



Universitat Autònoma de Barcelona

Estudios de diferentes aspectos clínicos, epidemiológicos y de prevención de las bacteriemias

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina
María del Rosario Terradas Robledo

Directores:

Dr. Pere Saballs Radresa. Servei de Medicina Interna-Infeccioses de l' Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Professor titular del Departament de Medicina de la UAB.

Dr. Hernando Knobel Freud. Servei de Malalties Infeccioses de l' Hospital del Mar del Mar. Parc de Salut Mar. Professor associat del Departament de Medicina de la UAB

Dr. Xavier Castells Oliveres. Servei Epidemiologia i Avaluació. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Profesor titular del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública de la UAB

Departament de Medicina. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de
Barcelona. Barcelona de de 2013

Esta tesis doctoral se ha realizado en el Servei de Epidemiologia y Evaluación del Hospital del Mar bajo la dirección del Dr. Hernando Knobel, el Dr. Pere Saballs y el Dr. Xavier Castells. Se presenta como compendio de publicaciones.

La tesis se ha imprimido con la ayuda de una beca obtenida en la Fundación IMIM.

Barcelona, octubre de 2013

Diseño de la portada: Roser Terradas. Imagen portada procedente de Wellcome images (Creative Common).

Impresión Foletra. Serveis Gràfics Integrals.

Passeig de Sant Joan, 198

Barcelona.

AGRADECIMIENTOS

A Jesús, Eduard y Laura con los que comparto casi todo mi tiempo, por su cariño, paciencia y apoyo, son mi vida.

A mis padres que son mis incondicionales, sin su ayuda tampoco estaría donde estoy. No se escoge donde se nace pero yo fui muy afortunada.

A Josefa que me ayudó durante muchos años en las tareas de la casa y fue una tercera abuela para mis hijos, colaborando así de forma importante en mi carrera, ella forma parte de este logro.

A mis grandes amigos Santi y Marta son un gran puntal, aportan conocimiento, felicidad y seguridad a mi día a día.

Al Dr. Pere Saballs, que ha sido mi mentor. Él guió mi camino por la ciencia desde que me incorporé al mundo de la infección nosocomial, y sigue haciéndolo. Es un gran profesional, un gran profesor pero sobretodo una grandísima persona.

Al Dr. Xavier Castells, siempre he podido contar con su ayuda y me ha aportado otra visión de las cosas.

Al Dr. Knobel, quien siempre me brindó su apoyo en el mundo de la infección nosocomial, “de su mano di los primeros pasos” en el seguimiento de las bacteriemias, que han ocupado gran parte de mi día a día durante estos últimos 14 años. Tiempo atrás fue un gran apoyo, sin el que no hubiese podido seguir. Gracias por tu ayuda, apoyo y confianza.

A mis compañeras Milagros, Rosario, Ana y Juana porque han sufrido alguna vez mis idas y venidas tras la ciencia, gracias también por vuestro apoyo con el que habéis contribuido a este logro.

A Jordi Blanch, por su valiosísima colaboración y a Merce Comas y Marta Román que nos dieron soporte.

A David Conde, Marcel Segura, Mónica Lacambra, y Juan Carles Álvarez, es un placer trabajar y poder contar con ellos.

A Juan Pablo, Mila, Luisa, Margarita, con los que comparto el trabajo alrededor de la infección, gracias por vuestro respeto y apoyo.

Este agradecimiento es extensivo a un gran número de profesionales del hospital que comparten conmigo el día a día, a muchos de ellos los considero amigos, gracias por estar ahí.

ÍNDICE

ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
Resumen.....	9
Capítulo 1. Introducción.....	13
Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos.....	43
Capítulo 3. Material y métodos:.....	47
Material y métodos para el primer objetivo.....	49
Material y métodos para el segundo objetivo.....	52
Capítulo 4. Resultados	57
Resultados para el primer objetivo.....	59
Resultados para el segundo objetivo.....	61
Capítulo 5. Discusión.....	69
Discusión para el primer objetivo.....	71
Discusión para el segundo objetivo.....	75
Capítulo 6. Conclusiones.....	79
Conclusiones para el primer objetivo.....	81
Conclusiones para el segundo objetivo.....	81
Capítulo 7. Colaboración en otros artículos.....	83
Capítulo 8. Referencias.....	91
Anexo 1. Artículos publicados.....	97

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Figura 1. Relación entre Infecciones y Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	15
Tabla 1. Inmunidad Innata i adquirida.....	19
Figura 2. Imágenes de neutrófilos.....	22
Tabla 2. Etiología de las bacteriemias según su lugar de adquisición. Serie de Siegman-Igra	26
Tabla. 3 características de las bacteriemias. Lenz et al 2012.....	27
Tabla 4. Etiología según el lugar de adquisición de la bacteriemia. Serie de Pien.....	30
Tabla 5. Criterios para la valoración de la sepsis.....	34
Tabla 6. Criterios de sepsis grave.....	35
Tabla 7. Manejo de la Sepsis.....	48
Tabla 8. Características de los pacientes portadores de catéter venoso central y del uso y duración de éstos.....	59
Tabla 9. Características de los catéteres venosos centrales con bacteriemia relacionada....	60
Tabla 10. Factores de riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter.....	61
Figura 3. Elección de las bacteriemias para el estudio.....	62
Tabla 11. Características de los pacientes en relación a la mortalidad.....	63
Figuras 4 A) y 4B. Curvas de eosinófilos y de razón NLCR.....	65
Figura 5. Curvas de supervivencia según el nivel de eosinófilos en cada momento.....	66
Tabla 12. Hazard ratios para la asociación entre características de los pacientes y mortalidad.....	67
Grafico1. Evolución de la densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria Vs densidad de bacteriemia relacionada con catéter 2001-2012	73
Tabla 13. Evolución de la densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria Vs densidad de bacteriemia relacionada con catéter 2001-2012.....	74

RESUMEN

Introducción. La bacteriemia es una patología grave, con una elevada mortalidad, lo que hace prioritario tanto su prevención en aquellos casos en que es posible, como el seguimiento de estos pacientes dirigido a optimizar su tratamiento. Por otro lado, la bacteriemia relacionada con los catéteres es la primera causa de bacteriemia nosocomial en un hospital general.

Objetivos. *Objetivo 1 (primer artículo).* Evaluar una intervención multidisciplinar y multifocal en pacientes no críticos, para la reducción de la bacteriemia relacionada con el catéter venoso central (BRC), basada en la corrección de factores de riesgo propios. *Objetivo 2 (segundo artículo).* Evaluar si el recuento de eosinófilos y el cociente entre neutrófilos y linfocitos (NLCR) pueden ser utilizados como marcadores clínicos de evolución en pacientes con bacteriemia.

Material y Métodos. *Para el objetivo 1:* Estudio pre-pos intervención, 2004-2006. Población de estudio: pacientes portadores de catéter venoso central (CVC), la variable principal fue la BRC; otras variables fueron datos del paciente, de inserción, mantenimiento y retirada del catéter. La intervención consistió en conocer la situación basal e identificar factores de riesgo, y en un segundo período formación específica sobre éstos con difusión de resultados, seguimiento y evaluación de los CVC insertados. *Para el objetivo 2.* Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes que presentaron un primer episodio de bacteriemia nosocomial o relacionada con la asistencia sanitaria durante su ingreso entre 2004 y 2009. Fueron incluidos un total de 2.311 pacientes. Se utilizó una regresión de Cox para analizar el comportamiento de los eosinófilos y el del NLCR entre pacientes que sobrevivieron o no a la bacteriemia.

Resultados. *Para el objetivo 1.* Se analizaron 175 y 200 CVC respectivamente. Se observó una incidencia de BRC de 15,4% durante el periodo pre intervención y de 4,0% en el período post-intervención ($p < 0,001$). La incidencia de BRC por días de CVC en el primer grupo fue de 8,8 infecciones por 1.000 días de CVC y en el segundo 2,3 ($p = 0,009$). En el análisis multivariado se encontró aumento del riesgo de BRC en los CVC insertados durante el primer periodo (OR:4,32; IC 95%:1,81-10,29), y en el uso de nutrición parenteral total, (OR:2,37; IC 95%:1,10-5,12).

Resultados para el objetivo 2. En los análisis ajustados, el principal factor de riesgo de mortalidad, fue la persistencia de un recuento de eosinófilos por debajo de $0,05 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ (HR=4,3; IC95%=2,7-6,7). Igualmente un valor del NLCR > 7 fue también un factor de riesgo independiente pero de menor importancia. La media de los recuentos de eosinófilos en los supervivientes mostró una rápida tendencia a recuperar los valores normales entre el segundo y tercer día de la bacteriemia. De igual manera, en esos mismos pacientes, el NLCR se situó por debajo de 7 entre el segundo y el tercer día también.

Conclusión. *Para el objetivo 1.* La aplicación de medidas específicas dirigidas a todo el hospital e implicando a un gran número de profesionales, ha conseguido una disminución del 73,9 % de BCR, situando la bacteriemia en cifras aceptables y creando una "cultura" responsable de que,

una vez terminado el proyecto, estas siguieran mejorando. *Para el objetivo 2.* Tanto la eosinopenia mantenida como un NLCR > 7 fueron marcadores independientes de mortalidad en pacientes con bacteriemia.

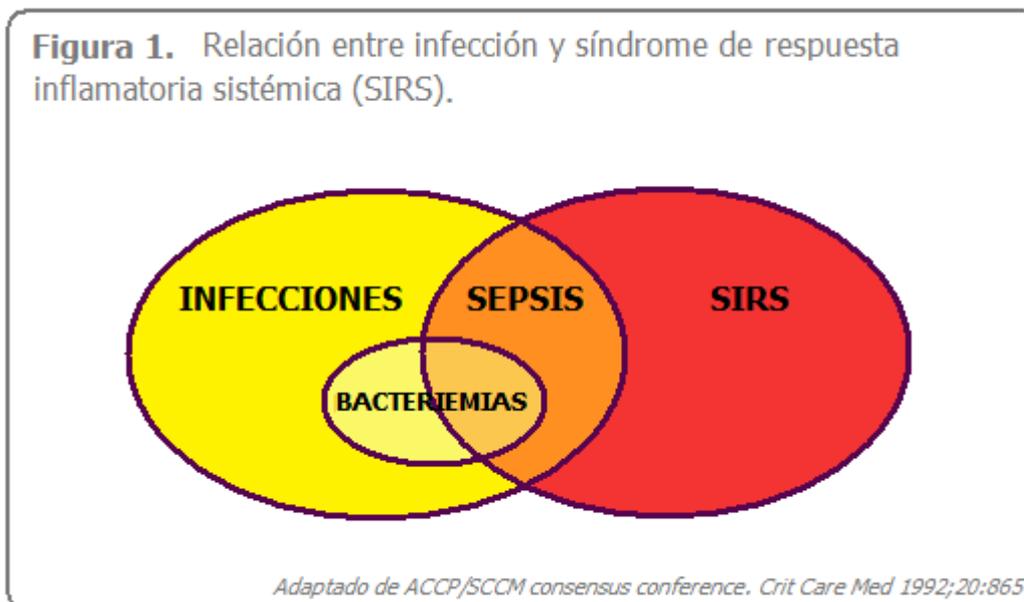
CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia es un cuadro clínico incluido en el síndrome de la sepsis. Este ha sido definido según la American "College of Chest Physician" y la "Society of Critical Care Medicine" como un estadio temprano durante el proceso infeccioso en el que se detecta una perfusión alterada en los órganos y que lleva asociado al menos uno de los siguientes factores, hipoxemia, niveles elevados de lactatos en sangre, oliguria y alteración de la consciencia. Así mismo, se ha definido a la bacteriemia como la presencia de microorganismos en sangre objetivados a través de hemocultivos y a la septicemia como un término que tradicionalmente se ha usado como sinónimo de bacteriemia pero que algunos clínicos lo han empleado para definir el cuadro clínico. Sepsis implica mayor gravedad y se define como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) como resultado de una infección. La sepsis se inicia cuando una infección sistémica por ejemplo una bacteriemia, o una infección localizada (neumonía, pielonefritis, etc.) generan una respuesta en la que el organismo produce una afectación sistémica. Los casos más graves están caracterizados por la combinación de la sepsis con signos y síntomas de disfunción de uno o más órganos. Cuando a pesar de las medidas adecuadas de resucitación sigue persistiendo hipotensión y/o disfunción de órganos, se considera que el paciente presenta un shock séptico. Cuando no se ha conseguido estabilizar al paciente en más de una hora, el shock séptico se denomina refractario[1, 2].

El síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), es un término cada vez más usado y quizás el de más amplio rango. Es la respuesta inflamatoria que se produce en el organismo frente a una amplia variedad de situaciones clínicas que pueden ser o no ser infecciosas.



Epidemiología

La sepsis causa una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo, afectando a millones de personas, llegando a causar la muerte de una de cada cuatro de ellas e incluso más en sus manifestaciones más graves, la sepsis grave y el shock séptico[1].

Según algunos autores, en Estados Unidos se han encontrado incidencias de sepsis del orden de 400.000 casos anuales, con 200.000 casos de shock séptico y al menos 100.000 muertes [3]. En otros estudios en el mismo país, se ha situado la incidencia de sepsis graves en 300 casos por cada 100.000 habitantes con una mortalidad del 28,6%, lo que representa unas 215.000 muertes anuales por esta causa[4].

En un estudio realizado en 24 hospitales en Francia durante 2 meses, se reportó una tasa de bacteriemia de 9,8 por 1.000 admisiones (IC 95%: 9,2 - 10,5) y 2,6 de bacteriemia acompañada de sepsis grave (IC 95%: 2,2- 2,9). Esta incidencia no varió demasiado según el tamaño del hospital oscilando entre 8,7 a 9,9 entre los más pequeños y los más grandes ($p=0,30$). En cambio la tendencia aumentó cuando los hospitales eran universitarios con una tasa de 10,5, frente a 9,3 en los no universitarios ($p=0,09$). Los 842 episodios de bacteriemia registrados sucedieron en 832 pacientes, de los que 377 episodios se consideraron nosocomiales (4,4 episodios por 1.000 admisiones de adultos). La sepsis grave ocurrió en 221 (26%) de 842 episodios y 124 (15%) con Shock séptico. La incidencia de sepsis grave relacionada con bacteriemia fue de 2,6 (IC 95%: 2,2- 2,9) por 1.000 admisiones[5].

En España, según el estudio de Ferrer et al, la incidencia de sepsis es de 104 casos por 100.000 adultos por año con una mortalidad del 20,7% y una incidencia de shock séptico de 31 casos por 100.000 con una mortalidad en estos casos de 45,75%[6].

En otro estudio llevado a cabo en España, en población adulta se reportaron 702 sepsis de 15.852 ingresos (4,4% ingresos) de los que un 71% presentaba una infección adquirida en la comunidad. La sepsis grave ocurrió en 199 pacientes (incidencia de 104 casos por 100.000 habitantes) y el shock séptico en 59 de ellos. (Incidencia de 31 casos por 100.000 habitantes). La mortalidad para estos pacientes fue del 12,8% en el grupo de sepsis, del 20,7% en el de la sepsis grave y del 45,7% en el del shock séptico. Se estima que cada año se producen en España cerca de 50.000 casos de sepsis grave[7]. Otros estudios, sitúan la mortalidad de la sepsis grave y del shock séptico entre el 28 y el 50%, calculándose en unas 17.000 muertes al año por sepsis.

Es remarcable que, en general, se considera que tanto la incidencia como la mortalidad real de la sepsis están infra estimadas y que la tendencia se mantendrá en aumento en los próximos

años. Algunos trabajos calculan que la incidencia está aumentado a un ritmo del 7-9% anual[1, 8, 9].

Se calcula que entre el 17 y el 31% de los pacientes con sepsis presentarán bacteriemia[10].

La incidencia de bacteriemias tradicionalmente se expresa como casos por mil ingresos. En el estudio de revisión de Bearman y Wenzel sobre pacientes con bacteriemia procedentes tanto de hospitales de EEUU como de Europa se observa una tendencia al aumento en su incidencia, un cambio en la etiología y una alta mortalidad sostenida[11]. En el estudio de seguimiento de bacteriemias de Rodríguez-Crèixems et al, durante 22 años presentó una media de 24,3 episodios por 1.000 ingresos, con valores que fueron de 16 episodios en el año 85 hasta los 31,2 episodios de 2006, reflejando un incremento anual de 0,83 casos[12]. Sin embargo, el uso de este denominador tiene sus limitaciones por los posibles cambios en políticas de ingresos y también porque se produce un determinado número de bacteriemias que no ingresan tanto por buena evolución como por muerte del paciente en el Servicio de Urgencias [13, 14].

Munfort reporta cifras más bajas de bacteriemia situándola aproximadamente entre 7-12 casos por cada 1.000 admisiones en el hospital[10].

Según otros autores la incidencia de bacteriemias en nuestro medio varía entre 10 a 20 episodios por mil ingresos hospitalarios, con una mortalidad relacionada del 20% [15, 16].

Otro estudio mostro una incidencia media de 16,9 casos de bacteriemia por mil ingresos, pero cabria esperar unas cifras superiores en la actualidad ya que dicho estudio se realizó entre 1989 y 1998[17].

Con respecto a las infecciones relacionadas con el sistema sanitario, cada año afectan a 4 millones de pacientes en la Unión Europea y ocasionarán aproximadamente 37.000 muertes por su causa. La bacteriemia ocupa la cuarta posición en frecuencia de aparición. En EEUU aproximadamente 1 de cada 20 pacientes ingresado adquirirán una infección relacionada con la asistencia sanitaria.

De entre los distintos focos de bacteriemia, la relacionada con el catéter es la que más mortalidad puede causar, entre el 12 y el 25%. Durante el 2009 las Unidades de cuidados Intensivos (UCI) americanas reportaron 23.000 de éstos episodios al CDC[18].

La adquisición de infecciones nosocomiales es destacable en las unidades de cuidados intensivos. Aproximadamente un 5% de los pacientes ingresados en la UCI, desarrollarán una bacteriemia como complicación de la enfermedad que les llevó a ingresar[19, 20]. Según datos de 2007 del centro de Vigilancia Europeo de las Unidades de Cuidados Intensivos, un 3,9% de los pacientes que llevaban ingresados más de 48h presentó una bacteriemia en 2007, con una incidencia de 4,2 episodios por mil días de estancia[21].

Fisiopatología

La mayoría de microorganismos tiene la capacidad de alcanzar el torrente circulatorio. Cuando éste es el caso de bacterias se denomina propiamente bacteriemia, en el caso de hongos o de virus, se denomina fungemia o viremia respectivamente. Por motivos prácticos se usa el término bacteriemia para englobar ambos conceptos[22].

El acceso al torrente circulatorio generalmente sucede a partir de un foco infeccioso, aunque en otros casos los microorganismos pueden proceder de la flora endógena sin que medie infección y en otros, éstos pueden ser inoculados desde el exterior por picaduras de insectos o venopunciones, transfusiones o infusiones endovenosas contaminadas[10]. Los sitios puertas de entrada de microorganismos más comunes son a través de las mucosas.

Una vez en el torrente circulatorio los microorganismos pueden circular como especies extracelulares o intracelulares. Así, se han hallado microorganismos patógenos en células polimorfonucleares (*Staphylococcus* spp), en linfocitos (VIH), en los macrófagos (*Mycobacterium tuberculosis*) e incluso en las células de la serie roja (*Plasmodium* spp). Con lo que se protegen de la potente respuesta de los factores humorales, como el complemento[23].

En muchos casos las septicemias están causadas por bacterias u hongos, que por lo general no causan infección en personas sanas, pero que logran explotar deficiencias del huésped, o aprovechar la presencia de dispositivos invasivos o materiales extraños. Otros microorganismos son patógenos, y burlan las defensas del huésped bien porque carecen de moléculas por medio de las cuales puede ser reconocido por la inmunidad innata o bien porque elaboran toxinas u otros factores de virulencia. En ambos casos se produce una importante respuesta inflamatoria[24].

En los microorganismos Gram negativos, los lipopolisacáridos también conocidos como endotoxinas, tienen un importante rol, éstos se encuentran envueltos en la parte externa de su doble capa lipídica y la porción de lípido A de la molécula les servirá de ancla. Se producen también cambios conformacionales que activarán las membranas de las células del huésped. En los Gram positivos no existen endotoxinas, su pared contiene peptidoglicanos, y ácido lipoteicoico, y son pro inflamatorios aunque en menor grado que los Gram negativos. No obstante, estos microorganismos tienen la capacidad de producir exotoxinas, algunas de las cuales pueden estar implicadas en el shock séptico, ya que tienen la propiedad de comportarse como superantígenos que inducirán la respuesta séptica[25].

La capacidad del individuo de reconocer ciertas moléculas microbianas influirá tanto en la intensidad de la respuesta como en la patogenia de la sepsis grave. [10].

En la respuesta a la infección juegan un importante papel tanto la inmunidad innata como la adquirida.

Tabla 1. Inmunidad Innata i adquirida

	Inmunidad Innata	Inmunidad Adquirida
Elementos	Piel y mucosas	Linfocitos especializados, células T y células B
	Microbiota	Anticuerpos
	Leucocitos	
	Células natural killer	
	Mecanismos físicos, fiebre, inflamación, liberación de sustancias antimicrobianas	

La sangre está integrada por diversos elementos, algunos de los cuales, juegan un papel fundamental en la defensa frente a las infecciones, es la llamada serie blanca, constituida por las distintas clases de leucocitos. En condiciones normales sus valores se encuentran entre 45 y 7.000 células por micro litro. Sus principales funciones son defender el cuerpo contra patógenos y eliminar células dañadas, toxinas y otros productos de desecho [26].

Los leucocitos tienen las siguientes características:

- Tienen capacidad de emigración o diapédesis, cuando son activados pueden adherirse al endotelio y eventualmente pasar entre las células endoteliales hacia el fluido intersticial. Pueden pasar la mayor parte de su ciclo de vida fuera de la sangre.
- Son capaces de tener un movimiento ameboidal que le facilita el movimiento a través de los tejidos
- Son atraídos por estímulos químicos, dirigiéndose a tejidos dañados, patógenos u otros leucocitos.
- Algunos de ellos, neutrófilos, eosinófilos y monocitos son capaces de fagocitar microorganismos y células dañadas.

