <i>Datos generales de cada paciente</i>	43
3. <i>Enfermedades o condiciones clínicas subyacentes</i>	44
4. <i>Circunstancias clínicas al ingreso del paciente</i>	45
5. <i>Factores de riesgo adquiridos en UCI</i>	46
6. <i>Circunstancias clínicas desarrolladas en UCI</i>	49
7. <i>Cuadro clínico</i>	50
8. <i>Mortalidad</i>	50
E. Evaluación estadística de los resultados	50
1. <i>Recogida de datos</i>	50
2. <i>Tratamiento estadístico de los datos</i>	51

V. Resultados	54
A. Datos generales de la muestra estudiada	54
1. <i>Pacientes críticos estudiados</i>	54
2. <i>Patologías de ingreso</i>	54
B. Datos generales de los episodios de bacteriemias	56
1. <i>Datos de extracción y clasificación de hemocultivos</i>	56
2. <i>Incidencia acumulada, densidad de incidencia y distribución estacional</i>	56
3. <i>Bacteriemias primarias y secundarias. Gérmenes.</i>	64
4. <i>Origen de las bacteriemias</i>	70
5. <i>Cuadro clínico de las bacteriemias</i>	71
6. <i>Mortalidad</i>	72
C. Factores de riesgo de aparición de bacteriemia. Análisis univariante	72
D. Factores de riesgo de aparición de bacteriemia. Análisis multivariante.	75
1. <i>Factores asociados</i>	75
2. <i>Sensibilidad, especificidad y valor predictivo del modelo</i>	77
E. Evaluación interna del modelo mediante curva ROC	79
F. Análisis estratificado del riesgo de bacteriemia en función de las variables infección al ingreso y sepsis en UCI.	80
G. Análisis estratificado en función del APACHE II	82

H. Análisis estratificado en función de los días con respirador	84
I. Grupos de riesgo de bacteriemia	86
VI. Discusión	88
A. Aportaciones del presente estudio	88
B. Incidencia y distribución de los episodios de bacteriemia	88
C. Características de las bacteriemias	90
1. <i>Bacteriemias primarias y secundarias</i>	90
2. <i>Etiología de las bacteriemias</i>	90
3. <i>Origen de las bacteriemias</i>	91
4. <i>Cuadro clínico y mortalidad</i>	92
D. Factores de riesgo de bacteriemias	92
1. <i>Factores de riesgo previos al ingreso</i>	92
2. <i>Factores de riesgo presentes al ingreso del paciente</i>	96
3. <i>Factores de riesgo adquiridos en UCI</i>	102
E. Modelo predictivo de bacteriemias en UCI	102
1. <i>Secuencia patogénica</i>	102
2. <i>Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y curva ROC.</i>	104
F. Utilidad del modelo propuesto	105
VII. Conclusiones	107
VIII. Bibliografía	108

I. INTRODUCCIÓN

A. LA PREDICCIÓN CLÍNICA

Las reglas de predicción clínica constituyen un recurso científico del que disponemos para conocer de antemano el comportamiento de una variable en función de otras que ya se poseen¹. En otros tiempos, la predicción se basaba en aforismos memorables que los maestros de la medicina destilaban como fruto de su experiencia, pero que al estar sujetos a la casuística personal daban lugar a sesgos de información y tanto su desarrollo como su validación no se ajustaban a planteamientos científicos.

En la actualidad, el progreso en la estadística multivariante permite establecer reglas de predicción cada vez más sofisticadas, exactas y corroborables. Un modelo predictivo estima la probabilidad de que un hecho ocurra en función de otras variables conocidas al inicio². Para su elaboración, es preciso realizar un primer análisis en una población para determinar cuáles son los factores de riesgo que intervienen en la aparición de un determinado suceso clínico. Posteriormente, es necesario ponderar cada variable asociada al pronóstico en función de su importancia relativa en el proceso. Por último, se debe validar el modelo establecido en la población estudiada y en otra de similares características para evaluar su poder de predicción.

Los modelos predictivos son herramientas que ayudan a mejorar el juicio del clínico ante una situación específica así como a optimizar las pautas de tratamiento y el manejo de los recursos disponibles³. Tienen interés para la

predicción de complicaciones o circunstancias clínicas con importantes repercusiones terapéuticas o morbi-mortalidad asociada al permitirnos conocer qué pacientes se encuentran con mayor riesgo de presentarlas, con lo que se pueden dirigir los recursos y adecuar su uso en aquellos sujetos que realmente los precisan, y economizarlos en aquellos que no los necesitan⁴.

Para construir un modelo predictivo adecuado, tanto desde el punto de de vista clínico como desde el punto de vista matemático, es preciso tener en cuenta diversos factores:

En primer lugar, se debe definir correctamente el hecho o variable a predecir. En general, éste ha de ser un suceso objetivamente cuantificable sin lugar a variabilidad inter o intrapersonal. Además es necesario calibrar de antemano las repercusiones que para el cuidado del paciente va a tener la aplicación del modelo. Es decir, si los falsos positivos y los falsos negativos van a tener consecuencias desfavorables en la atención del paciente (por ejemplo, dejar de tratar una infección potencialmente grave, o en el otro extremo, iniciar un tratamiento agresivo con efectos secundarios importantes en un paciente que no presenta la enfermedad).

En segundo lugar, es preciso definir nítidamente cuáles son las variables predictoras, que deberán ser igualmente objetivas y medibles de una manera estandarizada. Cuanto mayor sea el margen a la interpretación de las variables, menor será la exactitud de la predicción. Las variables predictoras han de ser pertinentes, relevantes y razonablemente disponibles y aplicables.

En tercer lugar, hay que tener en cuenta que la muestra sobre la que se elabora el modelo predictivo debe ser lo suficientemente amplia y representativa de la población sobre la que se quiere aplicar el modelo una vez construido. Es decir, si un modelo quiere ser aplicado a la población de enfermos inmunodeprimidos, no tendrá validez que la muestra de enfermos sobre la que se elabore el modelo no contenga enfermos transplantados.

Por último, es siempre preferible que el establecimiento y análisis de las variables predictoras se lleve a cabo sin conocer de antemano en la población analizada cuál es el resultado final de la variable a predecir.

Una vez construido el modelo predictivo es necesario validar su aplicabilidad a la población a la que va dirigido. Para ello, existen métodos de validación interna o cruzada, que se realiza en la misma población de estudio. Tienen el problema del sesgo en la selección de la población e interpretación de variables, por lo que es más correcto realizar una validación prospectiva. Ello se puede realizar bien en un estudio en la misma localización, o en un población en otro lugar realizada por otro equipo investigador. Se requiere igualmente una correcta estandarización y reproductibilidad de los métodos y de la definición de variables, así como una adecuada selección de los pacientes.

B. LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

La importancia creciente de la infección nosocomial en el curso clínico de los pacientes ingresados en un Hospital, y más aún cuando éste se encuentra en la UCI, ha sido puesta de manifiesto en numerosos estudios⁵⁻¹⁹.

Aunque aún es motivo de controversia, parece demostrado que la infección nosocomial incrementa *per se* el riesgo de muerte, si bien la certeza de esta afirmación es más aceptada si se consideran entre las infecciones nosocomiales la neumonía y la bacteriemia. Se ha estimado que el riesgo se incrementa con la estancia, que la etiología parece modificar el riesgo, y que el efecto es mayor en los pacientes menos graves⁶. Parece admitido de manera unánime que la infección nosocomial incrementa la estancia y los gastos de los pacientes^{13,20}.

Si bien existen estudios en los que medidas específicas dirigidas al control de las infecciones nosocomiales²¹ producen una disminución de su incidencia, la realidad es que sigue manteniéndose como la complicación intrahospitalaria más frecuente, y una de las mayores causas de mortalidad intrahospitalaria^{6,7,9,20}. Todo ello, a pesar del mayor control en el uso de antibióticos, la mejora de los medios técnicos diagnósticos y terapéuticos y la progresiva concienciación del personal sanitario.

En las Unidades de Cuidados Intensivos se concentra un elevado porcentaje del total de las infecciones nosocomiales^{5-8,11,12,14-17,19}. Es hoy día una de los principales motivos de preocupación a nivel de la gestión hospitalaria, del

clínico a pie de cama e incluso de la población general, dada la elevada morbimortalidad y los gastos inherentes.

Las causas de la mayor prevalencia en la UCI han sido buscadas en alteraciones inmunitarias condicionadas por la propia gravedad de los pacientes y el mayor uso de inmunosupresores, la considerable utilización de procedimientos invasivos, la presión antibiótica que selecciona patógenos, y la facilidad de diseminación de los gérmenes.

C. LA BACTERIEMIA COMO EVENTO A PREDECIR

Dentro de las infecciones nosocomiales, las bacteriemias constituyen un evento de interés cuya predicción puede establecer utilidad a varios niveles:

Por un lado, la bacteriemia es un hecho clínico de la suficiente relevancia tanto en morbilidad como en mortalidad²²⁻³³ como para que una adecuada predeterminación de las mismas tenga utilidad. Este rendimiento puede establecerse por ejemplo a la hora de iniciar un tratamiento lo más precozmente posible y con las armas terapéuticas más adecuadas.

Los modelos predictivos pueden ayudar a determinar la existencia de subgrupos de pacientes en función del riesgo de bacteriemia. En aquellos con bajo riesgo, la instauración de medidas diagnósticas y tratamiento antibiótico podría no ser necesario. Sin embargo, en aquellos de alto riesgo habría que concentrar una mayor cantidad de recursos terapéuticos.

Además, podrían permitir conocer previamente la etiología más probable de una bacteriemia, lo que puede dirigir el tratamiento para adecuarlo a cada caso en concreto.

Por último, el establecimiento de modelos predictivos de bacteriemia puede facilitar la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis en modelos humanos.

D. EL PACIENTE CRÍTICO

Los enfermos críticos, población habitual de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) constituyen un grupo de pacientes caracterizados por una alta predisposición a la adquisición de infecciones^{6,7,11,14,17}. Esto se debe a las importantes alteraciones en las barreras defensivas derivadas de la agresión de la enfermedad grave y a las múltiples invasiones terapéuticas, así como a la ecología microbiológica y a las características físicas y de trabajo en nuestras UCI^{12,14,17}. Por tanto, la mayor incidencia, las consecuencias potencialmente más graves de la aparición de una sepsis y las dificultades añadidas en el tratamiento de las mismas (aparición de resistencias, efectos secundarios, respuesta modificada del huésped ante la agresión,...), 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.

E. LA PREDICCIÓN DE BACTERIEMIAS EN EL PACIENTE CRÍTICO

La optimización de un modelo predictivo de bacteriemias en enfermos críticos puede tener consecuencias a varios niveles:

- En primer lugar puede facilitar el manejo adecuado de un tipo de pacientes de difícil tratamiento, y más ante la presencia de un evento de gran morbi-mortalidad como la bacteriemia, facilitando así un adecuado uso de antibióticos y disminuyendo la utilización de otras medidas diagnósticas y terapéuticas.
- En segundo lugar, 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 nivel individual como poblacional.
- Por otra parte, 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.
- Además, 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 elevados¹³ que aquellas que no lo tienen.

- Por último, la detección de pacientes en elevado riesgo de aparición de bacteriemia puede ayudar al clínico y al investigador a conocer más a fondo la naturaleza y mecanismos fisiopatológicos puestos de manifiesto en el desarrollo de una sepsis.

F. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este trabajo reside en elaborar un modelo que prediga la probabilidad de aparición de una bacteriemia en un enfermo crítico ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Para ello utilizaremos un análisis que incluya:

1. Aquellos factores de riesgo relacionados con las condiciones previas o subyacentes en el enfermo antes de su ingreso.
2. Aquellos factores predisponentes que se encuentren presentes en el momento de su ingreso en la UCI.
3. Aquellos otros factores que se adquieran durante su estancia en la Unidad.

El modelo propuesto, una vez construido, debe ser capaz de permitir al clínico:

1. Conocer qué circunstancias de las anteriormente citadas se asocian de manera independiente a la adquisición de bacteriemias en UCI, lo que en determinados casos podría facilitar la actuación sobre aquellas que fueran modificables.

2. Valorar el riesgo particular de un paciente determinado de presentar una bacteriemia en el transcurso de su estancia.
3. Identificar diferentes grupos de riesgo de adquisición de bacteriemia:
 - a) Grupo de alto riesgo, sobre los que volcar los esfuerzos diagnósticos, terapéuticos y de investigación sobre la infección nosocomial.
 - b) Grupo de bajo riesgo, en los que la extracción indiscriminada de hemocultivos podría ser de muy baja rentabilidad.

II. BASE RACIONAL DEL ESTUDIO.

El marco teórico en el que se desenvuelve esta investigación reúne una serie de hipótesis conceptuales básicas que permiten la enunciación de los objetivos concretos y la elaboración metodológica de la misma.

La elaboración de modelos predictivos se basa en reglas matemáticas aplicadas a la estadística de poblaciones que permiten asociar una serie de características de la población a una circunstancia determinada que se presenta en el periodo de estudio¹. Esta circunstancia constituye el hecho fundamental de la investigación, y la asociación de esa serie de factores a su aparición o no representa el primer paso para permitir la predeterminación de esa característica en casos individuales de otra población en función de las variables asociadas.

Para realizar esto, hemos de contar con una población bien caracterizada, lo suficientemente amplia y definir las variables potencialmente predictoras de una manera clara¹. Posteriormente se debe realizar el seguimiento de los individuos y de las variables, preferiblemente sin conocer la circunstancia diferenciadora protagonista del estudio. Seguidamente hay que analizar cuáles son las variables que se manifiestan de forma diferente en cada grupo de individuos, utilizando los tests estadísticos apropiados. Después es necesario valorar cuáles de esas variables se asocian de manera independiente a la presencia del hecho del estudio, utilizando para ello las herramientas de la

estadística multivariante, y construyendo con ellas el modelo predictivo. Por último, debe hacerse una comprobación interna o externa del modelo matemático propuesto.

III. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

A. LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN LA UCI

1. Relevancia del problema

La aparición de infecciones constituye uno de las complicaciones más serias a las que se enfrenta el paciente grave que ingresa en una UCI¹⁴. En ocasiones, este problema se convierte en el más importante, pudiendo influir decisivamente en el pronóstico de estos enfermos⁵⁻⁷.

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 estudios^{7,9,10,13,20}, con un incremento considerable de estancia, costes, y mortalidad atribuibles. Esto es aún más importante cuando se trata de enfermos críticos, donde si bien el pronóstico parece verse fundamentalmente influido por la enfermedad subyacente^{6,7,14}, la presencia de complicaciones infecciosas tiene un efecto relevante sobre el curso clínico de estos pacientes.

Se estima que un 5% - 10% de los pacientes que ingresan en un hospital en EE.UU. adquieren una infección nosocomial, y que en la UCI, esta proporción se eleva hasta un 10% - 20 %¹⁷. En Europa, el estudio EPIIC¹⁹ muestra una prevalencia de un 45% de pacientes en UCI con infección nosocomial, y cerca de un 21% con infección adquirida en UCI. De ellas, un 12% correspondían 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 días²⁰. Por otra parte, el incremento asociado en los costes se ha calculado en 500 a 5000 dólares por infección²⁰. Todo ello depende en gran medida del tipo de infección y del lugar de adquisición.

2. Tendencias de crecimiento:

Se ha producido un aumento progresivo de la incidencia de sepsis de origen nosocomial en los últimos años^{34,35}. Este incremento es de mayor importancia en las UCI, y en ello intervienen varios factores¹⁴:

- El cambio en el tipo, calidad y cantidad de enfermedades subyacentes presentes en los enfermos críticos.
- El mayor número de pacientes inmunodeprimidos y uso de fármacos inmunosupresores.
- La edad progresivamente mayor con que ingresan estos enfermos.
- La intensa utilización de maniobras invasivas tanto diagnósticas como terapéuticas.
- La fuerte presión antibiótica ejercida sobre la ecología microbiana de las Unidades.
- 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 que ingresan.

B. LA BACTERIEMIA COMO INFECCIÓN NOSOCOMIAL

1. *Importancia de la bacteriemia nosocomial:*

Dentro de las infecciones nosocomiales, la bacteriemia constituye un evento infeccioso de primera magnitud, con unas características específicas, y ampliamente estudiada en su valor pronóstico. La repercusión clínica de la bacteriemia ha sido reflejada en numerosos estudios, destacándose un incremento de morbimortalidad en aquellas infecciones que cursan con bacteriemia^{22,27,29,31,36-42}. Sin embargo no existen tantos intentos por construir un modelo predictivo de bacteriemia.

2. *Problemas asociados al estudio de las bacteriemias:*

Al proponerse al utilizar las bacteriemias como objeto de estudio surgen varias dificultades:

En primer lugar, la detección de gérmenes en la sangre depende de muchos factores extrínsecos a la propia enfermedad, como son la decisión del clínico de la extracción de hemocultivos, la correcta extracción y procesado y algo de fortuna en la elección del momento de recogida. Este es un problema común a todos los trabajos que estudian hemocultivos, y que es inherente al

propio evento que se analiza, pero proporciona una fuente potencial de variabilidad en los resultados.

En segundo lugar, la presencia de hemocultivos positivos contaminantes 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 contaminados⁴³. 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 grampositivos, 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 las bacteriemias contaminantes⁴⁴.

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 CDC⁴⁵ 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^{32,39}. Existen autores que requieren la documentación microbiológica de la bacteriemia para considerarla secundaria, mientras que a otros les basta con el diagnóstico clínico. Bajo nuestra consideración, 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. Por tanto, si bien en el análisis descriptivo sí especificamos esta subdivisión, no hemos incluido esta variable como un conjunto diferente sobre el que elaborar el modelo predictivo, puesto que existen múltiples factores no controlables que pueden influir en su aparición, y el pronóstico no varía claramente entre unas y otras.

Por otra parte, la ausencia de bacteriemia en pacientes con criterios clínicos de sepsis^{41,46-48}, o incluso los hemocultivos negativos en presencia de endotoxina en sangre⁴⁹⁻⁵¹ pueden ser indicios de que las bacteriemias detectadas son sólo una pequeña parte de los episodios que realmente tienen lugar.

Además, el cuadro clínico grave asociado generalmente a la aparición de una bacteriemia obliga al tratamiento precoz aún en desconocimiento de los gérmenes responsables, dado que éstos resultados no se obtienen hasta como mínimo 24 o 36 horas después. En este último punto es donde la posibilidad de predicción de una bacteriemia, incluyendo una orientación sobre el grupo etiológico, pueden ser fundamentales para el establecimiento de una pauta terapéutica adecuada. Teniendo en cuenta que el tratamiento empírico inadecuado ha sido relacionado por varios autores con un peor pronóstico vital^{22,29,52-54}, el interés de esta predicción se ve notablemente acrecentado.

C. PREDICCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES

Al revisar los diversos estudios que tratan de predecir la existencia o aparición de infecciones en enfermos hospitalizados encontramos diferentes hallazgos:

Mellors⁵⁵ realiza un estudio prospectivo sobre pacientes con fiebre de origen desconocido, elaborando un modelo predictivo de existencia de infección bacteriana oculta, que incluye como factores:

- Edad mayor de 50 años
- Velocidad de sedimentación >30 mm en la 1ª hora
- Diabetes mellitus
- Más de 15.000 leucocitos/ μ L y más de 1.500 cayados/ μ L.

También lo aplica para la detección de bacteriemia, encontrando en ambos casos un incremento progresivo de la incidencia en función del número de factores presentes desde un 5% a un 55 % en infecciones generales y de un 0% a un 39% en bacteriemias.

En una validación prospectiva externa de este índice realizada por Leibovici⁵⁶, se halla igualmente un incremento progresivo de la incidencia de infección bacteriana de un 0% a un 53% y de bacteriemia de un 0% a un 35%, así como un incremento de la mortalidad en cada uno de los grupos, de un 0% a un 29%. Concluye que el uso del índice podría haber variado el tratamiento de un 11% de los pacientes.

En un trabajo de Britt²¹, se analiza de manera prospectiva la influencia de la enfermedad subyacente atendiendo a los criterios de McCabe-Jackson⁵⁷ sobre

la adquisición de infecciones nosocomiales. Encuentran que según los grupos, la incidencia de infecciones nosocomiales varía de un 23,6% en las de curso fatal, 9,6% en las de curso rápidamente fatal y 2,1% en las de curso no fatal.

Broderick⁵⁸, en un estudio prospectivo de seguimiento de infecciones en pacientes ingresados, elabora un modelo predictivo de aparición de infección nosocomial que incluye:

- Edad
- Días de estancia
- Días con antibióticos
- Días con cultivo de orina
- Días con cultivo de herida quirúrgica.

Establece dos puntos de corte, en 0.50 (sensibilidad 19% y especificidad 98%), y 0.05 (sensibilidad 91% y especificidad 56%). Esta baja sensibilidad en los puntos de corte 0.50 es característico de este tipo de modelos.

D. PREDICCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN ENFERMOS DE UCI

En enfermos ingresados en UCI, Craven⁵ realiza un estudio prospectivo de seguimiento de infección nosocomial analizando las diferencias entre las UCI médicas y quirúrgicas, elaborando dos modelos predictivos de aparición de infección. Uno incluyendo maniobras invasivas:

- Días con sonda urinaria (>10 vs. 3 -10)
- Días en UCI (3 -10 vs <3)

- Días con catéter arterial (3 -10 vs <3)
- Catéter de presión intracraneal

El otro modelo es construido sin considerar las maniobras invasivas, e incluye:

- Días en UCI (3 -10 vs <3)
- Shock al ingreso
- Ingreso en UCI quirúrgica
- Esteroides o quimioterapia
- Creatinina > 1,5 mg/dL.

La correlación entre la probabilidad predicha y la encontrada fue de 0.72 para el primer modelo y de 0.68 para el segundo.

En un estudio multicéntrico sobre enfermos de UCI de Brun-Bruisson⁴¹, se identificaron como factores de riesgo de aparición de sepsis

- Edad
- Sexo masculino
- Ingreso en un hospital de más de 400 camas
- Ingreso médico o quirúrgico no reglado
- La cirrosis hepática
- La inmunodepresión
- La enfermedad subyacente rápida o últimamente fatal.

Al considerar las sepsis documentadas, los factores incluidos fueron los mismos salvo el sexo masculino.

La clasificación clásica de McCabe-Jackson⁵⁷ divide las patologías de ingreso en no fatal, rápidamente fatal y últimamente fatal. Esta es una clasificación arbitraria basada en un estudio sobre bacteriemias del año 1962, que encuadra las diferentes patologías de ingreso en tres grupos según el pronóstico esperado. En el trabajo original, en el grupo de pronóstico rápidamente fatal sólo se incluyen neoplasias hematológicas graves, mientras que en los otros dos grupos, la diferencia se establece en base a un pronóstico presupuesto mayor o menor de 4 años. Se han realizado adaptaciones de esta clasificación^{22,59,31}, en las que se dividen en patología de pronóstico inferior a 1 mes, patología de pronóstico entre 1 mes y 5 años, y de pronóstico superior a 5 años. Si bien ha sido muy utilizada^{22,31,41,44,59-62}, consideramos que su valor en pacientes de UCI es limitado, dado que uno de los criterios clásicos de ingreso de un paciente crítico es el pronóstico de la enfermedad subyacente, lo que podría imponer un sesgo en la estimación. Si a esto se suma la arbitrariedad y falta de estandarización de esta clasificación, creemos preferible no utilizarla como variable de estudio.

E. PREDICCIÓN DE BACTERIEMIAS

En lo referente a la predicción de aparición de bacteriemias, encontramos en la literatura médica varias aproximaciones aunque con diferentes enfoques:

Bates⁵⁹ elabora un modelo predictivo de bacteriemia en pacientes hospitalizados, encontrando como variables predictoras:

- Temperatura mayor de 38,3° C
- Enfermedad rápida o últimamente fatal
- Presencia de escalofríos
- Adicción a drogas vía parenteral
- Abdomen agudo
- Patología concomitante grave (coma o muerte cerebral, perforación intestinal, politraumatismo, grandes quemados, paro cardiorrespiratorio en las 24 horas previas, trasplante cardíaco o de médula ósea, pancreatitis grave, distrés respiratorio del adulto [SDRA] y fallo hepático agudo o crónico).

Realiza una validación prospectiva, encontrando que el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) en la cohorte de derivación fue de 0,69 y de 0,72 en la de validación.

Posteriormente Mylotte⁴⁴, en una validación externa del mismo modelo, encuentra una peor capacidad predictiva medida a través de curvas ROC ($0.64 \pm 0,04$ vs. 0.72 ± 0.03) al aplicarlo a su población de pacientes. En gran parte, este hecho se debe a la diferente población de enfermos sobre la que se aplica, y en segundo lugar, a la distinta consideración que tienen las bacteriemias, dado que en este último estudio el porcentaje de bacteriemias consideradas contaminantes es mucho mayor.

Leibovici⁶³ construye un modelo predictivo de bacteriemia en pacientes con fiebre, en el que las variables predictoras son:

- Albúmina

- Mala situación previa
- Presencia de escalofríos
- Sospecha de infección urinaria
- Fallo renal (creatinina > 2 mg/dL).

La discriminación global medida por el área bajo la curva ROC se estima en 0.74 ± 0.05 , y establece tres grupos de pacientes: bajo riesgo ($p < 0.20$) con 5% de bacteriemias, medio riesgo ($0.20 < p < 0.80$), con 40% de bacteriemia, y alto riesgo ($p > 0.80$), con 83% de bacteriemias. Sin embargo, es destacable la presencia de variables que dejan un margen a la subjetividad del clínico (sospecha de infección urinaria, escalofríos, situación basal).

Yehezkeili⁶⁴ describe una validación prospectiva del modelo de Bates⁵⁹ y del de Leibovici⁶³, en dos hospitales diferentes, encontrando que el modelo del primero tiene un poder discriminativo medido por el área bajo la curva ROC de $0,56 \pm 0,04$ y $0,59 \pm 0,05$ en los dos hospitales y el segundo modelo $0,67 \pm 0,04$ y $0,63 \pm 0,04$, respectivamente. Concluye que ambos modelos son capaces de definir grupos de pacientes con una prevalencia de bacteriemias cercana al 30% y que algunos de los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo, que no reciben tratamiento, podrían haberse beneficiado de una alerta previa del médico. Sin embargo, los resultados del área bajo la curva ROC muestran que sólo un pequeño porcentaje superior al azar (área = 0.5) es explicado por los modelos construidos.

Mozes⁶² desarrolla un modelo predictivo de bacteriemia sobre enfermos generales donde los factores implicados son:

- Temperatura mayor de 39° C
- Tratamiento inmunosupresor
- Ingreso en UCI
- Niveles de fosfatasa alcalina.

Tras realizar una validación prospectiva, encuentra inconsistente este modelo al no conseguir separar el grupo de alto riesgo del de moderado riesgo. Aduce como causas los diferentes criterios de inclusión, las distintas definiciones de los predictores, los diversos grupos de enfermos incluidos en cada estudio, las diferencias en las indicaciones de extracción de hemocultivos, y la variación en la medida e interpretación de los datos. El único grupo donde considera que la predicción es rentable es en el de bajo riesgo, al disminuir la extracción de muestras para hemocultivos.

Un reciente estudio de Pittet⁶⁵ recoge como predictores independientes de aparición de bacteriemia nosocomial

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico principal
- Ingreso en una UCI.

La sensibilidad y especificidad del modelo es de un 72%, con un valor predictivo negativo mayor del 99%. Al aplicarlo a los pacientes al ingreso, permite detectar un 70% de las bacteriemias con un seguimiento de un 28% de los pacientes.

En un trabajo prospectivo de Trilla⁶⁰ con casos-contróles no cruzados sobre factores de riesgo de bacteriemia nosocomial en pacientes hospitalizados se determinan unos factores independientemente asociados:

- Edad < 65 años
- Ingreso previo (< 6 meses)
- Cirugía de alto riesgo (abdominal, cardíaca o torácica)
- Enfermedad subyacente rápida o últimamente fatal
- Sonda urinaria >3 días
- Catéter intravenoso
- Ingreso en UCI

Cabe comentar que es un estudio de casos controles sin apareamiento y que la presencia de cirugía de riesgo, sonda urinaria y catéter están fuertemente relacionadas con el ingreso en UCI.

Otro trabajo prospectivo de Jamulitrat²², con un diseño de casos y controles anidados para la determinación de factores asociados a la aparición de bacteriemias nosocomiales en enfermos generales demuestra que se asocian de manera independiente a su adquisición:

- El número de enfermedades concomitantes
- La edad avanzada
- El número de infecciones previas
- La neutropenia
- La duración de tratamiento inmunosupresor

➤ La duración de catéter venoso

Sin embargo, ni los días de sondaje urinario, ni de nutrición parenteral, ni de intubación orotraqueal, ni la presencia de ventilación mecánica resultan significativamente relacionadas.

En un trabajo retrospectivo de Peduzzi⁴⁶ sobre los enfermos incluidos en el Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group, se elabora un modelo predictivo de bacteriemia y de bacteriemia por gramnegativos que incluye como variables finales la temperatura, la hipotensión y la trombopenia. Realiza una validación interna del modelo y concluye que si la selección de pacientes en el trabajo original se hubiera visto auxiliada por los datos de dicho modelo, podrían haberse incluido más enfermos en el estudio. Sin embargo, no pueden considerarse como predictores suficientemente eficaces.

Los trabajos antes mencionados de Mellors⁵⁵ y su validación externa por Leibovici⁵⁶ son otros intentos de realizar modelos predictivos que incluyan bacteriemias, obteniendo resultados alentadores aunque insuficientes.

Gransden⁶⁶ realiza un estudio retrospectivo sobre bacteriemias en enfermos hospitalizados, en busca de predictores de la aparición de bacteriemia. Los factores de riesgo más frecuentes son: corticoterapia, inmunosupresión, neoplasia, insuficiencia renal crónica terminal y diabetes. Sin embargo, no lleva a cabo ningún análisis multivariante que elimine factores de confusión sobre las variables encontradas. Maki³⁸, en una revisión sobre bacteriemias nosocomiales, cita la edad avanzada, la presencia de enfermedad fatal y la inmunodepresión (leucémicos y transplantados) como factores de riesgo.

Jones⁴⁸ utiliza las definiciones del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica⁶⁷ para predecir la aparición de bacteriemia en una cohorte de pacientes generales, encontrando un bajo valor predictivo positivo (7%), aunque un valor predictivo negativo elevado, por lo que concluye que se puede predecir cuándo no tomar hemocultivos.

La presencia de endotoxemia también se ha utilizado como predictor de la aparición de bacteriemia por gramnegativos. En el estudio de Guidet⁴⁹, la sensibilidad y especificidad de la endotoxina para detectar bacteriemia fue de un 79% y un 61% respectivamente, y en el de Van Deventer⁵¹, la sensibilidad de la endotoxemia para la predicción fue de un 79% y la especificidad de un 96%, con un valor predictivo positivo del 48% y valor predictivo negativo del 99%. Sin embargo, la utilidad clínica es relativa, dado que la detección de endotoxemia no está generalmente a disposición inmediata del clínico, y su valor en bacteriemias por grampositivos es incierto.

Moscovitz⁶⁸, en un estudio prospectivo sobre 100 pacientes de los cuales sólo 18 fueron bacteriémicos, emplea la determinación de citocinas como predictoras de la aparición de bacteriemias. Al estudiar los niveles de IL6 y TNF, la edad, el APACHE II y la gravedad de la enfermedad de base, encuentra que sólo la IL6 predice la presencia de bacteriemia.

En la Tabla 1 se resumen las aportaciones de diferentes autores sobre la predicción de bacteriemias en el ámbito hospitalario partiendo de factores de riesgo presentes en el momento de extracción de los hemocultivos.

FACTOR DE RIESGO	ASOCIACIÓN	AUTORES DE ESTUDIOS SOBRE BACTERIEMIAS HOSPITALARIAS
Temperatura	Sí	Peduzzi ⁴⁶ , Bates ⁵⁹ Mozes ⁶²
	No	Leibovici ⁶³ Yehezkelli ⁶⁴
Hipotensión, shock	Sí	Peduzzi ⁴⁶
	No	Bates ⁵⁹ Mozes ⁶²
Trombopenia	Sí	Peduzzi ⁴⁶
	No	Mozes ⁶²
Escalofríos	Sí	Bates ⁵⁹ Leibovici ⁶³ Yehezkelli ⁶⁴
	No	Mozes ⁶²
Abdomen agudo	Sí	Bates ⁵⁹
	No	Yehezkelli ⁶⁴
Antibióterapia	Sí	
	No	Bates ⁵⁹
Leucocitosis	Sí	Mozes ⁶² Yehezkelli ⁶⁴
	No	Bates ⁵⁹ Peduzzi ⁴⁶ Mellors ⁵⁵ Leibovici ⁶³
Cayados > 10%	Sí	
	No	Bates ⁵⁹ Peduzzi ⁴⁶ Leibovici ⁶³ Mellors ⁵⁵
Velocidad de sedimentación	Sí	
	No	Bates ⁵⁹ Mellors ⁵⁵
Fosfatasa alcalina	Sí	Mozes ⁶²
	No	
Frecuencia respiratoria	Sí	
	No	Peduzzi ⁴⁶
Hemoglobina	Sí	
	No	Leibovici ⁶³
GOT	Sí	
	No	Leibovici ⁶³
LDH	Sí	
	No	Leibovici ⁶³
Fósforo	Sí	
	No	Leibovici ⁶³
Colesterol	Sí	
	No	Leibovici ⁶³

Tabla 1. Factores de riesgo de bacteriemia hospitalaria presentes en el momento del episodio analizados en diferentes estudios.

F. MODELOS PREDICTIVOS DE BACTERIEMIAS EN UCI

Schwenzer⁴⁰ realiza un estudio retrospectivo sobre enfermos críticos ingresados en una UCI quirúrgica, con diseño de casos y controles 1:2, no encuentra variables clínicas medidas al tomar los hemocultivos que sean capaces de predecir la presencia de una bacteriemia. Sin embargo, ni el diseño del estudio ni el número de casos (n = 24) son probablemente los más adecuados para este objetivo.

Domínguez de Villota⁶⁹, 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 Pittet⁶¹ 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.

Sin embargo, el objetivo principal del estudio no es la predicción de bacteriemia, y no expresa la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de estos factores de riesgo independientes.

En el estudio previamente aludido de Brun-Bruissson⁴¹ se realiza un análisis multivariante de factores que predisponen a la presentación de una sepsis grave en enfermos críticos. Sin embargo, la elaboración de un modelo predictivo no es el objetivo principal del trabajo, no se detalla su poder discriminativo, ni se diferencia entre sepsis bacteriémicas y no bacteriémicas.

En un reciente trabajo de Irala-Estévez⁷⁰, 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, 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. Por otra parte, el estudio no se realiza para elaborar un modelo predictivo, sino para realizar una descripción ajustada de los factores de riesgo que pueden aumentar la densidad de incidencia de bacteriemias.

A la vista de la bibliografía consultada, podemos concluir que no existen en la actualidad publicados trabajos sobre modelos predictivos de aparición de bacteriemia nosocomial en pacientes críticos de Unidades de Cuidados Intensivos suficientemente detallados ni validados.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

A. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO:

1. *Tipo de estudio:* Se trata de un estudio analítico observacional, con un diseño prospectivo de cohortes.

2. *Objetivos:*

a) Evaluar la tasa de incidencia de bacteriemias nosocomiales adquiridas en UCI en una población de enfermos críticos, identificando aquellos factores clínicos y epidemiológicos asociados a su aparición.

b) Construir un modelo predictivo de aparición de bacteriemia nosocomial adquirida en UCI en enfermos críticos en función de las variables analizadas.

B. POBLACIÓN A ESTUDIAR:

Población diana: Pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, susceptibles de adquirir bacteriemias nosocomiales.

Población de estudio: Queda definida por los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

1. *Criterios de inclusión:*

Todos aquellos pacientes graves que requieran por su proceso una monitorización o tratamiento intensivo en una UCI.

2. Criterios de exclusión:

- a) Aquellos pacientes graves en los que por su condición primaria irreversible a corto plazo, se rechaza su ingreso en UCI.
- b) Aquellos pacientes graves informados y competentes que deniegan su ingreso en UCI.
- c) Pacientes críticos con edad menor de 14 años.
- d) Pacientes críticos con traumatismo agudo que requieran su ingreso en UCI, salvo traumas abdominales por herida penetrante intervenidos.
- e) Pacientes neurotraumatológicos.
- f) Pacientes con accidente vascular cerebral hemorrágico agudo que requieran su ingreso en UCI por este motivo.
- g) Pacientes quemados que requieran ingreso en UCI.

C. MUESTRA Y TÉCNICA DE MUESTREO:

1. *Tamaño de la muestra*: El cálculo del tamaño muestral en la estadística multivariante no está completamente consensuado. De acuerdo con Freeman⁷¹, el número de sujetos debe ser al menos igual a 10 veces el número de variables a considerar más uno. En nuestro caso, el número de variables es de 48, por lo que la estimación inicial del tamaño de la muestra es de unos 500 individuos. Sin embargo, dada la relativamente baja incidencia de bacteriemias en enfermos críticos determinada en trabajos previos que ronda los 5 - 10 enfermos bacteriémicos por cada

100 ingresos¹⁷, consideramos que un número de 50 bacteriemias era bajo para nuestros propósitos, por lo que multiplicamos por cinco ese presupuesto, hasta llegar a un número aproximado de 2500 pacientes. Este número podría conseguirse en el plazo de 2 años, a razón de unos 1200 - 1400 enfermos críticos anuales.

2. *Características de la muestra y marco de estudio:* La muestra de esa población fue tomada de aquellos pacientes que ingresaron en la UCI del Hospital General Virgen del Rocío de Sevilla en un período de 2 años. La UCI del Hospital General Virgen del Rocío de Sevilla es una Unidad médico-quirúrgica de 40 camas distribuida en seis salas: Unidad de enfermos Sépticos (8 camas), Unidad de Cirugía Abdominal, Urológica y Endocrinológica (8 camas), Unidad de Medicina (7 camas), Unidad Coronaria (7 camas), Unidad de Transplantes (4 camas de aislamiento) y Unidad de Cirugía Cardíaca, Vascul ar y Torácica (6 camas). Anualmente ingresan unos 1200-1400 enfermos críticos, con una estancia media de 8 días y una mediana de 6 días.
3. *Representatividad de la muestra:* La gran variedad de enfermos que pueden encontrarse en una situación crítica y que por tanto pueden requerir ingreso en una UCI supone una dificultad de partida para la elaboración de modelos predictivos, dado que para encontrar una muestra idealmente representativa de la población de estudio se requiere que incluya a todos los tipos de pacientes potencialmente susceptibles de ingreso en este clase de Unidades. De esta manera,

trabajos previos han utilizado estudios multicéntricos con el fin de aumentar el tamaño muestral y abarcar el mayor número posible de patologías^{41,72,73}. Sin embargo, la dispersión en los hábitos clínicos, la diferente consideración en la definición de enfermos críticos y el menor control sobre la recogida de los datos implica algunos problemas para el análisis de los datos en este tipo de diseños. Además, la consideración de un grupo heterogéneo de Unidades como un todo dificulta que los modelos resultantes sean aplicables a cada una en particular. Otro problema asociado es el de las frecuentes variaciones en la ecología microbiológica entre diferentes UCI, así como en una misma a lo largo del tiempo. Por ello, en nuestro trabajo hemos optado por plantear un estudio en una UCI de un Hospital de Tercer Nivel, en el que la gran variedad y el elevado número de enfermos médico-quirúrgicos que ingresan asegura una amplia representatividad de la muestra, si bien hemos de contar de partida con la limitación de no incluir enfermos traumatológicos ni neuroquirúrgicos. El realizar el estudio en una sola UCI implica una menor dispersión en los hábitos clínicos, una homogeneidad en la definición de enfermos críticos y un mayor control sobre la recogida de los datos. La duración del estudio (2 años), asegura una suficiente variabilidad ecológica. La aplicabilidad del modelo resultante a otras unidades se intenta conseguir a través de una estricta interpretación de los datos clínicos y microbiológicos, con definiciones claras y concretas de las variables de estudio.

D. VARIABLES A MEDIR:

1. *Relacionados con la definición de bacteriemia:*

- Episodio de bacteriemia nosocomial adquirida en UCI: Se define como el periodo de 48 horas que transcurre desde el aislamiento de uno o más gérmenes en la sangre de un mismo paciente y que tiene lugar cuando el paciente lleva al menos 48 horas ingresado en la UCI.

La inclusión como bacteriemias adquiridas en UCI de aquellas que acaecen cuando el paciente lleva cierto tiempo ingresado, es una definición que actualmente se ha revisado por algunos autores⁷⁴, excluyéndose además aquellas que estuvieran producidas por una infección claramente presente en el momento del ingreso, aunque aparezcan después de ese margen de tiempo. No obstante, esta última definición deja un margen de arbitrariedad de difícil homogeneización, por lo que hemos optado por mantener los criterios de inclusión basados en el tiempo transcurrido.

- Los hemocultivos se extrajeron cuando, a criterio del clínico responsable, existía una sospecha de bacteriemia. Los *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Corynebacterium* fueron considerados patógenos cuando se aislaron en más de un frasco de hemocultivo en el mismo episodio de bacteriemia y se vieron acompañados de signos clínicos de infección⁶⁹. A efectos del análisis sólo se consideró el primer episodio de bacteriemia producido en el mismo paciente. En caso de reingreso en la UCI de un paciente que fuera bacteriémico durante el periodo de

estudio, sólo se consideró un nuevo episodio de bacteriemia cuando hubieran transcurrido al menos 7 días desde la anterior estancia en la Unidad.

- Bacteriemia primaria: Según los criterios del CDC⁴⁵: Patógeno reconocido aislado en hemocultivo y que no está en relación con otra localización (a excepción de dispositivo intravascular), o uno de los siguientes: fiebre >38°C, escalofríos, o hipotensión y uno de los siguientes: Contaminante común de la piel aislado en dos hemocultivos tomados en diferentes ocasiones y que no esté relacionado con la infección en otra localización; contaminante común de la piel aislado en hemocultivo de paciente con dispositivo intravascular y sometido a tratamiento antimicrobiano apropiado; antigenemia positiva y que el organismo no esté relacionado con la infección en otra localización.
- Bacteriemia secundaria: Toda aquella que no es primaria según los criterios del CDC⁴⁵. El foco de origen se define según los citados criterios.
- Fecha de la bacteriemia: Fecha en que se produce la primera extracción de sangre en la que se cultiva el germen o gérmenes responsables de la bacteriemia.
- Germen o gérmenes aislados: Siguiendo la metodología habitual en el laboratorio de Microbiología. Todos los hemocultivos fueron procesados con el sistema Bactec NR-860 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD). La identificación de los gérmenes fue realizada mediante el sistema

MicroScan (Baxter HealthCare, West Sacramento, CA) y el sistema API NE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

- Origen: Se establece cuando se pueda diagnosticar en el plazo de 48 horas del episodio de la bacteriemia una infección como foco de la bacteriemia secundaria, con el mismo germen y sensibilidad o bien a través del diagnóstico clínico según los estándares del CDC⁴⁵.

2. Datos generales de cada paciente:

- Nombre: Nombre y apellidos. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos, quedando prohibida la difusión parcial o total de los datos personales o del historial médico de todos los pacientes estudiados. Cada ingreso se considera un caso, independientemente de si el mismo paciente ingresa más de una vez durante el periodo de estudio, salvo que el reingreso se produzca antes de los 7 días posteriores a su alta.
- Sexo: Hombre o mujer.
- Edad: En años al ingreso del paciente.
- Fecha de ingreso: fecha de ingreso en la UCI. Se considerarán sólo las incluidas en el periodo de estudio.
- Fecha de alta: Fecha de alta de la UCI, cuandoquiera se produzca.
- Estancia en UCI: Periodo de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta de UCI.
- Motivo del alta: Definida como alta a planta de hospitalización o fallecimiento en la unidad.

3. *Enfermedades o condiciones clínicas subyacentes:*

- EPOC: Si el paciente presentaba criterios clínicos o espirométricos de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Diabetes: Diagnóstico previo de diabetes insulín-dependiente o no insulín-dependiente.
- Insuficiencia renal crónica: Presencia de insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis.
- Etilismo: Hábito enólico previo con consumo de > 80 g de etanol/día.
- Neoplasia: Diagnóstico previo de neoplasia maligna, siempre que no fuera hematológica.
- Enfermedad neurológica: Enfermedad neurológica grave de ingreso o previa, incluyendo infecciones del sistema nervioso central, procesos desmielinizantes agudos o crónicos, enfermedades degenerativas, miopatías y polineuropatías.
- Leucosis: Diagnóstico previo de proceso hematológico proliferativo.
- Cirrosis hepática: Definida con criterios histológicos o al menos clínico-hematológicos.
- Otras inmunodepresiones: Tratamiento esteroideo mantenido o quimioterapia durante el mes previo a su ingreso, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y otras inmunodeficiencias.
- Insuficiencia cardíaca: Definida en estadio III-IV de la clasificación de la NYHA.

- Puntuación de enfermedad subyacente: Variable creada a partir de las 10 anteriores, sumando un punto por la presencia de cada una.

4. *Circunstancias clínicas al ingreso del paciente:*

- Ingreso urgente: Si el ingreso en la UCI del paciente se ha producido de forma programada o urgente.
- Insuficiencia hepática: Definida por elevación de bilirrubina > 10 mg/dL, alteraciones de coagulación por alargamiento del tiempo de protrombina o signos de encefalopatía hepática.
- Shock: Tensión arterial media menor o igual a 60 mm Hg.
- Resucitación: Si el paciente había requerido maniobras de Reanimación Cardiopulmonar Avanzadas (RCPa) en las 24 horas previas o a su ingreso en UCI.
- Insuficiencia respiratoria: $PaO_2 < 60$ torr con $FiO_2 < 0.50$, o $D (A-a)O_2 > 300$ si $FiO_2 > 0.50$, o requerimiento de ventilación mecánica no postanestésica.
- Insuficiencia renal aguda: Creatinina > 2 mg/dL a su ingreso sin que hubiera constancia previa de la insuficiencia renal. En caso de un empeoramiento de una insuficiencia renal crónica, se contabilizaría siempre y cuando los valores de Creatinina superaran en más de 2 mg/dL a los previos, y nunca si se encontraba en programa de hemodiálisis.
- Intervención quirúrgica: Como motivo de ingreso en la UCI o bien en el mes previo al ingreso.

- Infección: Diagnóstico de una infección previo a su ingreso en UCI siguiendo los criterios del CDC⁴⁵.
- Antibioterapia: Aquellos pacientes que hubieran estado sometidos a cualquier tipo de tratamiento antimicrobiano durante la semana previa al ingreso en la UCI, exceptuando aquellos que estuvieran recibiendo antibioterapia profiláctica perioperatoria protocolizada vigente en el Hospital.
- Puntuación en el APACHE II⁷⁵: La recogida a partir de las peores puntuaciones de las primeras 24 horas.

5. Factores de riesgo adquiridos en UCI:

- Días de exposición: Número de días que el paciente pasa en la UCI hasta la adquisición de la bacteriemia. En caso de no presentar ningún episodio de bacteriemia, se entiende que equivale a los días de estancia en la UCI.
- Sonda uretral: Presencia o no de catéter vía uretral durante su estancia en la UCI.
- Días de sonda uretral: Número de días que el paciente pasa en la UCI con sondaje uretral.
- Proporción de días con sonda urinaria: Número de días que el paciente pasa en la UCI con sondaje uretral dividido por número de Días de exposición
- Drenaje torácico: Presencia o no de drenaje torácico durante su estancia en la UCI.

- Días de drenaje torácico: Número de días que el paciente pasa en la UCI con drenaje torácico.
- Proporción de días con drenaje torácico: Número de días que el paciente pasa en la UCI con drenaje torácico dividido por número de Días de exposición.
- Drenaje abdominal: Presencia o no de drenaje abdominal durante su estancia en la UCI.
- Días de drenaje abdominal: Número de días que el paciente pasa en la UCI con drenaje abdominal.
- Proporción de días con drenaje abdominal: Número de días que el paciente pasa en la UCI con drenaje abdominal dividido por número de Días de exposición.
- Respirador: Presencia o no de respirador durante su estancia en la UCI.
- Días de respirador: Número de días que el paciente pasa en la UCI con respirador.
- Proporción de días con respirador: Número de días que el paciente pasa en la UCI con respirador dividido por número de Días de exposición.
- Sonda nasogástrica: Presencia o no de sonda nasogástrica durante su estancia en la UCI.
- Días de sonda nasogástrica: Número de días que el paciente pasa en la UCI con sonda nasogástrica.

- Proporción de días con sonda nasogástrica: Número de días que el paciente pasa en la UCI con sonda nasogástrica dividido por número de Días de exposición.
- Catéter venoso central: Presencia o no de catéter venoso central durante su estancia en la UCI.
- Días de catéter venoso central: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter venoso central.
- Proporción de días con catéter venoso central: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter venoso central dividido por número de Días de exposición.
- Catéter venoso periférico: Presencia o no de catéter venoso periférico durante su estancia en la UCI.
- Días de catéter venoso periférico: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter venoso periférico.
- Proporción de días con catéter venoso periférico: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter venoso periférico dividido por número de Días de exposición.
- Catéter arterial: Presencia o no de catéter arterial durante su estancia en la UCI.
- Días de catéter arterial: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter arterial.

- Proporción de días con catéter arterial: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter arterial dividido por número de Días de exposición.
- Catéter de Swan-Ganz: Presencia o no de catéter de Swan-Ganz durante su estancia en la UCI.
- Días de catéter de Swan-Ganz: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter de Swan-Ganz.
- Proporción de días con catéter de Swan-Ganz: Número de días que el paciente pasa en la UCI con catéter de Swan-Ganz dividido por número de Días de exposición.

6. *Circunstancias clínicas desarrolladas en UCI*

- Paro cardiorrespiratorio (PCR): Parada cardíaca o respiratoria durante su estancia en la UCI, que requieran maniobras de RCPa.
- Insuficiencia respiratoria: $PaO_2 < 60$ torr con $FiO_2 < 0.50$, o $D (A-a)O_2 > 300$ si $FiO_2 > 0.50$, o requerimiento de ventilación mecánica no postanestésica.
- Edema pulmonar: Desarrollo de insuficiencia cardíaca grado IV de la clasificación de la NYHA.
- Shock: Tensiones arteriales medias menores de 60 mm Hg mantenidas durante al menos dos horas continuadas a pesar de una adecuada reposición de volumen.
- Fracaso multiorgánico: Desarrollo de disfunción de dos o más órganos según los criterios de la Conferencia de Consenso⁷⁶.

- Sepsis previa: Cuadro clínico de sepsis⁷⁶ previo a la bacteriemia, excluyendo las 48 horas previas a su aparición, por considerarlas relacionadas con el episodio.
 - Shock séptico previo: Cuadro clínico de shock séptico⁷⁶ previo a la bacteriemia, excluyendo las 48 horas previas a su aparición, por considerarlas relacionadas con el episodio.
7. *Cuadro clínico* acompañante de la bacteriemia según los criterios de la Conferencia de Consenso⁷⁶.
8. *Mortalidad*: Definida exclusivamente como muerte durante su estancia en la UCI.

E. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS:

1. *Recogida de datos*:

La toma de datos se realizó a través de los registros en la Historia Clínica que se abre a cada paciente a su ingreso en la UCI, y ésta fue realizada diariamente por dos enfermeras del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío, previamente entrenadas para ello. La información obtenida se recogió en formularios específicos diseñados para el proyecto, en el que se anotaron todas las variables antes expuestas.

Los datos de todos aquellos pacientes con hemocultivos positivos fueron revisados por el investigador, con el fin de determinar la presencia de bacteriemia significativa y el origen atribuible.

Además fueron también revisados por el investigador los datos de aquellos pacientes en los que se diagnosticó una infección al ingreso y con presencia de sepsis o shock séptico desarrollado durante el ingreso.

Toda la información se trasladó mediante un ordenador personal a una base de datos diseñada específicamente en el programa DBASE IV.

Una vez organizada la información, se procedió a diversas depuraciones de los datos introducidos con el fin de controlar la calidad de los mismos. Posteriormente se elaboraron las variables secundarias calculadas a partir de las recogidas, como la estancia, los días de exposición, la puntuación de la enfermedad subyacente, y las proporciones de días con dispositivos invasivos.

2. Tratamiento estadístico de los datos:

Se realizó un análisis estadístico en varias fases:

a) Análisis univariante de las diferencias existentes entre los pacientes con y sin bacteriemia en cuanto a las variables estudiadas como factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia nosocomial en UCI. Para ello se utilizaron la t-Student sobre muestras independientes o la U de Mann-Whitney según se tratara de muestras normales o no, en las variables cuantitativas. En las variables cualitativas, se realizó un estudio de asociación mediante el test de la chi-cuadrado, calculando el

riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%. Se realizaron asimismo análisis estratificados de aquellas variables más complejas en las que se pudiera apreciar la posible existencia de factores de confusión o modificadores del efecto.

- b) Análisis de regresión logística múltiple paso a paso con el fin de determinar qué variables son predictores independientes de la adquisición de bacteriemia nosocomial en UCI. Entraron en el análisis aquellas variables que en el análisis univariante habían mostrado una asociación con la aparición de bacteriemia establecida con una significación de $p < 0,10$ y aquellas otras que, si bien no presentaban una asociación estadística significativa, fueron consideradas de interés clínico. Con estas variables se elaboró un modelo logístico predictivo, valorando su sensibilidad, especificidad valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo y exactitud global en la predicción.
- c) Posteriormente se realizó un análisis del modelo predictivo construido mediante una curva ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad del modelo en los diferentes puntos de corte, hallando el área bajo la curva y su intervalo de confianza del 95% según el método descrito por Hanley⁷⁷.

d) Finalmente, se llevó a cabo una estratificación de los pacientes en grupos de riesgo de adquisición de bacteriemia en función de los valores obtenidos por el modelo.

Para todos los estudios estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 6.1 (SPSS Inc. 1994).

V. RESULTADOS

A. DATOS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA

1. Pacientes críticos estudiados

Durante el periodo de estudio ingresaron en la UCI del Hospital General Virgen del Rocío 2.709 pacientes, 1.814 varones y 895 hembras (relación 2:1). La edad media observada fue de 56,5 años (Desviación estándar [DE]15,3 años) con una mediana de 60 años y un rango entre 14 y 92 años. La puntuación media en el APACHE II durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI fue 12,4 (DE 5,9), con un rango de 0 a 38. La estancia media fue de 8,3 días (DE 10,3 días), con una mediana de 5 días y un rango entre 0 y 167 días. La mortalidad cruda observada circunscrita a la estancia en UCI fue de un 18% (17,5% para hombres y 19% para mujeres).

2. Patologías de ingreso

El tipo de patología más frecuente entre los enfermos estudiados fue la cardiopatía isquémica (Angor e Infarto agudo de miocardio), seguido de la cirugía abdominal (urgente o programada), cardiovascular y torácica. Juntas constituyen dos terceras partes de todos los motivos de ingreso.

Las patologías que motivaron el ingreso en UCI se muestran por orden de frecuencia, divididas en médicas y quirúrgicas, en la Tabla 2

	n	%
Médicos		
Infarto agudo de miocardio	418	(15.4%)
Insuficiencia respiratoria	162	(6.0%)
Angor inestable	123	(4.5%)
Resucitación cardiopulmonar	77	(2.8%)
Insuficiencia cardiaca/edema pulmonar	60	(2.2%)
Monitorización/Vigilancia	51	(1.9%)
Sepsis	51	(1.9%)
Shock	45	(1.7%)
Arritmias	42	(1.6%)
Coma	35	(1.3%)
Inestabilidad hemodinámica	31	(1.1%)
Tromboembolismo pulmonar	26	(1.0%)
Hemorragia digestiva	14	(0.5%)
Alteraciones metabólicas	12	(0.4%)
Insuficiencia hepática	10	(0.4%)
Hipertensión arterial	7	(0.3%)
Hemoptisis	7	(0.3%)
Convulsiones	2	(0.1%)
Otros	68	(2.5%)
Quirúrgicos		
Cirugía abdominal	511	(18.9%)
Cirugía cardiovascular	497	(18.3%)
Cirugía torácica	235	(8.7%)
Transplantes	99	(3.7%)
Cirugía urológica	71	(2.6%)
Cirugía endocrina	31	(1.1%)
Otros	24	(0.9%)

Tabla 2. Motivos de ingreso en UCI de los pacientes ingresados en el periodo de estudio.