Los leucocitos, según su morfología, se dividen en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (monocitos y linfocitos). Aunque todos ellos contienen vesículas secretoras y lisosomas, en los agranulocitos esta característica es difícil de observar a través del microscopio, por lo que esta diferenciación es un poco engañosa.

Clases de leucocitos:

Neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares. Derivan de células madre del sistema mielóide, su precursor es el mieloblasto. Son los más numerosos, representan entre el 50-79% de las células blancas circulantes. Ellos reconocen las bacterias que han sido marcadas con

anticuerpos o proteínas del complemento (un grupo de 11 proteínas atraen fagocitos hacia la bacteria y forman poros en su pared para favorecer su lisis). A su vez, la fagocitosis genera un aumento en el metabolismo de los neutrófilos y genera peróxido de hidrógeno y aniones superóxido que también pueden ayudar a eliminarla. La vesícula conteniendo la bacteria también fusiona lisosomas liberando enzimas digestivas y defensinas. También liberan prostaglandinas que incrementan la permeabilidad de los capilares y causan inflamación, esto permite el paso de distintos elementos a áreas dañadas, como agua, sales, fibrinógeno, etc. También se segregan leucotrienos que atraen otros fagocitos. La vida media de estos neutrófilos es de 10 horas aunque en procesos de fagocitación se puede acortar a 30 minutos.

Eosinófilos. Derivan de células madre del sistema mieloide, su precursor es el mieloblasto. Representan entre el 2-4% de los leucocitos circulantes. Son parecidos en tamaño a los neutrófilos pero se reconocen por su núcleo bilobulado y sus abundantes gránulos rojos. Los eosinófilos que se han relacionado con una respuesta a la alergia, tienen también un rol importante como fagocitos tanto de bacterias como de restos celulares aunque su principal forma de ataque es mediante la liberación de compuestos tóxicos, sobretudo en organismos multicelulares demasiado grandes para ser fagocitados como es el caso de parásitos. Otra de sus funciones es reducir la inflamación, restringiendo la acción inflamatoria de los neutrófilos y mastocitos al lugar de la lesión o la infección.

Basófilos. Derivan de células madre del sistema mieloide, su precursor es el mieloblasto. Son escasos, aproximadamente un 1% y son más pequeños que los neutrófilos. Su principal función es la liberación de la histamina (vasodilatadora) y la heparina (anticoagulante) una vez han migrado al lugar de infección o lesión, asegurando así, que la sangre seguirá llegando a ese lugar.

Monocitos. Derivan de células madre del sistema mieloide, su precursor es el monoblasto. Son más grandes que los eritrocitos y constituyen el 2-8% de los leucocitos. Se pueden distinguir por su núcleo de forma ovalada. Solo permanecen en el sistema circulatorio unas 24 horas, posteriormente pasan a los tejidos convertidos en macrófagos. Estos son fagocitos activos que engullen grandes objetos. Son capaces de atraer otros macrófagos, neutrófilos y monocitos. También atraen fibroblastos que ayudan a aislar el área afectada produciendo tejido cicatricial.

Linfocitos. Derivan de células madre del sistema linfoide. Se desarrollan en el hígado, al tercer mes pasan a la médula ósea. Presentan un núcleo grande y redondeado rodeado por un fino halo de citoplasma. Constituyen el 20-30% de los leucocitos circulantes. Son responsables de la respuesta inmune específica frente a la infección. Se dividen en tres tipos, linfocitos T, B y

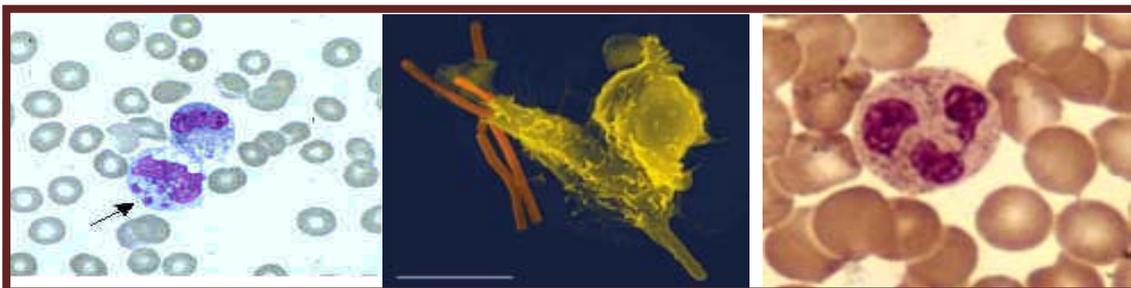
células natural killer (NK). Las células T, no tienen inmunoglobulinas en su membrana, maduran bajo la influencia del timo, coordinan la inmunidad celular migrando a los lugares donde se detecten células extrañas, atacándolas junto con otros linfocitos. Las células T helper activan las células B las cuales producen anticuerpos. Las células B maduran en la médula ósea, reconocen a los antígenos y producen anticuerpos. Estas células reconocen a diferentes antígenos mediante las inmunoglobulinas[27]. Los linfocitos B son responsables de la inmunidad mediada por anticuerpos. Las células B activadas se diferencian en células plasmáticas las cuales fabrican anticuerpos en respuesta a los antígenos extraños. Al contrario de las células T, las B no tienen que emigrar al lugar de la invasión, ya que los anticuerpos que sintetizan pueden viajar por la circulación. Los linfocitos T supresores inhiben la activación de las células T y B, moderando la respuesta inmunitaria. Las células NK son responsables de la vigilancia inmunológica de los tejidos normales. Responden a los antígenos extraños. Son menos selectivos que los otros linfocitos y por ello reconocerán y atacarán cualquier antígeno extraño de cualquier membrana. Una vez una célula anómala es detectada las células NK se unen entre ellas a la célula diana, liberadas unas vesículas que contienen una proteína llamada perforina que ataca a la pared de las células anómalas. Las células cancerígenas expresando antígenos tumorales específicos pueden ser identificadas y destruidas de esta forma. De forma similar, las células infectadas por virus que expresan antígenos virales en su membrana también son reconocidas. Desagradadamente las células NK también pueden identificar como células diana a células trasplantadas y por tanto tener un papel importante en el rechazo a los trasplantes de órganos o de médula ósea allogenicos[26].

Células dendríticas. Forman parte de la inmunidad innata, más que fagocitos son células presentadoras de antígenos, es decir envuelven a los microorganismos y los presentan a las células especializadas del sistema inmunitario, están presentes en la sangre en estado inmaduro, cuando encuentran un antígeno migran hacia el tejido linfático donde se encuentran con los linfocitos. También se pueden encontrar en otros tejidos y epitelios.

No todos los fagocitos son glóbulos blancos, los mastocitos por ejemplo y otros tipos de células también se pueden comportar como fagocitos.

Cuando los fagocitos reconocen las moléculas microbianas se desencadena un aumento de producción y/o liberación que aumenta la circulación hacia los tejidos infectados. También aumenta la permeabilidad de los vasos y la capacidad de atracción de los neutrófilos al sitio de infección, son manifestaciones de inflamación local. Las respuestas sistémicas son provocadas por comunicación nerviosa o humoral.

Figura 2. Imágenes de neutrófilos.



Imagens:1) Neutrophil white blood cells (leukocytes). [Dr Graham Beards](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Neutrophils.jpg) 3 August 2012)Avaliable in <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Neutrophils.jpg>.2)2007-03-23 04:24 [TimVickers](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Neutrophil_with_anthrax_copy.jpg) 2304x2403x8 (2243510 bytes) Neutrophil engulfing anthrax bacteria. Cover credit: The micrograph was taken by Volker Brinkmann with a Leo 1550 scanning electron microscope. Taken from PLoS Pathogens Vol. 1(3) November 2005. Available in http://en.wikipedia.org/wiki/File:Neutrophil_with_anthrax_copy.jpg 3) Neutrophil granulocyte smear, MayGrunwal-Giemsa. 100x oil immersion. Tommaso Leonardi. 30 octubre de 2001. En : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neutrophil.jpg>

Las células de la inmunidad innata o inespecífica son capaces de luchar contra la infección ya en su inicio, identificando grupos de patógenos. Para ello utilizan receptores idénticos entre sí que reconocen moléculas comunes a grupos patógenos[28]. En este reconocimiento participa un grupo de receptores llamados receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRRs). Estos receptores localizados en la membrana de la célula defensiva, incluyen la familia de proteínas tipo Toll o TLRs (Toll like receptors), CLR (receptores lectin tipo C), RLR (RIG-1, retinoica acid-inducible gene-L) y NLR (Nod-like receptors), su función es detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que están presentes en los microorganismos y que son esenciales para la supervivencia y patogenicidad, condición que hace que la tasa de mutación sea mínima. También son capaces de reconocer moléculas propias derivadas de un daño tisular excesivo actuando como señales de peligro endógeno, se denominan como patrones moleculares asociados a daño (DAMPs)[28]. Ahora se conoce que los receptores tipo Toll son cruciales en el reconocimiento de estructuras microbianas y para la respuesta de la microbiota intestinal a las diversas agresiones que sufre el organismo. Los TLR se unen a los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, la flagelina de los flagelos de las bacterias móviles, al ácido lipoteicoico de las bacterias gram positivas, y a otros componentes de hongos y parásitos. Lo que no está claro es como distinguen los patógenos del resto de flora comensal[25].

La activación de estos receptores da lugar a una respuesta inmediata que puede llegar a ser muy intensa y que pone en marcha distintas funciones celulares, como la fagocitosis y la secreción de gránulos intracelulares, la liberación de citoquinas (proteínas que regulan la intensidad y duración de la respuesta inmune), enzimas, moléculas de adhesión y numerosos

mediadores celulares. En un proceso infeccioso se ponen en marcha varias vías de señalización que se activan simultáneamente para poder dar una respuesta inmune adecuada. El monocito reacciona rápidamente ante moléculas como la endotoxina (lipopolisacárido) que se une a su receptor CD14. A través de los receptores Toll-like (proteínas transmembrana), se activan vías de señalización intracelular y factores de transcripción que hacen expresar genes para la síntesis de citoquinas. Entre ellas destacan el TNF- α y la IL-1 β , que presentan distintos efectos sinérgicos (fiebre, taquicardia, mialgias, escalofríos, somnolencia). Otras como IL-6 y IL-8, actúan de forma sinérgica con la TNF- α o potencian las respuestas celulares como el INF- γ o el PAF[29].

Por otro lado también se estimula la inmunidad adquirida o específica, que es capaz de identificar distintos tipos de patógenos muy similares por los antígenos que los distinguen. No solo mejora el reconocimiento sino que lo recuerda durante mucho tiempo (memoria inmunológica)[27].