B. DATOS GENERALES DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIAS

1. *Datos de extracción y clasificación de hemocultivos*

Se extrajeron 2965 series de hemocultivos obteniéndose un total de 340 hemocultivos positivos, de los que se descartaron aquellos obtenidos durante las primeras 48 horas de ingreso, y se incluyeron para su análisis los primeros hemocultivos positivos. De estos 272 se eliminaron 39 aislamientos por considerarlos contaminantes. Quedaron por tanto 233 primeros episodios de bacteriemia adquirida en UCI en otros tantos pacientes.

2. *Incidencia acumulada, densidad de incidencia y distribución estacional*

La incidencia acumulada durante el periodo de estudio fue de 8,6 episodios por cada 100 pacientes ingresados, y la tasa de densidad de incidencia de 10,4 episodios por cada 1000 pacientes-día. La distribución del número de episodios presentó ligeros aumentos en primavera y otoño, y un descenso importante en el mes de Agosto, condicionado por el menor número de ingresos en la UCI (Figura 1).

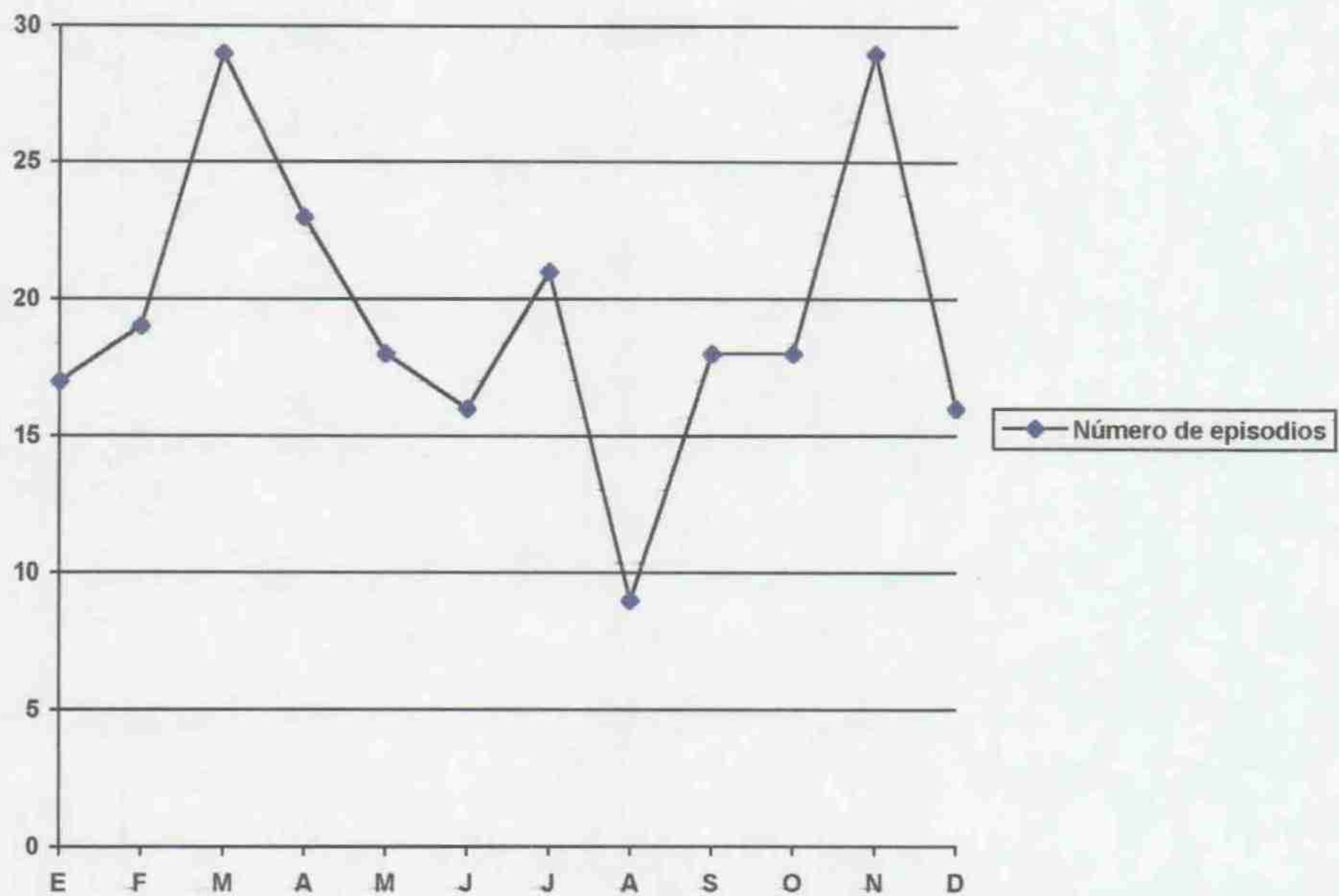


Figura 1. Distribución de episodios en los meses del año (durante los 2 años).

Se analizó la relación entre el tiempo de aparición de un episodio de bacteriemia y el tiempo de estancia de los pacientes. Este análisis mostró una preponderancia de los episodios en la primera semana de estancia. Durante esos días, se aprecia un incremento de los episodios hasta un máximo de 33 episodios en el quinto día de estancia en los pacientes que fueron bacteriémicos. Posteriormente se evidencia un descenso progresivo, con dos repuntes de la tendencia, en el octavo día (25 episodios) y en el decimoséptimo día (8 episodios). Todos estos datos se muestran en la Figura 2:

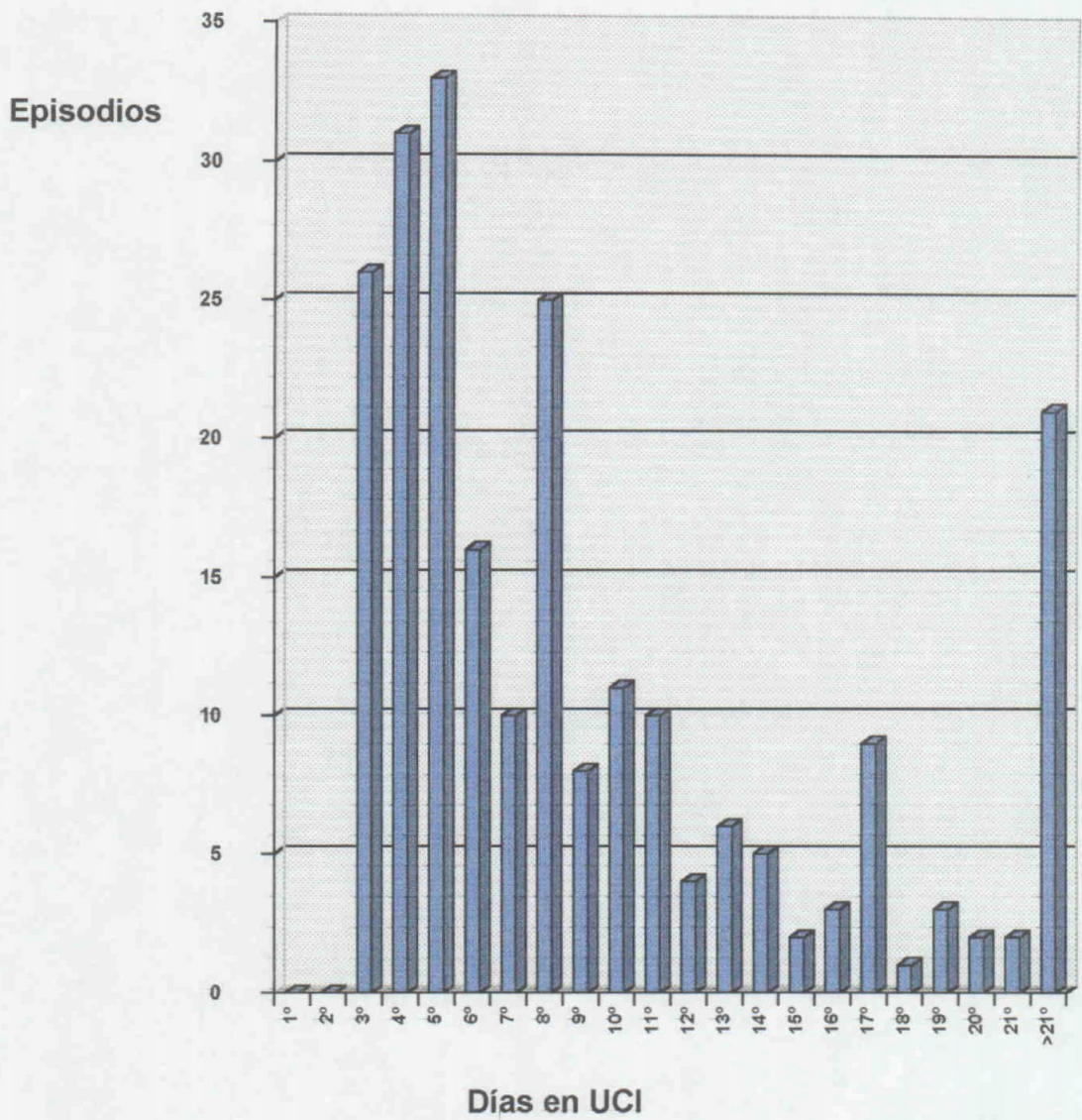


Figura 2. Distribución de episodios según tiempo transcurrido en UCI hasta su adquisición.

Se comparó asimismo la relación entre la frecuencia de aparición de episodios y los totales de días de exposición de los pacientes. Tal y como se muestra en la Figura 3, las bacteriemias fueron más frecuentes entre aquellos pacientes cuyas estancias previas al episodio fueron inferiores a 8 días.

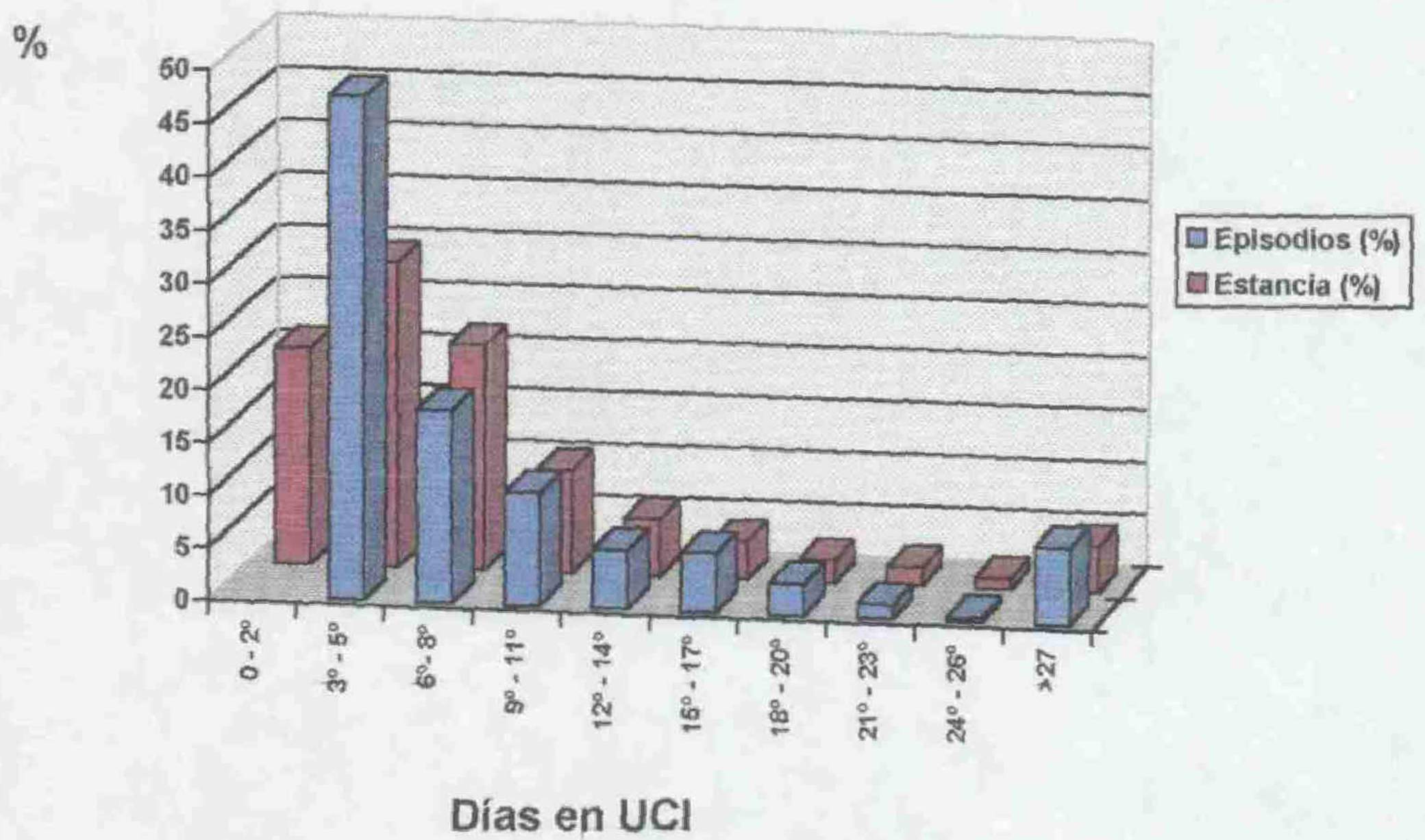


Figura 3. Distribución de episodios en los días transcurridos, comparándolo en porcentajes con los pacientes con tales estancias.

Se calcularon las tasas de prevalencia instantánea diaria para la cohorte total de pacientes, definida como el número de episodios en cada día de estancia de los pacientes dividido por el número total de pacientes que estaban en la UCI durante al menos ese mismo espacio de tiempo.

La Figura 4 muestra como se modifican las tasas de prevalencia instantánea diaria en los sucesivos días de estancia de la cohorte de pacientes del estudio. Se aprecian valores crecientes y más elevados entre el 2º y 4º día, produciéndose un descenso progresivo posteriormente. Es de notar sin embargo un nuevo ascenso de esta prevalencia instantánea al final de la 1ª y 2ª semanas.

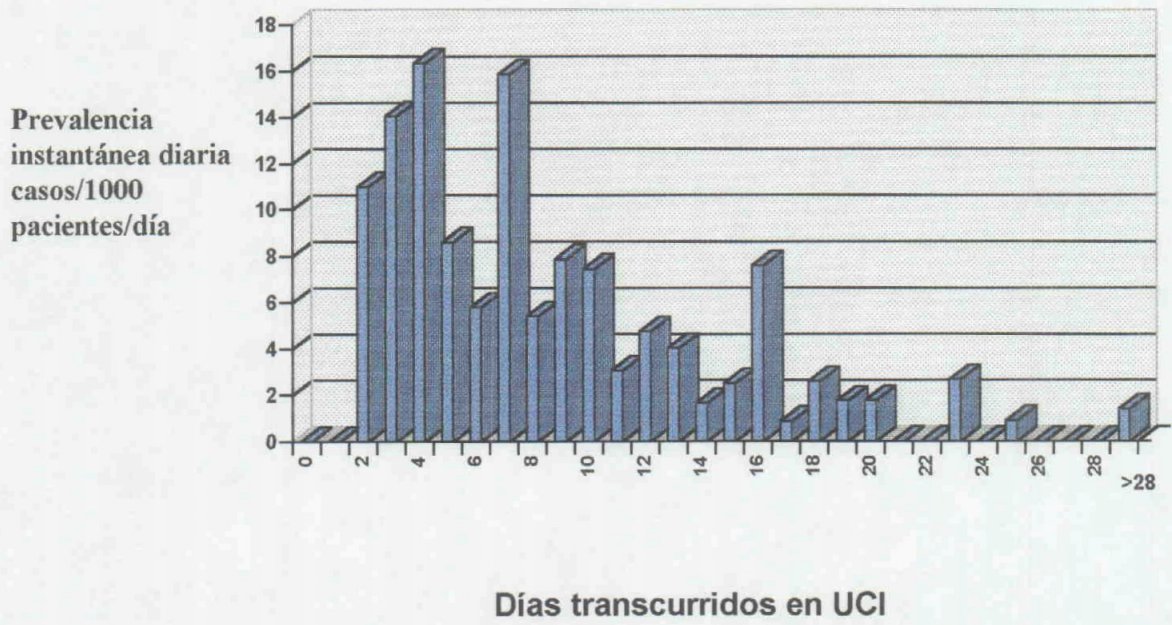


Figura 4. Tasas de prevalencia instantánea diaria de bacteriemia adquirida en UCI.

3. *Bacteriemias primarias y secundarias. Gérmenes.*

De los 233 episodios de bacteriemia recogidos, 60 (25.8%) correspondieron a bacteriemias primarias (2 polimicrobianas) y 173 (74.2%) a bacteriemias secundarias (14 polimicrobianas).

El germen más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Acinetobacter baumannii* y de *Staphylococcus aureus*, que en conjunto suponen algo más del 50% de las bacteriemias. Se aprecia una clara preponderancia de los grampositivos (54%). Los diferentes gérmenes aislados se reflejan en la Tabla 3.

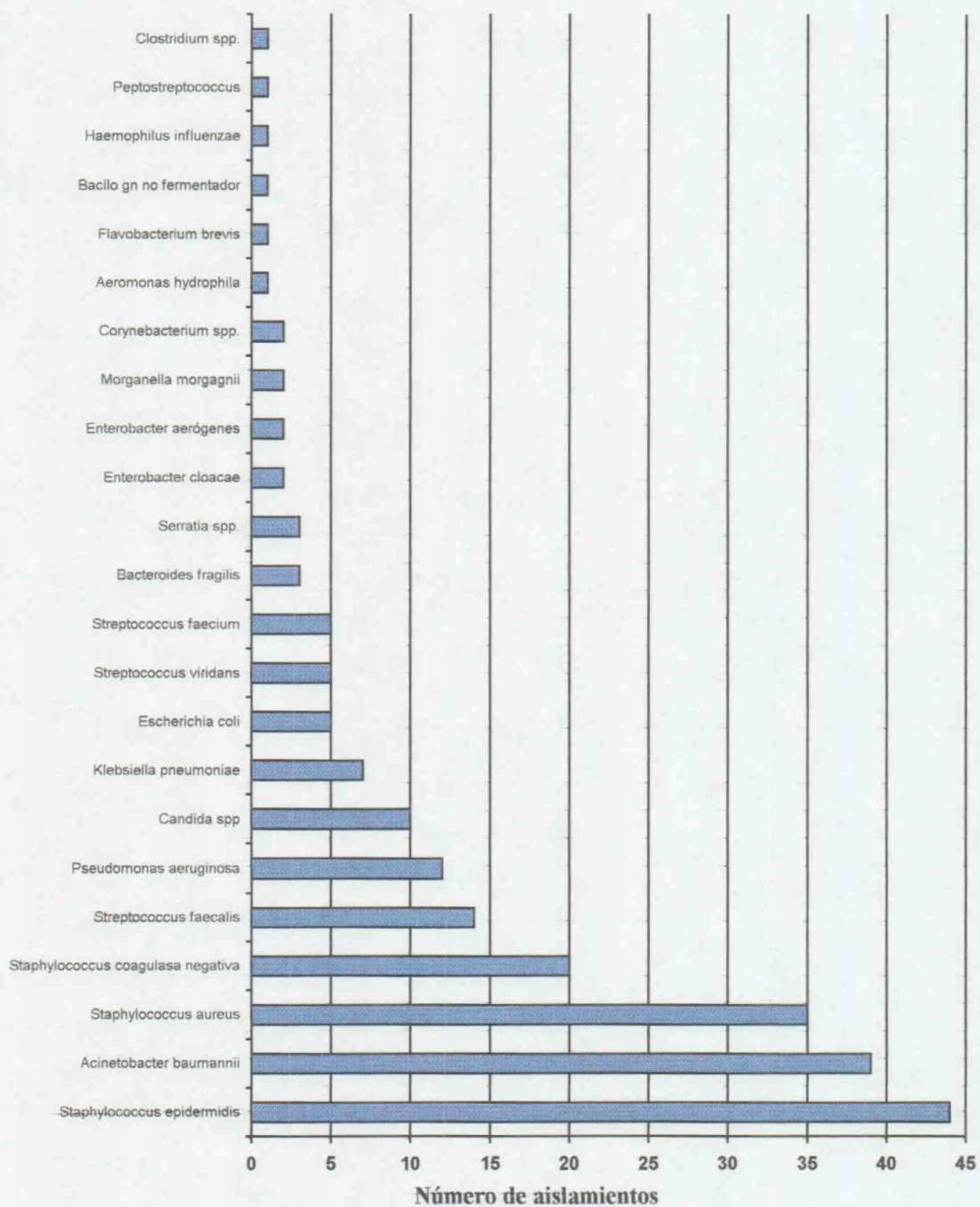


Tabla 3. Aislamientos microbiológicos en las bacteriemias adquiridas en UCI estudiadas.

Tras dividir las bacteriemias en primarias y secundarias, observamos que el predominio de gérmenes grampositivos es mayor en las primarias aunque se mantiene en las secundarias. En la Figura 5 se recogen los tipos de gérmenes aislados en los episodios de bacteriemia primaria estudiados, y en la Figura 6 los tipos de gérmenes aislados en los episodios de bacteriemia secundaria.

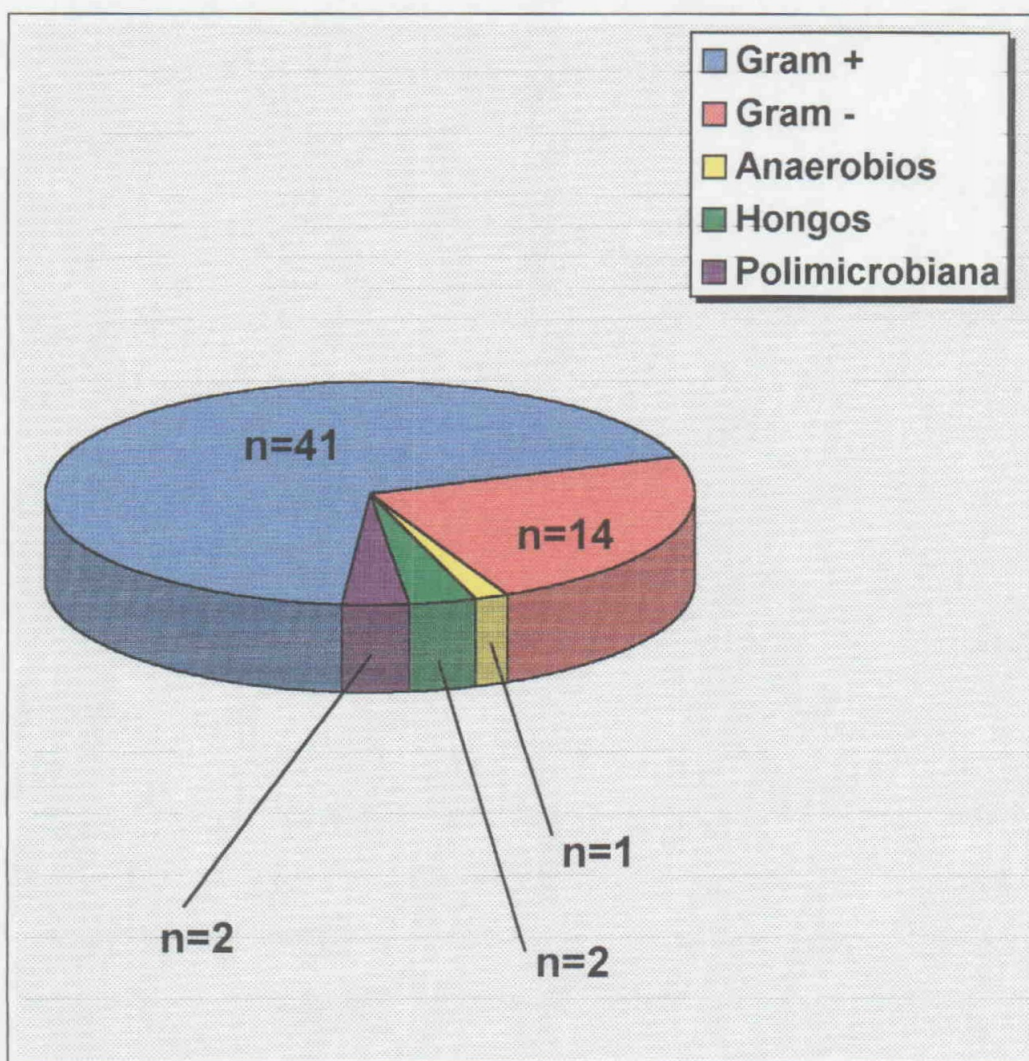


Figura 5. Bacteriemias primarias. Gérmenes aislados

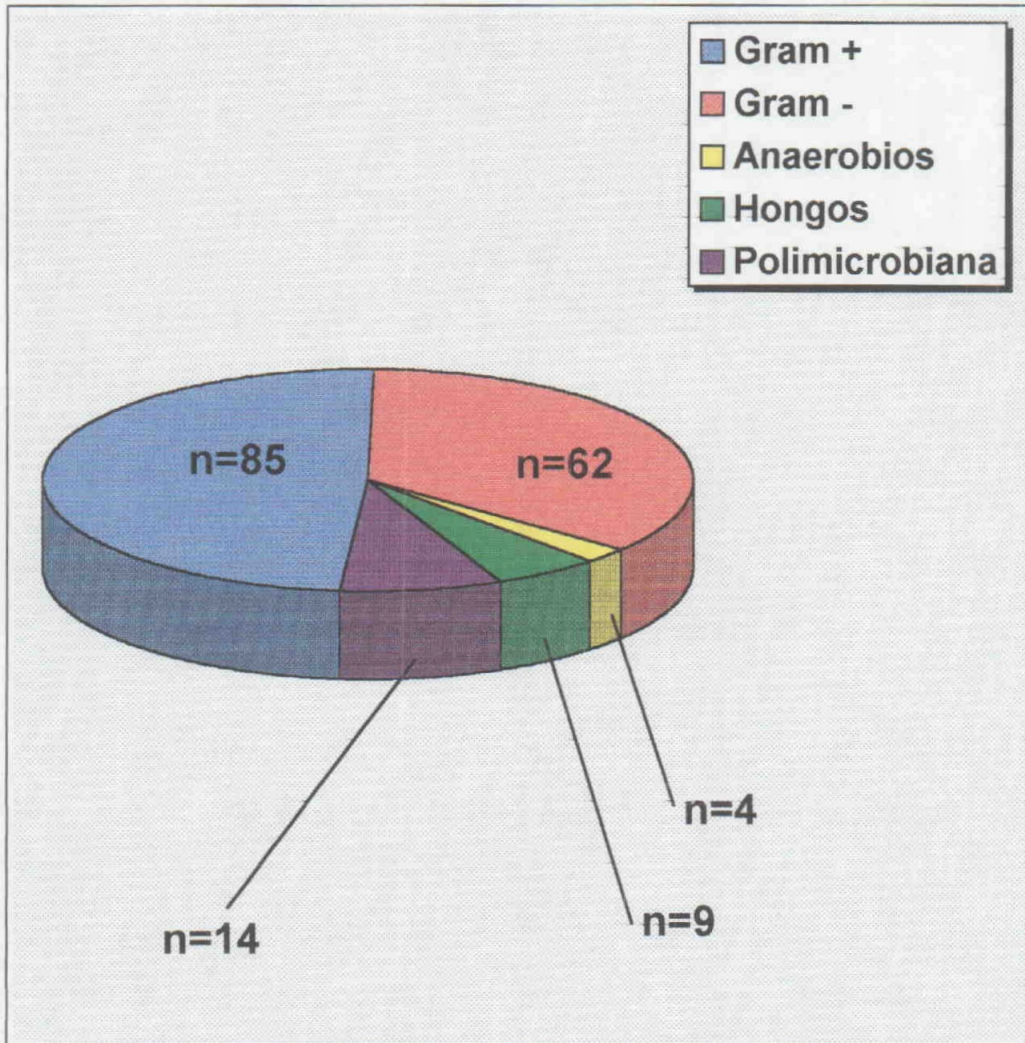


Figura 6. Bacteriemias secundarias. Gérmenes aislados.

4. Origen de las bacteriemias.

El origen más frecuente de las bacteriemias secundarias analizadas fue el respiratorio, seguido del abdominal y el catéter, que juntos suponen el 82% de los focos determinados. El origen de todas las bacteriemias se refleja en la Figura 7.

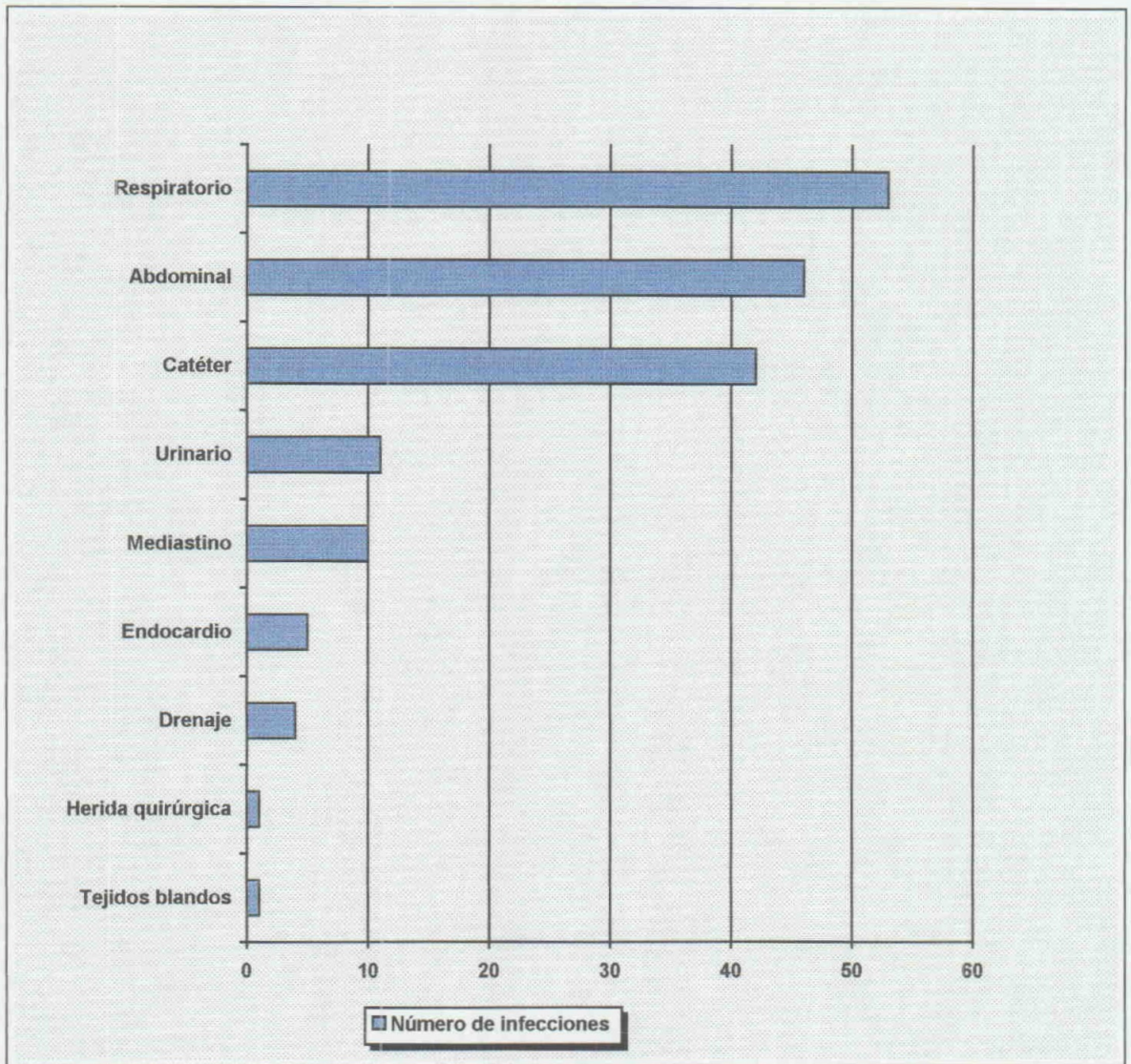


Figura 7. Origen de las bacteriemias secundarias.

5. Cuadro clínico de las bacteriemias

Tal y como se muestra en la Figura 8, el cuadro clínico más frecuentemente asociado a los episodios de bacteriemia fue la sepsis, correspondiéndole casi un 50%. Casi un tercio de los casos se manifestó con sepsis grave o shock séptico.

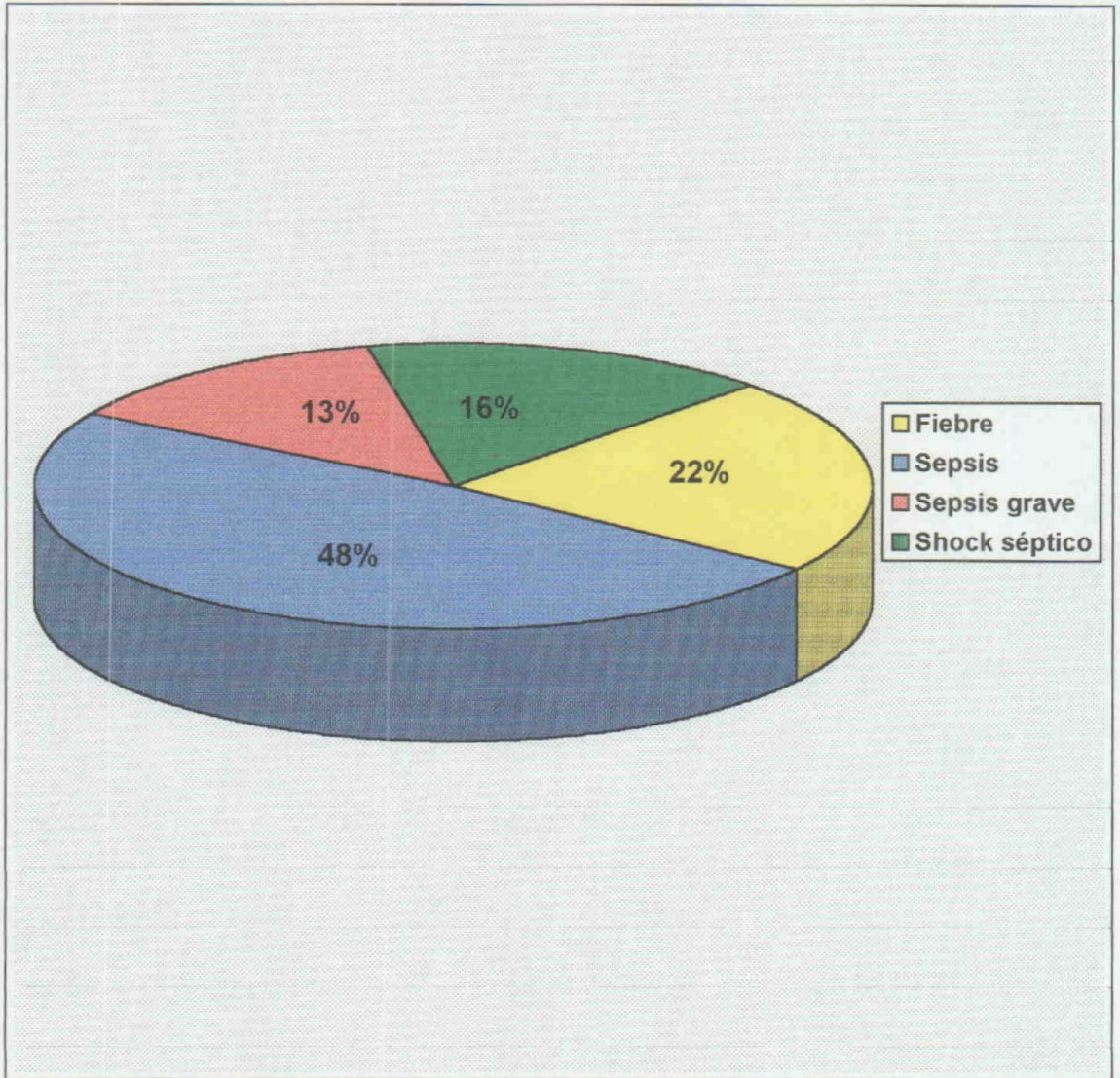


Figura 8. Clínica de las bacteriemias.

6. Mortalidad

De los 233 pacientes que presentaron al menos un episodio de bacteriemia, fallecieron 100, lo que representa una mortalidad cruda de un 42,9%. La mortalidad global de los pacientes ingresados en UCI durante ese periodo fue de un 18,01% (488/2709). La mortalidad de aquellos pacientes que no tuvieron episodio de bacteriemia fue de un 15,67% (388/2476). Por tanto, el 25,8% de los pacientes que fallecieron, tuvo al menos un episodio de bacteriemia. El riesgo relativo de muerte de los bacteriémicos respecto a los no bacteriémicos fue de 2,74 con un Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) de 2,30 a 3.26 ($p < 0.001$).

C. FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE BACTERIEMIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Se realizó un primer análisis de factores de riesgo de adquisición de bacteriemia, que obtuvo los resultados que se muestran en la Tabla 4:

Factores	Bacteriémicos	No bacteriémicos	Riesgo relativo	p
	n=233 n (%)	n=2476 n (%)	(IC 95%)	
Previos:				
Sexo (varón)	157 (67)	1657 (67)	1.01 (0.92,1.11)	0.89
Etilismo	67 (29)	304 (12)	2.34 (1.87,2.94)	<0.001
Diabetes mellitus	52 (22)	450 (18)	1.23 (0.95,1.58)	0.12
EPOC	45 (19)	265 (11)	1.80 (1.36,2.40)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	53 (23)	383 (16)	1.47 (1.14,1.90)	0.004
IRCT	18 (8)	177 (7)	1.08 (0.68,1.72)	0.75
Cirrosis hepática	31 (13)	131 (5)	2.52 (1.74,3.63)	<0.001
Neoplasia	37 (16)	512 (21)	0.77 (0.57,1.04)	0.082
Leucosis	8 (3)	12 (1)	7.08 (2.93,17.2)	<0.001
Otras inmunodepresiones	36 (16)	45 (2)	8.50 (5.60,12.9)	<0.001
Enfermedad neurológica	20 (9)	85 (3)	2.50 (1.57,3.99)	<0.001
Número de enfermedades previas				
0	41 (18)	843 (34)	1	
1-2	150 (64)	1488 (60)	1.97 (1.41,2.76)	<0.001
≥ 3	42 (18)	145 (6)	4.84 (3.24,7.23)	<0.001
Al ingreso:				
Ingreso urgente	158 (68)	1266 (51)	1.33 (1.20,1.46)	<0.001
RCP	11 (5)	79 (3)	1.48 (0.80,2.74)	0.21
Shock	72 (31)	284 (12)	2.69 (2.16,3.36)	<0.001
Insuficiencia respiratoria	75 (32)	340 (14)	2.34 (1.90,2.89)	<0.001
Insuficiencia renal aguda	41 (18)	111 (5)	3.93 (2.82,5.47)	<0.001
Insuficiencia hepática	18 (8)	64 (3)	2.99 (1.80,4.95)	<0.001
Tipo de patología:				
Cirugía reglada	41 (18)	208 (8)	1	
Médica	120 (52)	1121 (45)	1.64 (1.24,2.17)	<0.001
Cirugía urgente	72 (31)	1147 (46)	2.79 (1.95,3.99)	<0.001
Infección al ingreso	105 (45)	492 (20)	2.27 (1.93,2.67)	<0.001
Antibioterapia al ingreso	109 (47)	264 (11)	4.39 (3.67,5.24)	<0.001
Adquiridos en UCI:				
Catéter venoso periférico	80 (34)	790 (32)	1.08 (0.89,1.30)	0.45
Catéter venoso central	232 (99)	2360 (95)	1.05 (1.03,1.06)	0.002
Catéter arterial	50 (22)	450 (18)	1.18 (0.91,1.53)	0.22
Catéter de Swan-Ganz	18 (8)	92 (4)	2.08 (1.28,3.38)	0.003
Sonda nasogástrica	160 (69)	963 (39)	1.77 (1.60,1.95)	<0.001
Sonda uretral	212 (91)	1745 (71)	1.29 (1.23,1.35)	<0.001
Respirador	143 (61)	1084 (44)	1.40 (1.25,1.57)	<0.001
Drenaje abdominal	77 (33)	599 (24)	1.37 (1.12,1.66)	0.003
Drenaje torácico	59 (25)	615 (25)	1.02 (0.81,1.28)	0.87
Edema pulmonar	23 (10)	97 (4)	2.52 (1.63,3.89)	<0.001
Fallo multiorgánico	40 (17)	64 (3)	6.64 (4.58,9.63)	<0.001
Insuficiencia respiratoria	66 (28)	176 (7)	3.99 (3.11,5.11)	<0.001
PCR	12 (5)	243 (10)	0.53 (0.30,0.92)	0.02
Sepsis	149 (64)	343 (14)	4.62 (4.02,5.30)	<0.001
Shock séptico	48 (21)	56 (2)	9.11 (6.35,13.1)	<0.001

Tabla 4. Factores de riesgo de adquisición de bacteriemias. Análisis univariante de factores cualitativos.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal; RCP: Reanimación cardiopulmonar; PCR: Parada cardiorrespiratoria

Factores	Bacteriémicos			No bacteriémicos			p
	n=233			n=2476			
	media (DE) [mediana]			media (DE) [mediana]			
Edad	56.6	(14.1)	[59]	56.5	(15.5)	[60]	0.927
Puntuación enf.subyacente	1.58	(1.1)	[2]	0.95	(0.9)	[1]	<0.001
APACHE II	14.7	(5.7)	[14]	12.2	(5.90)	[12]	<0.001
Días de exposición	9.53	(10.7)	[6]	6.93	(7.29)	[5]	<0.001
Días con:							
Catéter arterial	0.61	(1.57)	[0]	0.39	(1.47)	[0]	0.040
Catéter venoso central	9.01	(10.2)	[6]	6.19	(6.77)	[5]	<0.001
Catéter venoso periférico	0.69	(1.24)	[0]	0.63	(1.67)	[0]	0.579
Drenaje abdominal	3.14	(6.57)	[0]	1.46	(3.87)	[0]	<0.001
Drenaje torácico	1.09	(2.65)	[0]	0.87	(2.48)	[0]	0.218
Respirador	4.70	(8.03)	[1]	1.10	(2.69)	[0]	<0.001
Sonda nasogástrica	5.79	(8.29)	[3]	1.97	(5.05)	[0]	<0.001
Sonda urinaria	7.46	(9.50)	[4]	3.45	(6.16)	[2]	<0.001
Catéter de Swan-Ganz	0.21	(0.97)	[0]	0.11	(0.73)	[0]	0.116
Proporción de días con:							
Catéter arterial	0.11	(0.26)	[0]	0.08	(0.22)	[0]	0.126
Catéter venoso central	0.95	(0.15)	[1]	0.90	(0.26)	[1]	<0.001
Catéter venoso periférico	0.12	(0.24)	[0]	0.15	(0.29)	[0]	0.206
Drenaje abdominal	0.30	(0.44)	[0]	0.21	(0.39)	[0]	0.003
Drenaje torácico	0.17	(0.34)	[0]	0.17	(0.34)	[0]	0.915
Respirador	0.42	(0.42)	[0.26]	0.19	(0.31)	[0]	<0.001
Sonda nasogástrica	0.52	(0.42)	[0.53]	0.24	(0.37)	[0]	<0.001
Sonda urinaria	0.75	(0.36)	[1]	0.49	(0.43)	[0.50]	<0.001
Catéter de Swan-Ganz	0.02	(0.10)	[0]	0.02	(0.11)	[0]	0.570

Tabla 5. Factores de riesgo de adquisición de bacteriemias. Análisis univariante de factores cuantitativos.

D. FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE BACTERIEMIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

1. Factores asociados

Para el análisis de regresión logística se realizó una selección de aquellas variables con significación $p < 0.10$ añadiendo otras de interés por su relevancia clínica que no habían alcanzado dicha significación. Las variables acerca de la enfermedad subyacente quedaron agrupadas en una nueva variable cuantitativa que las resumía, y se repitió el análisis de las dos maneras, con todas las variables y la variable resumen. Asimismo, se realizó un modelo con los días netos de exposición a los diferentes factores de riesgo adquiridos y otro con la proporción de días respecto a los días totales de exposición en UCI, encontrando un mejor ajuste con la utilización de la segunda estrategia.

Los resultados de este análisis fueron se expresan en la Tabla 6.

Variable	Beta	p	Odds Ratio	IC 95%
Enfermedad subyacente	0.5286	0.0000	1.6965	1.43 - 2.01
Ingreso urgente	0.8688	0.0001	2.3840	1.53 - 3.71
Shock	0.8297	0.0001	2.2927	1.44 - 3.65
Insuficiencia respiratoria	0.4757	0.0389	1.6086	1.03 - 2.53
Insuficiencia renal aguda	0.9324	0.0029	2.5407	1.37 - 4.70
Infección al ingreso	-2.8607	0.0000	0.0627	0.03 - 0.13
Antibioterapia al ingreso	2.1626	0.0000	8.6933	4.27 - 14.62
APACHE II	-0.0754	0.0000	0.9274	0.89 - 0.96
Sepsis	3.1281	0.0000	22.8299	12.82 - 40.65
Insuficiencia respiratoria	0.6963	0.0055	2.0064	1.23 - 3.28
PCR	-2.3328	0.0000	0.0970	0.05 - 0.21
Edema pulmonar	0.6800	0.0453	1.9739	1.01 - 3.84
Drenaje abdominal	0.7015	0.0010	2.0167	1.33 - 3.07
Respirador	-1.3554	0.0000	0.2578	0.15 - 0.47
Catéter arterial	1.3039	0.0000	3.6836	2.17 - 6.24
Proporción de días con:				
Sonda urinaria	0.7251	0.0030	2.0650	1.28 - 3.33
Sonda nasogástrica	0.5980	0.0194	1.8185	1.10 - 3.23
Respirador	1.5460	0.0001	4.6925	2.18 - 10.11
Constante	-4.4954	0.0000		

	Inicial	Final	Diferencia	gl	p
-2 Log Verosimilitud	1588,5953	1031,656	556,940	14	<0.001
Bondad del ajuste	3108,268				

Tabla 6. Factores de riesgo de adquisición de bacteriemias. Análisis multivariante.

PCR: Parada cardiorrespiratoria.

2. *Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del modelo.*

La tabla 2 x 2 de predicción/observación de bacteriemias queda construida así, para un punto de corte establecido en 0,5.(Tabla 7).

	Bacteriemias observadas	Bacteriemias no observadas	Totales
Bacteriemias predichas	104	30	134
Bacteriemias no predichas	129	2446	2575
Totales	233	2476	2709

Sensibilidad: 44.64%

Especificidad: 98.79%

Valor predictivo positivo: 77.61%

Valor predictivo negativo: 94.99%

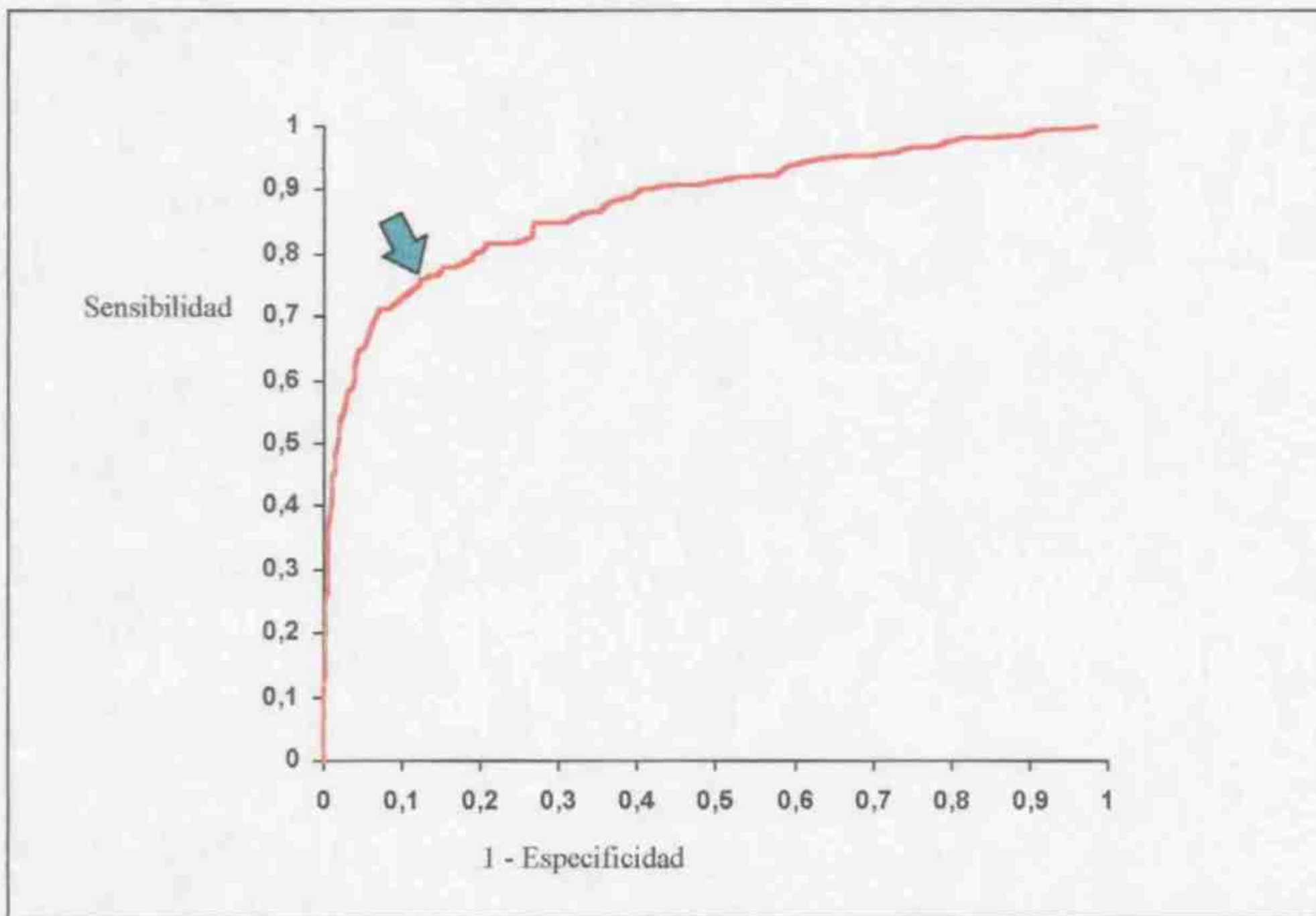
Cociente de probabilidad positivo: 36.89 IC 95% 25.14 a 54.14

Exactitud global: 94,13%

Tabla 7. Predicción y observación de bacteriemias según el modelo construido, en el punto de corte 0,5.

E. EVALUACIÓN INTERNA DEL MODELO MEDIANTE CURVA ROC

En la siguiente gráfica se representa la curva ROC de los valores predichos por el modelo propuesto. El área bajo la curva calculada es de 0.851 (IC 95%: 0.822 a 0.881).



**Figura 9: Curva ROC del modelo. Área bajo la curva: 85.1% (IC 95%: 82.2% a 88.1%)
Flecha: punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad.**

F. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DEL RIESGO DE BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES INFECCIÓN AL INGRESO Y SEPSIS EN UCI.

Tras el análisis multivariante se apreciaron datos que suponían que la presencia de una infección al ingreso del paciente condicionaba un menor riesgo de adquisición de bacteriemia en UCI. Por ello, se realizó un análisis estratificado teniendo en cuenta esta variable y el desarrollo de sepsis en UCI.

Se aprecia en la Tabla 8 cómo la ausencia de infección al ingreso aumenta el riesgo de bacteriemia en los pacientes que desarrollan una sepsis, mientras que ocurre a la inversa en los que no la desarrollan.

	Sepsis en UCI presente Bacteriémicos/total (%)	Sepsis en UCI ausente Bacteriémicos/total (%)
Infección presente	83/442 (19.7%)	22/176 (12.5%)
Infección ausente	66/74 (93%)	62/2041 (3.0%)
Riesgo relativo (IC 95%)	0.21 (0.17 - 0.26)	4.11 (2.59 - 6.53)

Tabla 8. Análisis estratificado del riesgo de bacteriemia en función de la presencia de infección al ingreso y el desarrollo de sepsis en UCI.

G. ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DEL APACHE II

También tras el estudio multivariante se demostró que el APACHE II entraba en el modelo con coeficiente negativo, por lo que se llevó a cabo un segundo análisis estratificado para hallar la posible explicación.

La puntuación en el APACHE II ingresa en el modelo después de que lo hagan las proporciones de días con respirador, sonda urinaria y sonda nasogástrica. Al realizar el análisis estratificado (Tabla 9), observamos que cuando la proporción de días con estas tres variables es la unidad, la puntuación media en el APACHE II es menor en los bacteriémicos que en los no bacteriémicos.

APACHE II	Proporción de días con sonda nasogástrica, sonda urinaria y respirador < 1 media (DE) [n]	Proporción de días con sonda nasogástrica=1, sonda urinaria=1 y respirador=1 media (DE) [n]
Bacteriémicos	12.8 (5.4) [83]	15.9 (5.2) [29]
No bacteriémicos	10.9 (5.4) [1515]	17.6 (6.6) [91]

Riesgo relativo de 1 4.65 (3.18,6.80)

bacteriemia

(IC 95%)

Tabla 9. Análisis estratificado del riesgo de bacteriemia en función de la puntuación en el APACHE II y la proporción de días con SNG, sonda urinaria y respirador.

H. ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS CON RESPIRADOR

Una tercera variable cuyo coeficiente negativo en el análisis de regresión logística mereció un nuevo análisis estratificado fue la presencia de respirador.

Si comparamos la incidencia de bacteriemia al subdividir los pacientes en 0, 1, 2 y 3 o más días de ventilación mecánica (Tabla 10), observamos que es máxima en los de 3 o más días, pero el riesgo en los pacientes sin ventilación mecánica es significativamente mayor que en los que la tienen durante 24 horas.

Días con respirador

	0	1	2	≥3
Bacteriémicos	90	29	17	97
No bacteriémicos	1392	751	89	244
Incidencia	6.07%	3.7%	16%	28.4%
Riesgo relativo	1.63	1	4.31	7.65
(IC 95%)	(1.08,2.46)		(2.46,7.58)	(5.16,11.35)

Tabla 10. Incidencia y riesgo de bacteriemia en diferentes días con respirador.

I. GRUPOS DE RIESGO DE BACTERIEMIA

Una vez construido el modelo, se establecieron varios subgrupos en función de la probabilidad estimada de presentar bacteriemia nosocomial adquirida en UCI, apreciándose un aumento evidente de la incidencia de bacteriemias según la probabilidad creciente. Estos subgrupos se muestran en la Tabla 11.

Probabilidad del modelo	Episodios de bacteriemia	Nº enfermos	Incidencia de bacteriemia	Intervalo de confianza 95%
< 15%	67	2374	2.9%	(2.2% - 3.6%)
de 15% a <30%	28	126	22.2%	(15.5% - 30.7%)
de 30% a <50%	34	97	35.1%	(25.8% - 45.5%)
> 50%	104	134	77.6%	(69.4% - 84.2%)

Tabla 11. Grupos de riesgo de adquisición de bacteriemias elaborados a partir de diferentes puntos de corte.

como en el tipo de patología que atienden, así como probablemente en los criterios de extracción de hemocultivos. Es de tener en cuenta que sólo un 11,5 % de las tandas de hemocultivos realizados ofrecieron un resultado verdadero positivo, lo que habla de la escasa rentabilidad a priori de la extracción indiscriminada, por lo que una adecuada selección de los pacientes podría disminuir el gasto impuesto por esta técnica⁴³.