Los linfocitos T CD4 helper tipo1 segregan citoquinas inflamatorias y los linfocitos T CD4 helper tipo 2 citoquinas antiinflamatorias. También se elevan rápidamente los niveles de los antagonistas de los receptores de la IL1 que bloquean la acción de IL-1 β , y de los receptores solubles del TNF- α que antagonizan el TNF circulante. El LBP, el receptor soluble CD14 y la PCR actúan también inhibiendo la respuesta inflamatoria. Una respuesta inflamatoria excesiva puede llevar al organismo a frenarla, llegando a la depresión de las funciones de los monocitos con la consecuente inmunodepresión[29].

En una segunda fase estos mediadores han activado diversos sistemas plasmáticos como la coagulación, fibrinólisis, complemento y cininas. La IL-1 β , también genera fosfolipasas que producen liberación de metabolitos del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana. Se forman así prostaglandinas que producen efectos sobre el centro termorregulador hipotalámico. La IL-1 β , junto con la TNF- α también actúa sobre las células musculares induciendo la formación de prostaglandinas que induce lesión muscular directa. En esta fase los efectos antiinflamatorios se deben al cortisol, la adrenalina, la IL-10 y la PCR. La consecuencia es una lesión endotelial generalizada. Esto puede evolucionar a activación de la coagulación y disminución de la fibrinólisis. Las células endoteliales a su vez segregan óxido nítrico que es capaz de lesionar enzimas mitocondriales de los microorganismos. También tiene efectos citolíticos sobre el huésped que puede causar lesión endotelial y aumentar la permeabilidad capilar. La IL-8 y el PAF, hacen que las moléculas de adhesión que controlan la relación leucocito endotelio se expresen. La adherencia y activación de los leucocitos producen un efecto inflamatorio inmediato[29].

Todos estos mecanismos conducen a una lesión vascular generalizada por alteración endotelial y depósitos de fibrina.

La evolución dependerá de la respuesta a la infección. Si predomina el efecto inflamatorio (SIRS), se progresa a disfunción orgánica, se mantiene el shock séptico. Si predomina el efecto antiinflamatorio (SRAC) se produce una inmunosupresión con un aumento de susceptibilidad a nuevas infecciones. La alteración en la homeostasis se recupera mejor cuando hay equilibrio entre ambos síndromes.

En el caso concreto de la bacteriemia, éste sucede cuando hay una multiplicación de las bacterias superior a la capacidad de los bacteriófagos[30]

Los síntomas aparecen por la producción de toxinas por parte de las bacterias o a la producción de citocinas de las células inflamatorias. Los signos y síntomas de la bacteriemia pueden ser variables, y pueden ir desde su ausencia (denominada silenciosa o subclínica) o cursar con cuadros mucho más graves. Tradicionalmente la sepsis se asoció a microorganismos Gram negativos, ya que contienen endotoxinas, pero ahora se sabe que ésta, también puede ser causada por Gram positivos.

Varios mecanismos se encargan de eliminar los microorganismos que han accedido al torrente circulatorio. En individuos sanos la entrada de bacterias en la sangre se clarifica al cabo de 30-45 minutos[30].

Las bacterias encapsuladas son más difíciles de eliminar pero existen anticuerpos específicos (opsoninas) que aumentan su eliminación.

Clasificación

Según sean los mecanismos por los que la bacteria accede a la sangre se producen bacteriemias transitorias, intermitentes o continuas[15]:

- **Bacteriemia continúa**, los microorganismos acceden a la sangre de forma continua. Suele presentarse en infecciones intravasculares, como sucede en la endocarditis o en dispositivos endovenosos infectados. Esta situación también se produce en las primeras semanas de la fiebre tifoidea o de la brucelosis.
- **Bacteriemia intermitente**, se produce cuando las bacterias se liberan a la sangre de forma intermitente. Generalmente procedentes de un foco infeccioso extravascular y que se presenta como complicación de esas infecciones.
- **Bacteriemia transitoria**, generalmente auto limitada y benigna que suele aparecer como consecuencia de manipulaciones en superficies mucosas no estériles como extracciones dentales, a través de una herida o traumatismo, etc. también en cirugía de

áreas contaminadas, etc.[30] Habitualmente está causada por microorganismos de la propia flora.

Atendiendo al foco de origen de las bacteriemias, se conocen como bacteriemias primarias, aquellas en las que el microorganismo aislado en el hemocultivo no guarda relación con ningún foco infeccioso. Determinados microorganismos alcanzan con facilidad el sistema circulatorio, como *Salmonella typhi*, *Brucella spp*, o *Neisseria meningitidis*.

Cuando la multiplicación de los microorganismos resultante de la infección de un órgano o un tejido se disemina hacia la sangre hablamos de bacteriemia secundaria. Este hecho hace aumentar la gravedad de la infección inicial y empeora su pronóstico. A su vez, las bacteriemias pueden crear infecciones metastásicas, es decir pueden propagar los microorganismos a otros órganos a través del torrente circulatorio.

En un tercio de las bacteriemias detectadas no se puede filiar el origen de los microorganismos hallados.

Por otro lado, también se ha clasificado la bacteriemia según el lugar donde se ha producido, así:

- **bacteriemias de origen comunitario o extra hospitalario (BC)**, cuando se producen fuera del ámbito hospitalario incluyendo las primeras 48-72 h de un ingreso hospitalario.
- **bacteriemias de origen nosocomial o intrahospitalarias (BN)**, cuando se producen 48-72 horas después del ingreso hospitalario.

En la actualidad esta clasificación ha quedado anticuada, ya que se han ampliado los tipos de atención en los centros sanitarios, por ejemplo, se prestan múltiples cuidados en Hospitales de Día todos ellos de complejidad creciente, se realizan exploraciones complementarias invasivas a nivel ambulatorio y se dispone de unidades de cirugía mayor sin ingreso. A este creciente grupo habría que añadir los pacientes que viven en residencias, los pacientes portadores de dispositivos invasivos (catéteres venosos, sondas, etc.) así como pacientes en hemodiálisis. En este contexto, algunos autores, han propuesto nuevas clasificaciones contemplando las situaciones mencionadas anteriormente. Así Friedman et al.[31], después de un análisis de bacteriemias, concluyen que se debería añadir una tercera categoría para todos estos pacientes, denominándola **bacteriemia relacionada con la atención sanitaria (BRAS)**. El aspecto más importante de esta consideración es enfocar correctamente el tratamiento antibiótico empírico ya que el agente causal en este último grupo de pacientes es más parecido a la flora hospitalaria que a la de la comunidad.

En otro estudio llevado a cabo por Siegman-Igra, Y et al.[32], se proponen cinco categorías, añadiendo a las dos clásicas:

- Infecciones en pacientes dados de alta recientemente
- Infecciones en pacientes procedentes de residencias de ancianos.
- Infecciones debidas a procedimientos invasivos realizados en el momento o antes del ingreso hospitalario.

En las diversas series presentadas tanto la etiología como la mortalidad de los episodios de bacteriemia relacionada con la atención sanitaria son similares a los episodios nosocomiales propiamente dichos. (Tabla 2)

Tabla2. Etiología de las bacteriemias según su lugar de adquisición. Serie de Siegman-Igra [32]

	Bacteriemias comunitarias		Bacteriemias (BRAS)*		Bacteriemias nosocomiales	
	n	%	n	%	n	%
M. Gram positivos						
<i>S. aureus</i>	25	6,5	27	10,63	37	7,8
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA)	4	1,0	11	4,33	28	5,9
Coagulasa negativos	4	1,0	8	3,15	5	1,1
<i>S pneumoniae</i>	35	9,1	17	6,69	10	2,1
<i>Enterococcus spp</i>	17	4,4	14	5,51	46	9,7
Otros	33	8,6	6	2,36	9	1,9
Total	118	30,6	83	32,68	135	28,5
M. Gram negativos						
<i>E. coli</i>	190	49,4	64	25,20	50	10,5
<i>Klebsiella spp</i>	19	4,9	22	8,66	72	15,2
<i>P aeruginosa</i>	4	1,0	13	5,12	43	9,1
Otros	49	12,7	63	24,80	144	30,4
Anaerobios	5	1,3	8	3,15	8	1,7
Total	267	69,4	170	66,93	317	66,9
Hongos	0		1	0,39	22	4,6
Total	385	100	254	100	474	100

*(BRAS) Bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria.

Aunque el término "relacionada con la asistencia sanitaria" utilizado por la American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA)[33] aplicado a Neumonías en 2005 suscitó controversia[34]. En la actualidad este término se ha incorporado en relación a bacteriemia, constituyendo en la mayoría de estudios recientes una categoría distinta[31, 32,

35]. Los resultados del estudio de Lenz et al en 7.712 pacientes con bacteriemia, aplicando estas tres categorías y analizando varios datos como edad, etiología, estancia, etc. refuerza esta clasificación[36], aunque otro estudio multicéntrico desarrollado en 15 hospitales que evaluaron la mortalidad y el tratamiento empírico en bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria frente a la adquirida en la comunidad, concluyó que presentar una bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria no fue predictor para recibir un tratamiento antibiótico inapropiado, ni presentó una mortalidad incrementada[37].

Tabla 3. Características de las bacteriemias. Lenz et al 2012[36]

	Bacteriemia Comunitaria (BC)	Bacteriemia relacionada con la atención sanitaria (BRAS)	Bacteriemia Nosocomial (BN)	p
N: 7712 (%)	3088 (40%)	2492 (32%)	2132 (28%)	
Edad	61,2 (45,7-75)	70,8(54,9-81)	68(53,1-78)	<0,001
S Charlson (Media)	1 (0-2)	2 (0-4)	2 (1-4)	
Estancia	8(4-14)	9(5-18)	15(6-36)	
Mortalidad cruda	335 (11%)	449 (18%)	639 (30%)	
Etiología				
<i>S aureus</i>	366 (11)	475 (17)	607(26)	
<i>S coag. Neg</i>	96 (3)	160 (6)	241 (10)	
<i>S pneumoniae</i>	470 (14)	177(6)	39 (2)	
<i>E faecalis</i>	68 (2)	103 (4)	115 (5)	
<i>E coli</i>	1023 (31)	689 (25)	340 (14)	
<i>K pneumoniae</i>	135 (6)	184 (7)	482 (6)	
<i>P aeruginosa</i>	32 (1)	83 (3)	105 (4)	
Otros	1062 (33)	878 (32)	768 (33)	
Polimicrobianas	170 (6)	260 (8)	183 (9%)	BC vs BRAS/BN <0,001

En este mismo estudio[36], la resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* fue del 9% en las cepas comunitarias, mientras que tanto en las relacionadas con la asistencia sanitaria como en las nosocomiales esta resistencia fue del 16% (p<0,001). Lo mismo ocurrió en la resistencia a

ceftriaxona, ya que la resistencia de las cepas comunitarias fue del 2% frente a un 5% y 7% en las RAS y las nosocomiales respectivamente.

Algo similar se observó con las cepas de *S aureus*. Las cepas comunitarias presentaron un 7% de resistencia a la meticilina vs el 16% que presentaron los otros dos grupos ($p < 0,001$). Sin embargo este hecho no sucedió en cepas de *S. pneumoniae* en las que la resistencia a la penicilina fue baja en y prácticamente indistinta en las tres categorías. Los autores concluyen que las bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria debieran ser consideradas una nueva categoría y constar así a diferentes efectos como tal, ya que en su experiencia presentan en general características intermedias entre las dos categorías clásicas.[36]

Etiología de las bacteriemias

La flora causal de las bacteriemias ha ido cambiando con el tiempo, acorde con los avances de la medicina. En su día, el descubrimiento de la penicilina trajo consigo una disminución de las bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos. Entre los años 80 y principios de los 90 se volvió a observar un resurgimiento de los Gram positivos, sobre todo a expensas de *S aureus* y *S coagulasa* negativos, motivado por el aumento de maniobras invasivas, catéteres, etc. Ya en los 90 se produce un resurgimiento de los bacilos Gram negativos, en el que éstos adquieren protagonismo en una proporción 3:1 respecto a los Gram positivos. Con el tiempo también han disminuido los aislamientos de anaerobios[29]. La medicina ha continuado avanzando y entrados los 90 siguen aumentando la práctica, el número y la complejidad de técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas. Adicionalmente, el arsenal antimicrobiano también ha aumentado de forma considerable, pero la contrapartida ha sido la emergencia de resistencias que está avanzando de forma continua, y que en estos momentos está causando una profunda preocupación entre los expertos.

Todos estos avances han logrado aumentar la supervivencia tanto de pacientes graves como de la población en general. Según datos de la Organización mundial de la Salud, la media global de esperanza vida en 2011 fue de 70 años, con grandes diferencias entre países desarrollados y subdesarrollados. [38]. Este aspecto también es importante en la etiología esperable en un país u otro. Por ejemplo, en África subsahariana se constató que la bacteriemia extrahospitalaria era responsable de aproximadamente el 25% de las muertes de niños mayores de 1 año[10]. En otros estudios realizados en Etiopía y Uganda, la incidencia de bacteriemia en niños con malnutrición grave se situó entre el 21 y el 36%[39-41]. En el estudio de Alem y colaboradores predominaron los cocos Gram positivos y dentro de estos predominaron los *Staphylococcus* spp, 68,6%, seguidos de *Klebsiella* spp 31,4%. La malnutrición afecta la inmunidad innata y la adquirida, incrementando la susceptibilidad a la infección y la gravedad cuando ésta sucede. Además puede enmascarar los signos y síntomas de las enfermedades infecciosas retrasando

así la instauración del tratamiento e incrementando la morbi-mortalidad, por lo que se ha recomendado en las guías la administración rutinaria de antibióticos en el tratamiento de niños que presentan malnutrición grave[39].

El tipo de microorganismos aislados en las bacteriemias puede variar en gran manera según la edad del paciente, su estado de inmunidad, las enfermedades de base o comorbilidades y el ámbito donde la ha adquirido. Si bien las características del huésped pueden variar su susceptibilidad a las infecciones, también el factor geográfico es importante, pudiéndose dar diferencias entre países desarrollados, subdesarrollados, pero también incluso entre distintos ámbitos de ellos.

Adicionalmente, gracias a los constantes avances de la medicina, en la actualidad múltiples pacientes reciben distintos tratamientos a nivel ambulatorio, llevando dispositivos invasivos de forma más o menos permanente, con el consecuente riesgo ya que los puntos de inserción de catéteres, rompen la solución de continuidad de la piel. Esto contribuye a que algunas bacterias, especialmente las Gram positivas puedan acceder al torrente sanguíneo, en especial los estafilococos coagulasa negativa ya que muchos de ellos forman parte de la flora cutánea. Tanto los estafilococos como los estreptococos son capaces de producir una exotoxina que puede ser causa del síndrome de shock tóxico. Por otro lado *S aureus* tiene afinidad por el endocardio, pudiendo causar endocarditis, también puede ser causada por estreptococos alfa hemolíticos, habitualmente flora de la cavidad bucal. Otro grupo de bacterias Gram positivas que produce infección intrahospitalaria, son los enterococos, especialmente *E faecium* y *E faecalis*, en ocasiones considerados inocuos pero que en la actualidad se reconocen como causantes de infecciones de orina y de heridas, también son capaces de producir endocarditis. Estos suelen ser flora intestinal y con frecuencia contaminan la piel[42].

Si bien el aumento en el uso de dispositivos invasivos hizo incrementar la incidencia de microorganismos Gram positivos en la actualidad han emergido los bacilos Gram negativos. Estos producen shock séptico con más frecuencia, ya que las membranas celulares contiene endotoxinas que se liberan cuando se lisa la bacteria.[42]. Los microorganismos involucrados con más frecuencia en estos cuadros son los meningococos, las enterobacterias (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, etc) y *Pseudomonas* spp.[29]. Merecen mención también, las fungemias, graves infecciones que se observan en pacientes inmunodeprimidos o intervenidos de cirugía abdominal y también la aparición de brotes en algunos hospitales a causa de cepas multiresistentes[29], en parte fomentado por el uso de antibióticos.

Otros factores que han influido en la etiología de las bacteriemias tienen relación con la selección de microorganismos derivada de la presión antibiótica. El uso de antimicrobianos no está exento de problemas ya que puede contribuir a cambiar la flora de un determinado hospital o zona o inducir la aparición de resistencias, por ejemplo, el uso de cefalosporinas de tercera generación a finales de los 80, se tradujo en un aumento de *Enterococcus* spp, y en

cuanto a la aparición de resistencias, en determinados países se observa un emergencia de resistencias tanto en microorganismos Gram positivos como Gram negativos y aunque se han intentado distintas estrategias encaminadas a evitar estas consecuencias no se ha hallado ninguna eficaz.

Aunque este fenómeno, que sucede a nivel mundial, se observa de forma más acentuada en hospitales, cada vez es más frecuente observar cepas multiresistentes en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Preocupan especialmente en Europa el incremento continuado de cepas de *K pneumoniae* y *E coli* productoras de betalactamasas de espectro ampliado principalmente[43]. Igualmente se ha reportado un aumento en la incidencia de bacterias multiresistentes en ámbitos rurales [11]. Kraker et al demuestran que el numero de aislamientos procedentes de bacteriemias de 27 países europeos reportados al European Antimicrobial Resistanse Surveillance System (EARSS) entre 2002 y 2008, ha aumentado de manera notable en los cinco microorganismos más predominantes, *S aureus*, *E coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. En números absolutos se han incrementado un 47%, con un promedio anual del 6,4%, concretamente los cambios más importantes los presentaron *E coli* con un aumento anual del 8,7%, y *E faecium* con un 19,3%. La tasa de bacteriemias producidas por bacterias sensible muestran un monótono aumento aunque mucho menor que las ocasionadas por bacterias multiresistentes, lo que sugiere que estas últimas infecciones no reemplazan a las otras, causando infecciones adicionales, pero son necesarios más estudios que permitan afirmarlo. También se observan variaciones por países[44]

En relación al lugar de adquisición, existen claramente diferencias entre la etiología de la bacteriemia nosocomial, la asociada a la atención sanitaria y la comunitaria. En las series nosocomiales predominaron los microorganismos Gram positivos (MG+) aunque en estudios que se aportan a continuación se asiste a un aumento de los Gram negativos (MG-), alcanzando incidencias similares (Tabla 4).

Tabla 4. Etiología de las bacteriemias según su lugar de adquisición. Serie de Pien[45].

Etiología	Comunidad	%	Nosocomial	%	RAS	%
M. Gram pos	109	45,6	275	43,9	252	54,4
M. Gram neg	123	51,5	259	41,4	197	42,5
Hongos	5	2,1	90	14,4	11	2,4
Micobacterias	2	0,8	2	0,3	3	0,6
Total	239	100	626	100,0	463	100,0

Lo mismo se observa en la serie publicada en el estudio de Muñoz et al[46], si bien en las dos últimas décadas habían observado un predominio de los microorganismos Gram positivos,

aproximadamente desde el 2000-2002 se produjo un aumento de los Gram negativos, alcanzando una incidencia similar en ambos grupos desde entonces.

El estudio de Suljagic et al. sobre bacteriemia nosocomial incluyó bacteriemias en pacientes tanto de unidades de críticos como de unidades convencionales, con un total de 161 casos, en los cuales incluso se da una incidencia más alta de Gram negativos, representando el 51% de los aislamientos frente al 44,9% de Gram positivos y un 4,1% de hongos[47].

Factores de riesgo para la aparición de sepsis o bacteriemias

1. Factores intrínsecos del propio paciente:

En algunos casos el aislamiento de los microorganismos en la sangre, puede tener en algunos casos un significado concreto y puede orientar sobre la presencia de patologías concretas como por ejemplo, el aislamiento de *S. bovis* puede indicar enfermedad colónica o endocarditis, o el *Clostridium septicum* que puede asociarse a enfermedad neoplásica[30].

Determinados grupos de pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar bacteriemias, como los pacientes con cirrosis, SIDA, diabetes, pacientes que reciben tratamiento quimioterápico, etc. Además, determinadas enfermedades de base o algunas inmunodeficiencias primarias pueden predisponer a sufrir bacteriemias por determinados microorganismos. Por ejemplo, la deficiencia en el complemento predispone a padecer sepsis meningocócicas, la agammaglobulinemia a las sepsis por *S pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B. También defectos en los fagocitos incluyendo la enfermedad crónica granulomatosa y otras deficiencias también son reconocidos factores de riesgo. Los pacientes esplenectomizados también tienen una predisposición a sufrir infecciones por bacterias encapsuladas, particularmente por *S pneumoniae* [48].

2. Factores de riesgo extrínseco

Uno de los principales factores de riesgo extrínseco es el uso de dispositivos invasivos, como los catéteres vasculares, los sondajes vesicales, etc. Causando *S epidermidis* la mayoría de bacteriemias relacionadas con catéteres, seguido por *S aureus*.

Los procedimientos invasivos son otro factor de riesgo. Cuando se manipula un área colonizada por bacterias, el grado de bacteriemia es directamente proporcional al número de microorganismos existentes y a la gravedad del traumatismo[49]. Cualquier manipulación que traumatice la piel o las mucosas puede producir un paso transitorio de bacterias al torrente circulatorio. Por ejemplo, la incidencia de bacteriemia transitoria después de una extracción dentaria oscila del 18-85%[50] Los traumatismos o heridas en la piel pueden ser la puerta de entrada de estafilococos[42].

3. Otros factores:

a) Tamaño del inóculo bacteriano.

El desarrollo de microorganismos en el foco de infección, facilita la posible invasión del sistema circulatorio de un número suficiente como para vencer las defensas del organismo. Es importante el control del foco de infección para evitar la progresión del cuadro clínico y situaciones más complicadas.

b) Manipulación de zonas sépticas.

La puerta de entrada de la bacteriemia suele ser un foco séptico (por ej. infección urinaria) o una maniobra invasiva que traumatice la piel y/o las mucosas, gastrointestinal, urológica o ginecológica.

c) Colecciones purulentas sin drenaje, no solo por la multiplicación de microorganismos, sino, porque el tratamiento antibiótico no puede penetrar en el interior de los abscesos. Una vez debidamente drenadas el riesgo casi desaparece.