Si nos fijamos tan sólo en los valores absolutos, la mayoría de los episodios de bacteriemia (2/3) suceden en la primera semana de estancia, y fundamentalmente durante los días 3º al 5º. Estos datos pueden inducir a pensar que los factores primordialmente implicados en la adquisición de la bacteriemia son de origen intrínseco y por tanto poco modificables. Sin embargo, al analizar más detalladamente la Figura 4 (página 63), observamos que si bien entre el 3º y el 5º días de estancia encontramos las mayores tasas de prevalencia instantánea (hasta el 1,6%), existe un nuevo pico de 1,6% en el 7º día, y otro más, cercano al 0,8% en el día 16º.

La explicación está en que existen pocos pacientes que permanezcan durante tantos días en la UCI, y en ellos, se eleva la proporción de los que presentan bacteriemia.

Estos datos sugieren fuertemente que aquellos factores adquiridos en UCI o desarrollados durante su estancia juegan un papel muy importante en el incremento del riesgo de presentar una bacteriemia, y su posible modificación podría por tanto disminuir la incidencia.

C. CARACTERÍSTICAS DE LAS BACTERIEMIAS

1. *Bacteriemias primarias y secundarias*

El 27% de nuestras bacteriemias son primarias, aunque esta cifra puede elevarse hasta el 45% si incluimos las 42 bacteriemias atribuidas al catéter intravascular. La incidencia de bacteriemias primarias y su proporción respecto al total reflejada en otros estudios es variable, en un rango entre 20% y 68% en bacteriemias adquiridas en UCI^{32,39,42,47,69,72,} , y entre 10% y 68% en bacteriemias hospitalarias^{22,37,52,53,55,60,78,81} . Gran parte de esta variabilidad es debida al diferente criterio en la definición de bacteriemia primaria en los distintos trabajos y que ya se comentó anteriormente.

2. *Etiología de las bacteriemias*

En nuestra serie hemos encontrado igualmente una preponderancia de gérmenes grampositivos, tanto entre las bacteriemias primarias como entre las secundarias. El germen más frecuentemente aislado en las bacteriemias monomicrobianas ha sido el *Staphylococcus epidermidis* (44, 20,3% del total), siendo el más frecuente en las bacteriemias primarias. En la actualidad existe una tendencia a una mayor proporción de aislamiento de microorganismos grampositivos en las bacteriemias de UCI. Esta proporción ha aumentado en los últimos años, pasando de un 12.5% - 30% en los años 80^{69,78} , a oscilar entre un 37% y un 74%^{5,36,39,40,41,47,72,79,80} en los 90. Esta variabilidad puede provenir de diferentes situaciones ecológicas en distintas Unidades, pero también de la

distinta consideración de bacteriemias que tienen por diferentes autores el aislamiento en sangre de *Staphylococcus coagulasa negativa*.

Entre las bacteriemias secundarias, *Acinetobacter baumannii* ha sido sin embargo el más frecuente, con 35 aislamientos. Constituye además el 2º germen más aislado en el conjunto de las bacteriemias monomicrobianas (39,18% del total). Este germen ha crecido de manera considerable en numerosos Hospitales de España, con elevada incidencia en la UCI⁸²⁻⁸⁶.

3. *Origen de las bacteriemias*

El foco más frecuentemente causante de bacteriemias secundarias en nuestra serie ha sido el tracto respiratorio inferior (30.6% si se incluyen las bacteriemias relacionadas con catéter entre las secundarias y 40.5% si no se incluyen). Considerando las bacteriemias por catéter como primarias, hay otros estudios donde el respiratorio es también el origen más frecuente (entre un 26.2% y un 50.2%)^{39,42,69,72,87}. Sin embargo, en aquellos trabajos donde se especifica el origen, se incluyen las bacteriemias por catéter como secundarias, quedando las de origen respiratorio en segundo lugar (10%-18%) de las bacteriemias "secundarias". En nuestros datos se refleja que las bacteriemias originadas en infecciones del tracto respiratorio son incluso más frecuentes que las producidas por catéter intravascular (22% vs. 18% del total de bacteriemias. Asimismo, el origen abdominal ha sido el segundo en frecuencia, también por encima de las relacionadas con el catéter.

4. Cuadro clínico y mortalidad

La clínica asociada al episodio de bacteriemia ha sido la sepsis en la mitad de los casos. Destaca que en un tercio de los enfermos, las manifestaciones clínicas consistieron en sepsis grave o shock séptico. Estos datos son comparables a los obtenidos en el estudio de Vallés⁷² que especifica la clínica de los episodios de acuerdo a las mismas definiciones (sepsis 63%, sepsis grave 19%, shock séptico 18%).

La mortalidad cruda de los pacientes con al menos un episodio de bacteriemia se situó en un 42,9%, lo que se encuentra en el rango de mortalidad de otros trabajos^{36,39,40,41,42,69,72}.

Es notable que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes que fallecieron durante ese periodo en la UCI tuvo algún episodio de bacteriemia, lo que da idea de su importancia como marcador pronóstico.

D. FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIAS

Al analizar los factores de riesgo de aparición de bacteriemia adquirida en UCI, encontramos:

1. Factores de riesgo previos al ingreso

a) Edad:

La edad no muestra diferencias significativas en nuestros datos entre bacteriémicos y no bacteriémicos, a pesar de realizar un estudio estratificado por intervalos. En estudios previos sobre pacientes críticos, la edad no se asocia a

un mayor riesgo de bacteriemia nosocomial⁶⁹ o de sepsis⁶¹ aunque sí a un mayor riesgo de sepsis documentada (con o sin bacteriemia)⁴¹. Se ha constatado su participación como factor de confusión⁷⁰.

En algunos trabajos sobre bacteriemias intrahospitalarias sí se aprecia un aumento del riesgo en mayores de 65 años^{22,55,60,64,65}. 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^{62,63}.

b) Sexo

Tampoco el sexo se asocia a un mayor riesgo de bacteriemias en nuestro estudio. 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 estudio⁷⁰ y en el de Brun-Bruissson el sexo (masculino) incrementa el riesgo de sepsis grave (documentada o no, con o sin bacteriemia)⁴¹, a diferencia del de Pittet⁶¹.

En estudios sobre bacteriemias hospitalarias, tampoco existe unanimidad pues los hay que muestran una relación entre estas dos variables^{60,62,65}, y los hay que no^{60,63,64}.

c) Enfermedad de base

Entre aquellos factores relacionados con la enfermedad de base, en nuestro estudio mostraron diferencias significativas:

- Etilismo
- EPOC
- Insuficiencia cardíaca
- Cirrosis hepática
- Leucosis
- Inmunodepresiones
- Enfermedad neurológica
- Suma de enfermedades de base

Al realizar el análisis multivariante, se llevó a cabo un primer cálculo introduciendo cada una de las variables antes expuestas, quedando en el modelo todas excepto la cirrosis hepática y la leucosis, e ingresando la diabetes mellitus. En un segundo análisis, se eliminaron las variables concretas de cada enfermedad y se sustituyó por la variable numérica construida a partir de la suma de aquellas, con lo que el modelo incluso mejoró su ajuste, sensibilidad y especificidad, por lo que en los resultados expuestos quedó como el modelo definitivo.

Este análisis sugiere que lo realmente importante como factor de riesgo en la adquisición de bacteriemia no es el tipo concreto de enfermedad subyacente

(entre las consideradas), sino si están presentes o no y sobre todo si existen varias a la vez.

Existen diversos análisis sobre enfermedades subyacentes como factores de riesgo de la adquisición de bacteriemia. En enfermos de UCI, el trabajo de Irala-Estévez⁷⁰ incluye en el modelo final de riesgos proporcionales de Cox una variable que clasifica las enfermedades subyacentes en tres categorías diagnósticas, correspondiendo el mayor riesgo de aumentar la razón de densidad de incidencia de bacteriemia al grupo diagnóstico que contiene las enfermedades del sistema nervioso y órganos sensoriales, del aparato respiratorio, lesiones, neoplasias, enfermedades endocrinas, de nutrición y metabolismo y trastornos de la inmunidad. Sorprendentemente, la utilización de fármacos inmunodepresores actúa en este modelo como factor protector de la adquisición de bacteriemia, lo que es atribuido por los autores a que son pacientes que presentan una estancia más corta. Por otra parte, no queda claro en la exposición los criterios utilizados para la clasificación de las enfermedades en los distintos grupos. Otros factores de riesgo que no alcanzan significación son la presencia de neoplasia, diabetes, adicción a drogas, creatinina >2mg/dL, cirrosis hepática, desnutrición, y úlcera de decúbito.

El trabajo de Brun-Bruisson⁴¹ sobre sepsis graves en UCI presenta, también 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 Bates⁵⁹ y el trabajo de Trilla⁶⁰, pero no en el de Yehezkelli⁶⁴. En la introducción hemos comentado las razones que nos han impulsado a no utilizar la clasificación de McCabe-Jackson⁵⁷.

En los trabajos de Bates⁵⁹ y Yehezkelli⁶⁴ 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, y no se encuentra referenciada. El modelo de Mellors⁵⁵ presenta otra agrupación de patologías (adicción a drogas, etilismo, neoplasia, inmunosupresores, otras inmunodeficiencias, EPOC, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, diabetes, prótesis, reclusión) pero no logra significación estadística. El trabajo de Jamulitrat²², con un diseño de casos y controles anidados, encuentra el número de enfermedades concomitantes asociado a la aparición de bacteriemia nosocomial.

Otros factores que han sido relacionados de manera aislada con la bacteriemia hospitalaria son la corticoterapia⁶⁶, la inmunosupresión^{66,62}, la insuficiencia renal crónica⁶⁶, el ingreso en los 6 meses previos⁶⁰, la situación funcional previa^{63,64}, y la insuficiencia renal medida como creatinina >2mg/dL^{59,64}. Factores de riesgo con datos contradictorios son la diabetes, que aparece en los estudios de Gransden⁶⁶ y Mellors⁵⁵ y no en el de Leibovici⁶³, la estancia previa, que es incluida en el trabajo de Yehezkelli⁶⁴ y no en el de Trilla⁶⁰, la presencia de neoplasia que se encuentra en el trabajo de Gransden⁶⁶ pero no en los de Mozes⁶² y Leibovici⁶³, y la adicción a drogas que está en el estudio de Bates⁵⁹ mas no en el de Yehezkelli⁶⁴.

2. Factores de riesgo presentes al ingreso del paciente

En lo referente a los factores de riesgo presentes al ingreso del paciente en la UCI, el estudio univariante mostró diferencias significativas entre bacteriémicos y no bacteriémicos en:

- Admisión urgente
- Shock
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia renal aguda
- Insuficiencia hepática
- Cirugía urgente y la patología médica como causas de ingreso respecto a la cirugía reglada

- Existencia de una infección
- Utilización de antibioterapia terapéutica
- Puntuación en el APACHE II

Sin embargo, en el modelo multivariante resultante de aplicar la regresión logística quedaron como factores de riesgo independientemente asociados a la adquisición de bacteriemia nosocomial en UCI:

- Admisión urgente
- Shock
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia renal aguda
- Existencia de una infección
- Utilización de antibioterapia
- Puntuación en el APACHE II.

Llama la atención en estos datos como la presencia de una infección al ingreso y la puntuación en el APACHE II tienen coeficientes negativos. En primer lugar, esto supone que, aunque se considere paradójico, la presencia de una infección al ingreso constituye un factor que disminuye el riesgo de adquisición de bacteriemias en UCI.

Al realizar un análisis estratificado con respecto a la variable desarrollo de sepsis en UCI, que es la de mayor poder explicativo en el modelo, apreciamos cómo la presencia de una infección al ingreso disminuye el riesgo de bacteriemia en los pacientes que desarrollan una sepsis, mientras que ocurre lo contrario en los que no la desarrollan (Tabla 8, página 81).

Esto puede explicarse por los criterios de recogida de bacteriemia, en los que no se incluyen las bacteriemias que aparecen en las primeras 48 horas de estancia en UCI, por lo que la mayoría de las bacteriemias relacionadas con una infección presente al ingreso no se ven reflejadas. Por tanto, aunque pueda resultar contradictorio, al considerar en el modelo el desarrollo de sepsis como factor de riesgo de gran peso, la presencia de infección en la admisión del paciente se convierte en un factor que reduce el riesgo de aparición de bacteriemia adquirida en UCI. Esto resulta concordante con una mayor importancia de los factores adquiridos.

Otro resultado a considerar es el coeficiente negativo en el modelo de la puntuación del APACHE II al ingreso. Parece a priori difícil de explicar que un incremento en la gravedad al ingreso conlleve una disminución en el riesgo de adquirir una bacteriemia. Sin embargo, al igual que en el caso anterior debemos entender el modelo de manera global, y como ya hemos reseñado, la puntuación en el APACHE II ingresa en el modelo después de que lo hagan las proporciones de días con respirador, sonda urinaria y sonda nasogástrica. En el análisis estratificado (Tabla 9, página 83), observamos que cuando la proporción de días con estas tres variables es la unidad (situación de mayor riesgo potencial), la puntuación media en el APACHE II es mayor en los no bacteriémicos que en los bacteriémicos, por lo que esta podría ser la explicación de que, una vez tenida en cuenta dichas variables, a una menor puntuación de APACHE II le corresponda un incremento en el riesgo de aparición de bacteriemia.

Al comparar nuestros datos con lo que existe recogido en otros trabajos sobre los factores de riesgo de bacteriemia presentes al ingreso, encontramos un trabajo que en enfermos de UCI estudia el APACHE II, la infección al ingreso, el coma y la neutropenia, sin encontrar diferencias significativas⁷⁰. La hipoalbuminemia se asocia a la aparición de bacteriemia en el análisis univariado del estudio de Domínguez de Villota⁶⁹. Pittet⁶¹, 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 autor⁶⁵ reúne entre los predictores independientes de aparición de bacteriemia nosocomial el diagnóstico principal y el ingreso en una UCI. Brun-Bruissson⁴¹ 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. Es notorio como la gravedad medida por el APACHE II no se formula como factor de riesgo independiente en ningún estudio sobre predicción de bacteriemias^{65,68,70}.

En estudios que realizan modelos de bacteriemia hospitalaria, se valoran como factores de riesgo independientes el ingreso en UCI^{60,62}, el diagnóstico principal⁶⁵, la cirugía de alto riesgo (abdominal, torácica y cardiovascular)⁶⁰, y la infección urinaria⁶³. Otros trabajos muestran ausencia de asociación en el tratamiento antibiótico previo^{60,62}, o el APACHE II⁶⁸, y respecto a la hipoalbuminemia existen datos contradictorios^{62,63,64}.

Como aportación de nuestro estudio, hemos de considerar que no hemos encontrado trabajos que valoren la presencia de insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia hepática o el shock al ingreso como factores de riesgo de bacteriemia en UCI o a nivel hospitalario.

Existen múltiples observaciones que analizan los datos clínicos del paciente en el momento en el que se realiza una extracción de hemocultivos para establecer la predicción de bacteriemia, tal y como se ha expuesto en el apartado de revisión del problema. El propósito de nuestro estudio va más dirigido a factores de riesgo generales que puedan estar presentes previamente o durante la estancia en UCI, y no a circunstancias concretas del episodio.

3. Factores de riesgo adquiridos en UCI

En el análisis de los factores de riesgo adquiridos durante la estancia en UCI, el análisis univariado mostró diferencias significativas en:

➤ Presencia de:

- Catéter venoso central
- Catéter de Swan-Ganz
- Sonda nasogástrica
- Sonda uretral
- Respirador
- Drenaje abdominal

➤ Días con:

- Catéter arterial
 - Catéter venoso central
 - Drenaje abdominal
 - Respirador
 - Sonda nasogástrica
 - Sonda uretral
- Proporción de días con:
- Catéter venoso central
 - Drenaje abdominal
 - Respirador
 - Sonda nasogástrica
 - Sonda uretral
- Desarrollo en UCI de:
- Edema pulmonar
 - Fallo multiorgánico
 - PCR
 - Insuficiencia respiratoria
 - Sepsis
 - Shock séptico

Tras aplicar el análisis multivariante, quedaron en el modelo como variables independientemente asociadas a la aparición de bacteriemia nosocomial adquirida en UCI:

- Presencia de:
 - Catéter arterial
 - Respirador
 - Drenaje abdominal
- Proporción de días con:
 - Respirador
 - Sonda nasogástrica
 - Sonda uretral
- Desarrollo en UCI de:
 - Edema pulmonar
 - PCR
 - Insuficiencia respiratoria
 - Sepsis

Dos variables, la presencia de respirador y la aparición de una PCR, entraron en el modelo como factores que disminuyen el riesgo de adquisición de bacteriemia.

Por una parte, el que la presencia de PCR reduzca el riesgo puede explicarse por las elevadas probabilidades de fallecimiento inmediato- y por tanto escasas oportunidades de presentar una bacteriemia -en los pacientes que estando en UCI sufren una PCR.

Parece más difícil explicar que la presencia de respirador entre en el modelo con signo negativo. Al igual que ocurre con otras variables, es necesario buscar la interpretación en un análisis estratificado que permite dilucidar la

existencia de un factor de confusión. La variable ventilación mecánica se consideró presente en todos aquellos pacientes que requirieron el uso de un respirador, independientemente de que fueran enfermos sometidos a cirugía programada en la que el uso de la ventilación mecánica postoperatoria no se suele asociar a un mayor riesgo de infección. Si comparamos la incidencia de bacteriemia al subdividir los pacientes en 0, 1, 2 y 3 o más días de ventilación mecánica (Tabla 10, página 85), observamos que es máxima en los de 3 o más días, pero el riesgo en los pacientes sin ventilación mecánica es significativamente mayor que en los que la tienen durante 24 horas. Ello se debe a que este grupo está constituido fundamentalmente por pacientes con cirugía programada en los que el riesgo de infección es bajo. Si hubiéramos codificado la variable respirador por igual en los pacientes sin respirador o con ventilación mecánica de sólo un día de duración, habríamos perdido información de riesgo. Por tanto, al considerar primero en el análisis multivariante la proporción de días con respirador, el riesgo residual que se valora se ve aumentado con la ausencia de respirador.

Al comparar estos factores con los mencionados en otros trabajos encontramos que para enfermos de UCI, Irala-Estévez⁷⁰ encuentra como independientemente asociadas la traqueostomía y una variable construida como suma de factores extrínsecos (inmunodepresores, acceso venoso periférico, catéter central, catéter central de inserción periférica, nutrición parenteral, sonda de Swan-Ganz y balón de contrapulsación). Sin embargo, la ventilación mecánica, los anti-H₂, los antiácidos, la posición de la cama, los sedantes, los

inmunosupresores, la antibioterapia, el catéter central, el catéter central de inserción periférica, la nutrición parenteral, la sonda de Swan-Ganz, el balón de contrapulsación, el drenaje y la sonda nasogástrica no alcanzan significación estadística. No hay que olvidar que la metodología, aunque parecida, no es completamente superponible con el presente estudio.