Diagnóstico

El diagnóstico de las enfermedades infecciosas puede resultar difícil, ya que las manifestaciones clínicas son en ocasiones inespecíficas y variables. Este hecho se multiplica en casos de infecciones graves por la dificultad que entraña distinguir los pacientes que presentan algún grado de respuesta inflamatoria por una causa infecciosa de los que no lo son, con lo que el diagnóstico de la sepsis supone un reto. En estos casos tanto la clínica como los parámetros analíticos no son muy útiles e incluso los cultivos microbiológicos no siempre son fiables, ya que no siempre se consiguen cultivos positivos. Con el objetivo de reducir la mortalidad asociada a la sepsis grave en un 25%, la European Society of Intensive Care Medicine, el International Sepsis Forum, y la Society of Critical Care Medicine, desarrollaron la "Survival Sepsis Campaign" (SSC), que se implementó en tres fases, la Declaración de Barcelona, la creación de las pautas de actuación clínica en sepsis grave y shock séptico y la implantación de las medidas terapéuticas efectivas en la práctica clínica[51]. En el contexto de la campaña también se proporcionaron algoritmos para facilitar su diagnóstico[52].

Existe mucha evidencia científica que demuestra que el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano se corresponde con un mejor pronóstico, pero no hay que pasar por alto los posibles costes y sobretodo los problemas de resistencias derivados del uso indiscriminado de antimicrobianos, por lo que es importante reevaluar el tratamiento cuando se conoce el resultado de los cultivos microbiológicos realizados.

Dada la relevancia clínica, terapéutica y pronóstica y la inespecificidad de la clínica, se debe solicitar la extracción de hemocultivos siempre que exista la mínima sospecha de sepsis o bacteriemia. La fiebre o la hipotermia, escalofríos, la leucocitosis, un deterioro uni o

multiorgánico de etiología no aclarada, la aparición de shock o de compromiso hemodinámico de causa desconocida pueden dirigir hacia esta sospecha. También se deben indicar en niños pequeños o ancianos con disminución súbita de la vitalidad, ya que estos pacientes pueden no presentar la clínica típica de la bacteriemia. Así mismo también cuando existan infecciones graves, o en casos de fiebre de origen desconocido. La rentabilidad de los cultivos de sangre, varía entre un 2-20%.[15]. Sólo entre un 20 y 40% de los casos de septicemia grave presentan hemocultivos positivos y entre 40-70% de los pacientes en shock séptico[10].

La valoración clínica de los pacientes con sospecha de sepsis o bacteriemia debe integrar la anamnesis, con los signos y síntomas y las pruebas complementarias:

- 1) En la anamnesis, se deben recoger, datos de aparición del cuadro, los síntomas y el tiempo de evolución de estos, colonización por microorganismos potencialmente patógenos, tratamientos previos, enfermedades subyacentes, alergias medicamentosas, viajes, vacunaciones, lugar de trabajo, actividades de ocio, etc.

Es importante tener un alto índice de sospecha de sepsis y tener presente que esta cursa con un proceso dinámico por lo cual es importante tener al paciente cuidadosamente monitorizado y evaluado.

- 2) En la exploración clínica: Es prioritario establecer la gravedad. Los signos y síntomas varían según esta y se pueden volver más inespecíficos y cambiantes según la gravedad y las características de los pacientes. Existe un perfil de bacteriemias de poca gravedad, cuyos signos y síntomas son fiebre escalofríos taquicardia y que presentan buena evolución al instaurar el tratamiento antimicrobiano, en casos más graves puede aparecer sepsis, sepsis grave o shock séptico. En las formas simples de sepsis los síntomas son los de respuesta fisiológica a la infección, cuando hay progresión a sepsis grave y shock se va incrementando el cuadro clínico con la disfunción de órganos. Es importante tener un alto índice de sospecha de sepsis y tener presente que esta es un proceso dinámico por lo cual es importante tener al paciente cuidadosamente monitorizado y evaluado. Los signos y síntomas que se pueden dar en un paciente con sepsis son fiebre aunque también es posible encontrar pacientes que presenten hipotermia, sobretodo en sepsis grave, taquicardia, taquipnea, hipotensión, desorientación y oliguria principalmente. La monitorización de las constantes vitales de estos pacientes es básica pero también es necesario un detallado examen físico que comprenda la observación de la piel, de las heridas, el fondo de ojo, un examen de oídos, nariz, oro faringe, recto y vagina. Estos dos últimos pueden ser pasados por alto pero pueden aportar pistas valiosas para su diagnóstico y tratamiento, por ejemplo

encontrar la retención de un tampón vaginal por su posible implicación en un shock tóxico.

En pacientes ingresados en el hospital es necesario prestar especial atención a los dispositivos invasivos, a las heridas y a las úlceras por presión.

Algunos signos que pueden ayudar al diagnóstico como los rash cutáneos en forma de púrpura, la gangrena o embolias periféricas, el rash eritematoso o descamativo en los shocks tóxicos estafilocócicos o estreptocócicos, el ectima gangrenoso que se presenta en pacientes neutropénicos que padecen una bacteriemia por *P aeruginosa*, las lesiones en la retina que se presentan en la endoftalmitis por *Candida*, etc [3].

En las siguientes tablas se detallan los criterios diagnósticos de inflamación sistémica en respuesta a la infección.

Tabla 5. Criterios para la valoración de la sepsis

Sospecha de infección o infección documentada más alguno de los siguientes factores
<p>Signos clínicos generales</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fiebre (> 38,3°C) o Hipotermia (temperatura base < 36°C) ✓ Frecuencia cardíaca > 90/min-1 o más de dos sd por encima del valor normal según la edad ✓ Taquipnea ✓ Estado mental alterado ✓ Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20 mL/kg ml/kg durante más de 24 h) ✓ Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140 mg/dL o 7,7 mmol/l) en ausencia de diabetes
<p>Parámetros inflamatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] > 12 000 μL^{-1}) o Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC] < 4 000 μL^{-1}) ✓ Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras ✓ Proteína C reactiva en plasma superior a dos sd por encima del valor normal ✓ Procalcitonina en plasma superior a dos sd por encima del valor normal
<p>Parámetros hemodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)
<p>Signos de disfunción orgánica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipoxemia arterial ($\text{Pao}_2/\text{FIO}_2 < 300$) ✓ Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos) ✓ Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL or 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ✓ Anomalías en la coagulación (RIN > 1,5 o aPTT > 60 s) ✓ Íleo (ausencia de borborigmos)

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 μL^{-1}) ✓ Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 $\mu\text{mol/L}$)
<p>Parámetros y signos de perfusión tisular</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hyperlactatemia (> 1 mmol/L) ✓ Reducción en llenado capilar o moteado
<p>WBC = glóbulo blanco; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; RIN = razón internacional normalizada; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado.</p> <p>Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal > 38,5° o < 35°C), taquicardia (puede no observarse en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.</p> <p><i>Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250</i></p>

Tabla 6. Criterios de sepsis grave

<p>Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipotensión inducida por sepsis ✓ Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio ✓ Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos ✓ Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección ✓ Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ por neumonía como foco de infección ✓ Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 $\mu\text{mol/L}$) ✓ Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 $\mu\text{mol/L}$) ✓ Recuento de plaquetas < 100 000 μL ✓ Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1,5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.

- 3) Las exploraciones complementarias, en pacientes con sospecha de sepsis irán encaminadas:
- a. Apoyar el diagnóstico clínico (Hemograma, velocidad de sedimentación globular, etc.)
 - b. Valorar su repercusión (Equilibrio ácido-base, Lactato, Coagulación, Glucosa, Ionograma, Urea, Creatinina, Transaminasas, Troponina)
 - c. Conocer el foco de infección y el agente causante (sedimento y cultivo de orina, examen y cultivo de LCR, hemocultivos, otros cultivos según patología, Antígenos específicos, estudios de imagen, Ecocardiografía, Técnicas de diagnóstico rápido (PCR)

El recuento de total de leucocitos y de neutrófilos ha sido utilizado históricamente como marcador de infección, además se han utilizado diversos biomarcadores como indicadores de infección bacteriana que adicionalmente pueden aportar información pronóstica en procesos infecciosos y en pacientes con sepsis [12-15] como la proteína C reactiva y la procalcitonina, con limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, pero probablemente la mayor limitación de la procalcitonina sea su elevado coste, lo que hace que prácticamente sea inaccesible en países en vías de desarrollo

Pierrakos et al, llevaron a cabo una revisión de estudios sobre los biomarcadores que han sido usados en sepsis tanto en estudios clínicos como experimentales. En la revisión se describen 178 marcadores, utilizados en práctica clínica y estudios clínicos. En la sepsis se describe la utilización de muchos biomarcadores condicionado por la compleja fisiopatología de la sepsis que implica muchos mediadores de inflamación y otros mecanismos, la coagulación, el complemento, la apoptosis, la inflamación se ven envueltos y se han descrito marcadores para cada unos de ellos por separado. La complejidad del proceso hace que se afecten además muchas células de tejidos y órganos todos ellos con un gran número de biomarcadores candidatos a ser utilizados (Ej. relacionados con el daño endotelial, como Laminina, que se incrementa en casos de sepsis vs los controles sanos, Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, se ha utilizado como predictor de fallo multiorgánico, Neopterin, Endothelial progenitor cells (cEPC), Endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM)-1 (cellular and soluble), Angiopoietin (1 y 2) que distinguen entre supervivientes y no supervivientes [53].

Estos autores concluyeron que existen muchos biomarcadores que pueden ser de ayuda en el diagnóstico de la sepsis pero que ninguno tiene suficiente especificidad y sensibilidad para ser utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica. La proteína C reactiva y la procalcitonina han sido los más utilizados pero tienen limitaciones en distinguir sepsis de otros síndromes inflamatorios y en predecir su evolución. En vista de la compleja y cambiante respuesta del organismo a la sepsis es posible que se requiera una combinación de más de un biomarcador, sin embargo esto requerirá más evaluaciones[53].

Pronóstico

La bacteriemia presenta una alta mortalidad asociada entre el 15-30%, su pronóstico está relacionado con distintos factores, como son la edad, las enfermedades de base, el lugar de adquisición, los microorganismos implicados, el origen de la infección y la rapidez en la instauración del tratamiento antibiótico administrado, siendo únicamente sobre este último factor sobre el que se puede influir para mejorar el pronóstico[22] de este grave cuadro clínico. Este es uno de los motivos por los que el seguimiento de las bacteriemias en un hospital está justificado.

Respecto a los factores de mal pronóstico, los identificados como más relevantes han sido la adquisición nosocomial, la edad superior a 65 años, el desarrollo de shock séptico, el origen pulmonar, el foco no filiado, la aparición de coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de base grave y recibir un tratamiento antibiótico inadecuado [15, 16, 29].

Blot et al en su estudio en pacientes críticos clasificó las bacteriemias nosocomiales según el riesgo de mortalidad en relación al foco infeccioso que las originó, así, definió bacteriemias de bajo riesgo aquellas asociadas a una mortalidad igual o inferior al 30%, consideró en este grupo, las secundarias a foco urinario, de catéter, de piel y partes blandas, las de riesgo intermedio con una mortalidad entre el 31-50% corresponderían a bacteriemias primarias, y las bacteriemias de alto riesgo con una mortalidad superior al 50%, las secundarias a infecciones del tracto respiratorio bajo y las abdominales. Así mismo también observó un aumento de mortalidad en las bacteriemias polimicrobianas así como en las producidas por *P aeruginosa*[54]. Otros autores han utilizado esta misma clasificación aunque con variaciones[55, 56]. Esta clasificación se basa en el impacto clínico que puede tener el foco de infección. También es importante e incidirá sobre el pronóstico, el poder controlar el foco que causó la bacteriemia.

En el estudio de Ferrer et al[6], que tenía como objetivo determinar si la formación tenía impacto sobre el proceso de atención y la mortalidad entorno a la "Survival Sepsis Campaign", mostró que en el periodo post intervención los pacientes tenían un riesgo más bajo de morir (44,0% [IC95%, 41%-47%] vs 39.7% [IC 95%, 37%-42%]; p=0,04). En los procesos de cuidados, los indicadores que mostraron mayor cumplimiento (>50%) fueron el practicar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico (54.4% [IC95%, 51%-58%]) y la rápida administración de antibióticos de amplio espectro (66,5% [IC95%, 63%-70%]). Las principales fuentes de infección fueron la neumonía y las infecciones abdominales agudas[6].

Levy et al en trabajo en el que se evalúan los resultados agregados de la Campaña sobrevivir a la sepsis con datos de EEUU, Europa y Sudamérica, constataron que la aplicación de tres de las medidas incluidas en el protocolo se asociaron a una disminución significativa de la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave y shock séptico durante los dos años que duró el estudio. Una vez ajustados los pacientes por sus características basales, las medidas en las que se mejoró con la campaña, fueron, la administración de antibióticos de amplio espectro (OR 0,86; IC95%, 0,79–0,93; p ≤ ,0001), la obtención de los hemocultivos antes de iniciar el tratamiento (OR, 0,76; IC95%, 0,70– 0,83; p ≤ 0,0001), y mantener el control de la glucosa en sangre (OR 0,67; IC95% , 0,62– 0,71; p ≤ 0,0001[57].

Un componente importante de la mortalidad en la sepsis es el fallo multiorgánico pero se desconoce el mecanismo patogénico que lleva a la muerte.

Tratamiento

El tratamiento estará condicionado por la gravedad y la evolución del cuadro. En casos leves bastará con vigilancia e instauración de terapia antimicrobiana de forma rápida y de amplio espectro para después des escalar.

En casos más graves se puede precisar además de apoyo hemodinámico, respiratorio y metabólico (Tabla 7). Existen algoritmos de tratamiento proporcionados por la Campaña sobrevivir a la sepsis.

Además de recoger los cultivos a la mayor brevedad para poder iniciar lo antes posible el tratamiento, es indispensable suprimir, controlar o drenar el foco de infección cuando lo hay. Lo que hace importante iniciar una búsqueda cuidadosa de posibles infecciones ocultas, urinarias, digestivas, etc.

En todo paciente con sepsis o shock séptico es prioritario conocer el foco y aplicar medidas de control de este en las primeras 6 horas. En caso de necesitar tratamiento quirúrgico este ira enfocado a causar el menor traumatismo posible[58, 59]

Tabla 7. Manejo de la Sepsis

Reanimación inicial
<ul style="list-style-type: none">➤ La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/L). Objetivos durante las primeras 6 h de reanimación:<ul style="list-style-type: none">a. Presión venosa central (PVC) 8–12 mm Hgb. b) Presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hgc. c) Diuresis $\geq 0,5$ mL/kg/hd. d) Saturación de oxígeno venosa central (vena cava superior) o saturación de oxígeno venosa mixta de 70% o 65%, respectivamente (grado 1C).➤ En pacientes con niveles elevados de lactato con reanimación destinada a normalizar el lactato (grado 2C).
Tratamiento antibiótico
<ul style="list-style-type: none">➤ La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico (grado 1B) y sepsis severa sin choque septicémico (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento➤ El tratamiento antimicrobiano empírico inicial incluya uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano y/o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis (grado 1B).➤ Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como Acinetobacter y Pseudomonas spp (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de P. aeruginosa (grado 2B). De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido

se sugiere para pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> (grado 2)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tratamiento de combinación empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con <i>S. aureus</i>; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).
Control de fuente
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente, se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C). ➤ Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico severo, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) ➤ Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).
RECOMENDACIONES: ASISTENCIA HEMODINÁMICA Y TRATAMIENTO AUXILIAR
Tratamiento con fluidos para sepsis grave
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B). Administrar albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C).
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes, pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (grado 1C).
<ul style="list-style-type: none"> ➤ La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).
Vasopresores
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg (grado 1C): <ul style="list-style-type: none"> a. Norepinefrina como vasopresor de primera elección (grado 1B) b. Epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B). c. Se pueden añadir 0,03 U/min de vasopresina a norepinefrina (NE) con el intento de

<p>aumentar la PAM o disminuir la dosis de NE (UG) La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina más altas que 0,03-0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).</p> <p>d. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).</p>
<p>➤ No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM (grado 1C).</p>
<p>➤ No utilizar dopamina de baja dosis para protección renal (grado 1A).</p>
<p>➤ Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).</p>
<p>Tratamiento con inotrópicos</p>
<p>➤ Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min al vasopresor (si se usa) en presencia de: (a) disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (grado 1C)</p>
<p>➤ Evitar el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles supernormales predeterminados (grado 1B).</p>
<p>Corticosteroides</p>
<p>➤ <i>No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (véanse los objetivos para Reanimación inicial). De no poder lograr este objetivo, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).</i></p>
<p>➤ <i>No utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B)..</i></p>
<p>➤ <i>En los pacientes tratados, se ajusta la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).</i></p>
<p>➤ <i>No administrar los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).</i></p>
<p>➤ <i>Cuando se administre hidrocortisona, utilizar flujo continuo (grado 2D)</i></p>
<p>Calidad de la recomendación según el sistema GRADE: Este sistema clasifica la calidad de la evidencia como alta (grado A), moderada (grado B), baja (grado C) o muy baja (grado D) y clasifica la recomendaciones como sólidas (grado 1) o débiles (grado 2).</p>

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.

Así mismo se dispone de otras medidas de apoyo complementarias como pueden ser la administración de hemoderivados, la ventilación mecánica para el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis (ARDS), sedación, analgésicos y bloqueo neuromuscular,

el control de la glucosa, la técnica del reemplazo renal, tratamiento con bicarbonato, tratamiento de la trombosis venosa profunda, prevención de úlcera gastroduodenal aguda, nutrición, y definir los objetivos de atención.

Vigilancia

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y de Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene y el Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, elaboraron un documento de consenso dirigido a los programas de Control de Infecciones, en el que se recomienda el seguimiento de bacteriemias en los hospitales por diversos motivos:

- la bacteriemia nosocomial es un indicador que refleja la expresión más grave de las infecciones, su seguimiento puede dirigir a problemas que puedan estar sucediendo en el hospital y que no se hayan detectado por otras vías ya que la vigilancia de todas las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en los hospitales es inviable por el gran consumo de recursos que llevaría asociado. De todos modos, se han de considerar la punta de un iceberg,. En la actualidad, la mayoría de hospitales monitorizan infecciones del sitio quirúrgico relacionada con algunos procedimientos concretos, como cirugía protésica y cirugía de colon, principalmente, infecciones producidas por microorganismos multiresistentes, infecciones en pacientes críticos y la bacteriemia relacionada con catéter venoso central, aunque son muchos los hospitales que realizan seguimiento de todas las bacteriemias.
- Monitorizar la bacteriemia relacionada con el catéter venoso central, así como la relacionada con otros tipos de dispositivos invasivos, permitirá conocer las tasas propias e implementar estrategias de mejora.
- la vigilancia está justificada también para garantizar que todos los pacientes afectados por esta grave patología, que presenta una mortalidad de entre el 12 y el 50%, reciban un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Relacionado con este aspecto, es útil disponer de biomarcadores que puedan alertar de la buena o mala evolución a la espera de finalizar los cultivos y que posibiliten la modificación de dicho tratamiento en base a la evolución del paciente. Así mismo permite adecuar la terapéutica antimicrobiana una vez conocido el resultado definitivo del cultivo microbiológico.
- También es importante disponer de datos sobre el número de hemocultivos contaminados para calcular porcentajes, que idealmente deberían mantenerse sobre un 3-3,5%[15]. Identificar desviaciones permite establecer estrategias de mejora en la extracción de estos, lo que además de ahorrar costes y trabajo innecesario evitará

también algunos tratamientos antibióticos ante la posible significación clínica que se les pueda asignar a manifestaciones clínicas que no precisan de esta cobertura antimicrobiana. Por otro lado, estos resultados pueden empujar a retirar algún catéter ante posibles dudas, con todos los problemas que eso lleva añadido (pérdida de capital venoso, posible iatrogenia, etc.). El seguimiento prospectivo de las bacteriemias ayuda a en muchas ocasiones a discernir entre contaminación y bacteriemias secundarias a catéter, etc.

En nuestra experiencia el seguimiento de bacteriemias actuó como una alerta en la detección de determinados problemas como por ejemplo, bacteriemias relacionadas con la realización de biopsias prostáticas[60], o la incidencia de bacteriemias secundarias a flebitis causadas por catéteres periféricos (datos sin publicar). Incidencias solucionadas posteriormente con distintas estrategias.

En relación a este último punto, los grupos de seguimiento de bacteriemias proporcionan información fidedigna sobre la infección relacionada con el catéter y con otros tipos de dispositivos invasivos, ya que se valoran todos y cada uno de los hemocultivos de forma prospectiva, descartando las posible contaminaciones después de ser evaluadas de forma estricta.

Para la vigilancia de las infecciones relacionadas con el sistema sanitario son necesarios los equipos multidisciplinares de control de infecciones, en los que es básica la existencia de un equipo entrenado de enfermeras con conocimientos específicos en control de infecciones, ya que éstas tienen un importante papel en los trabajos de vigilancia, puesto que conocen bien el funcionamiento del hospital, están en contacto con los enfermos ya sea directamente o mediante la información procedente de otros los profesionales y, finalmente conocen las técnicas y los procedimientos.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La primera línea de trabajo pretende demostrar si es posible conseguir una disminución de la bacteriemia asociada a catéter con una estrategia adecuada y adaptada a nivel global, que incluya todos los pacientes no críticos ingresados en el hospital.

Los pacientes que son atendidos en los hospitales frecuentemente precisan de la inserción de catéteres. Estos dispositivos pueden ser una puerta de entrada de microorganismos que posteriormente producen infecciones graves como las bacteriemias. Las complicaciones infecciosas relacionadas con estos no son despreciables, en un hospital pueden suponer entre un 30-40% de las bacteriemias nosocomiales. Aunque muchas de ellas se producen fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos, el equipo de Pronovost llevó a cabo una estrategia en las UCI en EEUU, consiguiendo tras la introducción de un paquete de medidas, una mejora en las tasas de infección[61].