En lo referente a bacteriemias a nivel hospitalario, el catéter venoso (> 4 días)⁶⁰, el número de infecciones previas²², y la duración de los inmunosupresores²² se han formulado como factores de riesgo, mientras que la ventilación mecánica⁶⁰ o la presencia de sonda urinaria^{60,63}, no se han mostrado asociados o existen datos contradictorios.

En nuestro trabajo hemos considerado en un análisis univariado con cada uno de los factores de riesgo el número de días previos a la adquisición de bacteriemia, y hemos incluido una segunda variable que es la proporción de días (de los que el paciente lleva en UCI) con cada uno de dichos factores. El motivo de ello es que consideramos que no sólo la cantidad neta de días con un factor de riesgo determinado podría influir sobre la adquisición de una bacteriemia, sino que la proporción de días en que se necesitara durante su estancia en la UCI podría hacerlo también, dado que supone una medición indirecta de la continuidad en la gravedad del paciente: a mayor gravedad, mayor necesidad de medidas de soporte e invasivas, mayor cantidad de días de su estancia con determinado factor de riesgo y por tanto mayor proporción de días de su estancia con dicho factor. Así, en estas nuevas variables uniríamos un riesgo inherente a

la propia invasión (catéteres, respirador, sondas, drenajes) y otro derivado del mantenimiento de la gravedad.

El análisis univariante demostró que esta asociación supuesta era cierta, al presentar los enfermos bacteriémicos mayor proporción de días con los diferentes factores de riesgo. Al realizar el análisis multivariante, incluimos sucesivamente en el modelo cada uno de los dos grupos de variables (el neto y el de proporciones) para no utilizar información redundante, y se eligió el que ofrecía mayor información, que resultó ser el de proporciones.

E. MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIAS EN UCI

1. *Secuencia patogénica*

El modelo predictivo construido incluye variables intrínsecas relacionadas con las enfermedades subyacentes, factores presentes al ingreso en la UCI, y otros adquiridos durante su estancia en la UCI, configurando una secuencia de riesgo que se modifica en el tiempo en función de los factores presentes en cada momento y adquiridos durante la evolución clínica del enfermo. Esto se expresa de manera gráfica en la Figura 10.

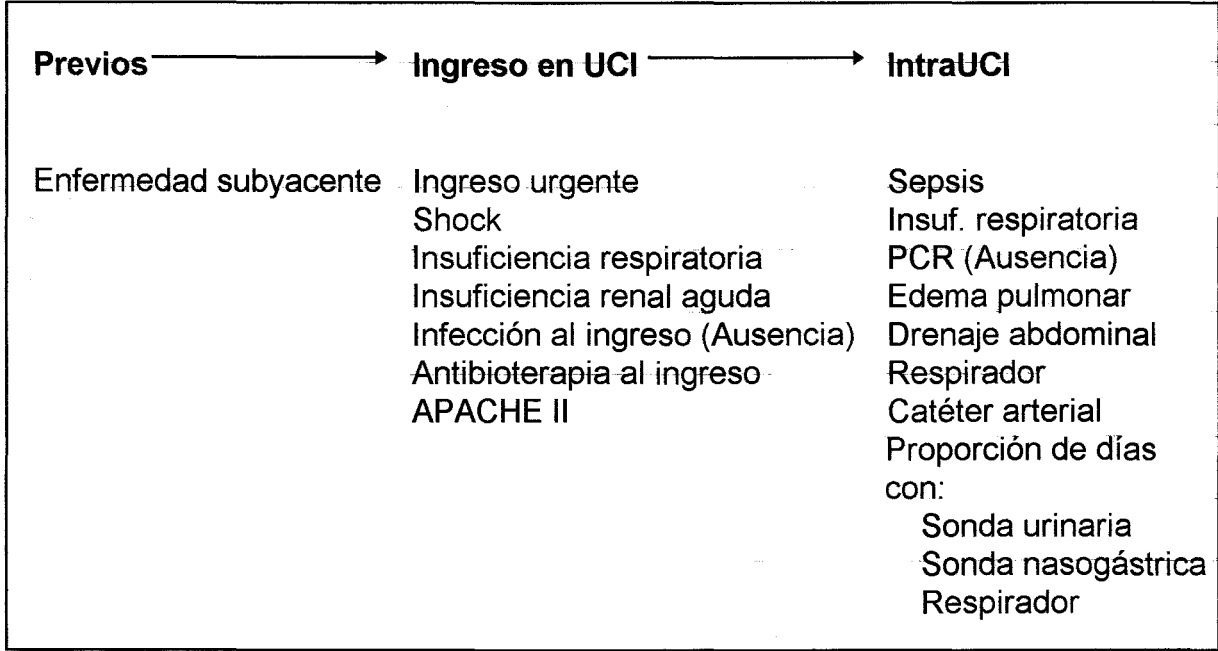


Figura 10. Factores de riesgo independientes de aparición de bacteriemia en UCI. Secuencia patogénica.

2. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y curva ROC.

La sensibilidad global del modelo es más elevada que la mostrada en la mayor parte de los trabajos publicados con modelos predictivos de bacteriemias^{44,46,55,59,62,63,64}, si bien estos estudios están realizados en pacientes de diferentes Áreas de Hospital. La baja sensibilidad de los modelos en general ha sido constatada por varios autores^{3,88} y es probablemente una de las razones por las que los modelos predictivos de enfermedad han sido relativamente poco desarrollados.

La especificidad y el valor predictivo negativo son muy elevados, y este dato podría permitir replantear con este modelo la estrategia de extracción de hemocultivos en enfermos críticos, teniendo en cuenta que sólo un 11.5% de los hemocultivos extraídos son verdaderos positivos. Ello podría llevar a una contención del gasto sin menoscabo de la atención a los pacientes.

Dado que la medida de los valores predictivos está fuertemente relacionada con la prevalencia de la enfermedad, no es completamente correcto su utilización como únicos indicadores de la validez interna de un modelo, por lo que al igual que otros estudios hemos usado la curva ROC para su análisis. Sin embargo, los valores predictivos son armas muy valiosas para su uso en la clínica, cuando la decisión con respecto a un paciente concreto o a un grupo de pacientes se realiza en función de estos parámetros. En nuestro estudio, a pesar de una baja prevalencia de bacteriemias, el valor predictivo positivo es elevado (superior al 75%), lo que implica una utilidad apreciable para el clínico.

En referencia a la estimación de los valores del área bajo la curva ROC en reglas de predicción³, nuestros datos pueden considerarse como excelentes. Este área llega a 0.851, (IC 95%: 0.822 a 0.881), lo que nos permite afirmar que, con una confianza del 95%, entre un 82% y un 88% de los pacientes escogidos al azar en esta cohorte serían correctamente clasificados en bacteriémicos o no bacteriémicos utilizando el modelo. La exactitud global del modelo en el punto de corte 0.5 se encuentra en el 94%, lo cual ratifica un buen ajuste, si bien se encuentra condicionado por la elevada proporción de verdaderos negativos.

F. UTILIDAD DEL MODELO PROPUESTO

La utilidad del modelo propuesto puede valorarse a varios niveles:

1. En primer lugar, es capaz de estimar el riesgo individual de un paciente de convertirse en bacteriémico, y además esta estimación puede ajustarse a medida que transcurre su estancia en UCI, dado que se recogen factores adquiridos que pueden verse modificados. Es por tanto un modelo que permite una aplicación dinámica.
2. En segundo lugar, con el modelo se obtienen grupos de riesgo progresivo en función de la probabilidad asignada de adquisición de bacteriemia. Esto podría ayudar al clínico en varias decisiones, como la extracción de hemocultivos, el inicio de antibioterapia empírica, o la monitorización agresiva del cuadro clínico. Además, la identificación de grupos de riesgo puede servir para plantear estudios de investigación específicos de sepsis y bacteriemias en una cohorte de pacientes con

mayor incidencia de este evento, y por tanto, una mejor asignación de recursos.

3. En tercer lugar, la comprensión del papel de determinados factores de riesgo en la adquisición de bacteriemia podría permitir actuar tanto a nivel individual como poblacional sobre aquellos que son modificables para disminuir la incidencia de bacteriemias en los enfermos críticos.
4. Otros beneficios que del modelo se pueden derivar son:
 - Favorecer el control epidemiológico de las infecciones en UCI
 - Disminuir la utilización de antimicrobianos, y por ende, la aparición de gérmenes multirresistentes al disminuir la presión antibiótica.
 - Reducir la estancia en la Unidades, así como los costes económicos y humanos.
 - Disminuir la mortalidad de los enfermos críticos.

VII. CONCLUSIONES

1. Existe múltiples factores que se asocian de manera independiente con la aparición de bacteriemias adquiridas en UCI, tanto relacionados con la enfermedad de base como presentes al ingreso o adquiridos durante la estancia en UCI.
2. La construcción de un modelo predictivo de bacteriemia con las variables propuestas ofrece unos valores predictivos y especificidad elevados, con una sensibilidad superior a la mostrada en otros trabajos, siendo su validez en diferentes puntos de corte medida a través de la curva ROC de alta consistencia.
3. El modelo elaborado proporciona una determinación concreta del riesgo de un paciente de presentar una bacteriemia en cualquier momento de su estancia en la UCI.
4. El modelo inferido permite la identificación de grupos de riesgo de adquisición de bacteriemia en UCI.
5. La comprensión de los factores que influyen en la aparición de bacteriemias con una estimación independiente del riesgo relativo atribuible a cada uno de ellos es posible mediante el análisis de este modelo.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carrasco JL, Hernán MA. Estadística multivariante en las Ciencias de la vida Ed. Ciencia 3, S.L. Madrid, 1993
- 2 Silva Ayçaguer LC. Excursión a la regresión logística en las Ciencias de la Salud. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1995
- 3 Allison JJ, Centor RM. Why models predicting bacteremia in general medical patients do not work. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 132-34
- 4 Wasson JH, Sox HC, Neff RK et al. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *NEJM* 1985; 313: 793-799
- 5 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA. Nosocomial infection and fatality in medical surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161
- 6 Fagon JY, Novara A, Stephan F et al. Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 428-434
- 7 Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 55-60
- 8 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288
- 9 Dinkel RH, Iebok V. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994; 28: 297-304
- 10 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
- 11 Dahmash NS, Arora SC, Fayed DF et al. Infections in critically ill patients: experience in MICU at a major teaching hospital. *Infection* 1994; 22: 264-270
- 12 Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW et al. High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 1982; 10: 355-357
- 13 Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infection: a perspective in our hospital comparison. *Am J Med* 1981; 70: 51
- 14 Maki, DG. Risk factors for nosocomial infections in intensive care. *Arch Intern Med* 1989; 149: 30-33
- 15 Chandrasekar PH, Kruse JA, Mathews MF. Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med* 1986;

14: 508-510

- 16 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: 371-75
- 17 Farr BM. Infection control in intensive care units: modern problems, modern solutions. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 520-525
- 18 Salemi C, Morgan J, Padilla S, Morrissey R Association between severity of illness and mortality from nosocomial infection. *Am J Infect Control* 1995; 23: 188-93
- 19 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: 639-44
- 20 Jarvis WR Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7
- 21 Britt MR, Schlepner CJ, Matsumiya S. Severity of disease as a predictor of nosocomial infections: utility in the control of nosocomial infections. *JAMA* 1978; 239: 1047-1051
- 22 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
- 23 Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70
- 24 Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; 17: 225-227
- 25 Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. *J Infect Dis* 1987; 156: 471-477
- 26 Geerdes HF, Ziegler D, Lode H et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 991-1002
- 27 Spengler Rf, Greenough WB III. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978 240: 2455-2458
- 28 Iyer RP, Duckett GK, Brogan TD, Tweedy PS, Sharpe TC. Prognostic indicators in septicaemia-a two year prospective evaluation *Postgrad Med J* 1987; 63: 1049-53

- 29 Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteremia in a large teaching hospital in the United Kingdom Q J Med 1987; 63: 427-40
- 30 Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Harrari S, Ashkenazi S, Pitlik SD. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. Scand J Infect Dis 1997; 29: 71-75
- 31 Bates DW, Pruess KE, Lee TH. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. Arch Intern Med 1995; 155: 593-8
- 32 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: 1068-78
- 33 Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. Chest 1991; 100: 164-7
- 34 Freeman J, McGowan JE. Risk factors for nosocomial infection J Infect Dis 1978; 138: 811-819
- 35 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
- 36 Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. Am J Resp Crit Care 1996; 153: 684-693
- 37 Matas L, Martí C, Morera MA et al. Bacteriemia en 13 hospitales generales de la provincia de Barcelona. Estudio prospectivo de 1674 episodios. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 345-355
- 38 Maki DG. Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. Am J Med 1981; 70: 719-732
- 39 Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994; 271: 1598-1601
- 40 Schwenzer KJ, Gist A, Durbin CG. Can bacteremia be predicted in surgical intensive care unit patients? Intensive Care Med 1994; 20: 425-430
- 41 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
- 42 Rello J, Ricart M, Mirelis B et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111

episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-98

43 Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265: 365-369

44 Mylotte JM, Pisano MA, Ram S et al. Validation of a bacteremia prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 203-209

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

46 Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J. Predictors of bacteremia and Gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 529-535

47 Poole GV, Griswold JA, Muakkassa FF. Sepsis and infection in the intensive care unit: are they related? *Am Surg* 1993; 59: 60-64

48 Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89: 515-22

49 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

50 Hurley JC. Reappraisal with meta-analysis of bacteremia, endotoxemia, and mortality in gram-negative sepsis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1278-82

51 Deventer van SJH, Búller HR, ten Cate JW, Sturk A, Pauw W. Endotoxemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1988; 1: 605-688

52 Uzun O, Akalin HE, Hayran M et al. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gramnegative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-873

53 Gatell JM, Trilla A, Latorre X et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210

54 Ashkenazi S, Leibovici L, Samra Z et al. Risk factors for mortality due to bacteremia and fungemia in childhood. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 949-951

55 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

56 Leibovici L, Cohen O, Wysenbeek AJ. Occult bacterial infection in adults with unexplained fever. Validation of a diagnostic index. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1270-1272

57 McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110: 83-100

- 58 Broderik A, Mori M, Nettleman MD et al. Nosocomial infections: validation of surveillance and computer modeling to identify patients at risk. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 734-742
- 59 Bates DW, Cook EF, Goldman L et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospective validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500
- 60 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
- 61 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
- 62 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
- 63 Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O et al. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1801-1006
- 64 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
- 65 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
- 66 Gransden WR. Predictors of bacteremia *J Hosp Infect* 1991; 18 suppl.A 308-316
- 67 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 (Suppl.3B) 185S-191S
- 68 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
- 69 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
- 70 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

- 71 Freeman, DH Applied categorical data analysis. Ed. Marcel Dekker Inc., 1987
- 72 Vallés J, León C, Álvarez-Lerma F for the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Unit of SEMIUC. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24 387-95
- 73 Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN et al Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 1110-6
- 74 Ezpeleta Baquedano, C. Bacteriemias intrahospitalarias. *Rev Clin Esp*, 1997; 197: 15-20.
- 75 Knaus WA, Drager DP, Zimmermann JE. APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 818-829
- 76 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 of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 864-74
- 77 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143 29-36
- 78 Townsend T, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in a newborn intensive care unit: a case-matched control study of morbidity, mortality and risk. *Am J Epidemiol* 1981; 114 73-80
- 79 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
- 80 Valero Juan LF, Mateos Campos R. Sáenz González MC. Incidencia de a infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Salamanca (1993-1994) *Rev Clin Esp* 1996; 5 281-88
- 81 Ponce de León S, Rivera I, Romero C et al. Factores de riesgo en bacteriemias primarias: un estudio de casos y controles. *Gac Med Mex* 1994; 10 368-372
- 82 García Garmendia JL, Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Bacteriemia nosocomial por *Acinetobacter*: aspectos clínicos y microbiológicos. *Med Intensiva* 1994; 18 (Supl.1): 86
- 83 Núñez ML, Díaz J, Zapata A, Pujalte V, Gómez J, Ruiz J. Etiología de las bacteriemias de una unidad de cuidados intensivos durante el periodo 1993 - 1995. *Med Intensiva* 1995, 19 (Supl. 1): 40

84 García Garmendia JL, Rincón Ferrari MD, Monterrubio Villar J et al. Infección por *Acinetobacter baumannii* en cuidados intensivos: el problema continúa. *Med Intensiva* 1995, 19 (Supl. 1): 41

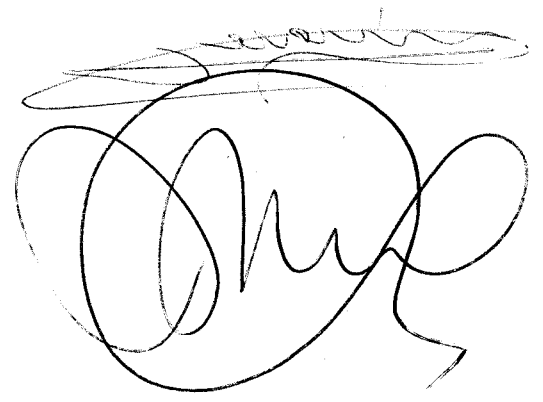
85 García-Arata MI, Alarcón T, López-Brea M. Emergence of resistant isolates of *Acinetobacter calcoaceticus* -*Acinetobacter baumannii* complex in a Spanish hospital over a five-year period. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 512-515

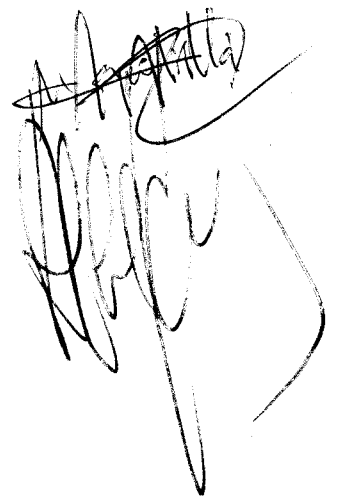
86 Rodríguez-Bao J, Pascual A, Ramírez E et al. Prospective analysis of 90 episodes of nosocomial bacteremia due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Libro de resúmenes del 37th ICAAC. 1997; 289.

87 Daschner FD, Frey P, Wolff G et al. Nosocomial infections in intensive care wards: a multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 1982; 8: 5-9

88 Niederman MS, Fein AM. Predicting bacteremia in critically ill patients: a clinically relevant effort? *Intensive Care Med* 1994; 20: 405-406

Modelo Predictivo de Bacteriemia
Nosocomial Adquirida em Unidades
de Cuidado Intensivo
Desenvolvido por
Lúcia Maria Armendis
27 em 99

~~_____~~


~~_____~~


~~_____~~
99