Bajo la hipótesis de que es posible disminuir las tasas de infección relacionada con estos dispositivos a nivel de todo el hospital, mediante el establecimiento de medidas que garanticen una correcta práctica en la inserción y cuidado de estos dispositivos, se planteó la primera línea de trabajo.

Una segunda línea de trabajo fue el resultado del seguimiento de los pacientes con bacteriemia que se lleva a cabo en el hospital. Su objetivo es garantizar el tratamiento empírico adecuado y una vez finalizado el cultivo microbiológico ajustar la terapéutica antimicrobiana. Se vigila a su vez la evolución de los pacientes en tratamiento empírico, con la finalidad de ofrecer consejo/asesoramiento para optimizar la terapéutica antimicrobiana.

Los antecedentes del segundo objetivo son un trabajo de Abidi et al. en el que se usaba la eosinopenia como criterio de infección para discernir entre pacientes con SIRS de causa infecciosa de los que no lo eran con el objetivo de racionalizar el uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados intensivos[62]. Sus resultados llamaron nuestra atención, y revisando la literatura la eosinopenia fue utilizada como criterio de infección a principios del S XIX, y en algunas experiencias se utilizó como factor pronóstico. Otros autores han utilizado cifras de los distintos tipos de leucocitos o combinaciones de ellos por ejemplo el cociente entre linfocitos y neutrófilos con el mismo fin. Con la hipótesis de que mantener la cifra de eosinófilos por debajo de la normalidad podía ser indicativo de mala evolución, introdujimos en nuestro trabajo la observación de esta variable. Así mismo la ampliamos a otros tipos de leucocitos, como el cociente entre linfocitos neutrófilos, que también consideramos que podían ser marcadores útiles de evolución.

OBJETIVOS

Objetivo del primer estudio (corresponde al primer artículo)

- Evaluar el impacto de una intervención multidisciplinar y multifocal en pacientes no críticos, para la reducción de bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales (BRC), basada en la corrección de factores de riesgo de la propia institución.

Objetivos específicos

- Identificación de factores de riesgo relacionados con el propio hospital

Objetivo del segundo estudio (corresponde al segundo artículo)

- Evaluar si la evolución del recuento de eosinófilos, así como el cociente entre neutrófilos/linfocitos pueden ser utilizados como marcadores clínicos de evolución en pacientes con bacteriemia.

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Los dos estudios que forman parte de esta tesis se han llevado a cabo en el Hospital del Mar. El Hospital del Mar es un hospital universitario de tercer nivel que cuenta con 400 camas y atiende una población de 350.000 habitantes. Entre las líneas de vigilancia de la Comisión de Infecciones, desde el año 2000, existe un equipo de seguimiento de pacientes que han presentado bacteriemia. Los objetivos del seguimiento son:

- 1) Asegurar que todos estos pacientes son tratados con una cobertura antibiótica empírica adecuada, valorando el resultado de la tinción de Gram, la patología de base, y el posible foco de infección;
- 2) Optimización de la terapia antibiótica una vez conocido el estudio de sensibilidad de los microorganismos detectados;
- 3) Conocer incidencia de bacteriemias extrahospitalarias e intrahospitalarias;
- 4) Conocer el número de pseudobacteriemias o número de hemocultivos contaminados. Todos los datos son recogidos en una base de datos que se actualiza prospectivamente.

Material y método para el objetivo 1 (Corresponde al primer artículo):

"El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de una intervención multidisciplinar y multifocal en pacientes no críticos, para la reducción de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales (BRC), basada en la corrección de factores de riesgo de la propia institución."

Población i Período para el objetivo 1

Grupo de estudio pre intervención: los pacientes portadores de catéter venoso central (CVC) insertado por dicho Servicio entre febrero y diciembre del año 2004.

Grupo de estudio pos intervención: El grupo de estudio pos intervención lo constituyeron los pacientes portadores de CVC insertado por el mismo Servicio, entre febrero y diciembre de 2006.

Los pacientes con bacteriemia relacionada con catéter venoso central fueron identificados a través del estudio de bacteriemias.

Diseño para el objetivo 1

Estudio pre-post intervención.

El estudio pre intervención permitió conocer la situación basal e identificar los factores de riesgo propios.

El estudio pos intervención permitió la evaluación de la intervención.

Intervención realizada

Se realizó un estudio pre-post intervención liderado por una enfermera del Programa de control de Infecciones y un cirujano.

La intervención se dirigió a todo el Centro y se basó en: 1) actualizar y consensuar los protocolos de inserción y mantenimiento de los CVC; 2) formación específica sobre los factores de riesgo identificados en el estudio pre intervención, difusión del nuevo protocolo y de las tasas de infección; 3) identificación, seguimiento y evaluación de los catéteres insertados durante el período pos intervención.

1) En el protocolo de inserción y mantenimiento se reforzó la manipulación aséptica de los catéteres y se generalizó el uso de clorhexidina alcohólica en monodosis para la preparación de la zona de inserción del catéter. También se introdujeron apósitos estériles transpirables plásticos para la fijación del mismo con el fin de mejorar los utilizados para los que se utilizaba gasa. Aunque en el estudio pre intervención el uso del conector Segur Lock en los catéteres de nutrición parenteral se identificó como factor protector, su desabastecimiento en el mercado imposibilitó su uso en el período pos intervención.

2) Para lograr la máxima difusión, la formación se realizó en sesiones, que se llevaron a cabo en los propios servicios, unidades de hospitalización y en todos los turnos, dirigidas a médicos, enfermeras y auxiliares de clínica. En total se llevaron a cabo cincuenta y dos sesiones. Paralelamente la enfermera que realizaba el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, reforzaba esta formación cada vez que observaba un posible factor de riesgo.

3) Los catéteres se identificaron a partir del registro que iniciaba el cirujano en el momento de la colocación y el seguimiento lo realizó una enfermera cada 48-72 horas hasta su retirada.

Variables recogidas para el objetivo 1

La variable principal fue la presencia de bacteriemia relacionada con el catéter, otras variables recogidas fueron datos de inserción, de mantenimiento, de retirada del catéter y datos del paciente.

Las variables de inserción recogidas fueron, el lugar anatómico de inserción, el espacio físico donde se realiza (reanimación, quirófano o áreas de hospitalización), tipo de catéter y complicaciones de la inserción.

Las variables de mantenimiento de los catéteres fueron el estado del apósito, el uso dado al catéter, apósito despegado y el número de llaves de tres pasos.

Las variables de retirada fueron, la fecha en que se produjo y el motivo de ésta. Cuando la retirada fue por sospecha de infección también se recogieron los cultivos realizados.

Finalmente las variables del paciente fueron, edad, sexo, enfermedad actual, antecedentes patológicos y la existencia de otra infección en el momento de la colocación del catéter.

Variables del estudio de seguimiento de bacteriemias:

Variables demográficas, número de historia clínica, fecha de ingreso, fecha de alta, éxitus, fecha de hemocultivo, tipo de bacteriemia, foco, lugar donde se produce, Servicio, unidad de ingreso hospitalario, agente etiológico, si se realiza propuesta de optimización del tratamiento empírico, tratamiento empírico, si se realiza propuesta de optimización del tratamiento dirigido, tratamiento dirigido, si hay aceptación por parte de los médicos responsables del paciente, número de asistencia de urgencias, número de asistencia hospitalaria. Para ambos estudios se agregaron diversas variables:

Definiciones para el objetivo 1

1. Se definió Bacteriemia Relacionada con Catéter (BRC) como un cuadro séptico en un paciente que presentase hemocultivos positivos, cuyo microorganismo coincidiese con el cultivo de la punta del CVC, de la piel, conexión o infusión, o cuadro séptico en paciente con hemocultivo positivo de probable origen de catéter no atribuible a infecciones de otras localizaciones con mejoría clínica al retirar el catéter[63] (Criterios del CDC adaptados). Como fue un estudio prospectivo permitió identificar las sepsis clínicas con catéter como único posible foco aunque estas se excluyeron del análisis.
2. Tanto las variables recogidas como los criterios utilizados para la definición de BRC fueron los mismos en los dos periodos comparados.

Análisis para el objetivo 1

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, calculando la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas, la T de Student para las variables continuas cuando presentaron

una distribución normal y la U de Mann–Whitney cuando la distribución no era normal, en el análisis univariado, y utilizando la regresión logística para ajustar en el multivariado.

A pesar de que la intervención se dirigió a todo el hospital, en el estudio pos intervención solo se analizaron los pacientes con catéteres insertados por el servicio de cirugía general, con el fin de poder comparar los resultados. También se excluyeron los catéteres con una duración inferior a tres días, dada la baja probabilidad de infección relacionada con ellos.

Material y método para el objetivo 2 (Corresponde al segundo artículo):

"El objetivo de este estudio fue evaluar si la evolución del recuento de eosinófilos, así como el cociente entre neutrófilos/ linfocitos pueden ser utilizados como marcadores clínicos de evolución en pacientes con bacteriemia".

Población y Período de estudio para el objetivo 2

Pacientes ingresados en el Hospital del Mar de Barcelona, que presentaron un primer episodio de bacteriemia tanto de origen comunitario como relacionado con la asistencia sanitaria durante el periodo 2004-2009

Criterios de exclusión: Se excluyeron de esta cohorte los menores de 18 años, los pacientes con cáncer hematológico y los pacientes HIV. Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes que presentaron un recuento de eosinófilos por encima del límite superior de normalidad. Se excluyeron los pacientes que presentaron segundos episodios de bacteriemia en un mismo ingreso porque la recurrencia de episodios de bacteriemia se ha relacionado de forma independiente con un aumento en la mortalidad[64]. Los pacientes de los que se dispuso de una única determinación analítica fueron excluidos del estudio de evolución del recuento de los diversos tipos de leucocitos. Sin embargo se mantuvieron para el análisis del valor de los recuentos en el momento en que se presentó la bacteriemia.

Diseño para el objetivo 2

Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes que presentaron un primer episodio de bacteriemia durante el ingreso.

Definiciones para el objetivo 2

Se definió bacteriemia como la presencia de microorganismos en la sangre identificados mediante el cultivo de ésta. En general, se consideraron microorganismos contaminantes

Staphylococcus coagulasa negativa, *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp. y otros que forman parte de la microbiota de la piel, siempre que su presencia no se repitiese en más de una muestra de hemocultivo procedente del paciente.

Para segregar la bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria de la comunitaria, se usó las definiciones del CDC adaptada, definiéndola como aquella que sucedió tres días después del ingreso y cuya causa no estaba presente en el momento del ingreso[63, 65]. Los criterios utilizados para definir los focos de infección que originaron las bacteriemias se basaron en las definiciones del CDC [63].

Los hemocultivos se recogieron según protocolos existentes en el hospital, con técnica estéril y de venas periféricas. Todos los datos provienen de la práctica clínica y, durante el periodo de estudio, no se aplicó ningún protocolo específico de periodicidad ni contenido de las analíticas.

Variables recogidas para el objetivo 2

La variable dependiente fue la mortalidad, las variables explicativas principales, el recuento de eosinófilos y el cociente entre neutrófilos y linfocitos (NLCR).

El resto de variables explicativas fueron los datos demográficos de los pacientes (edad, sexo), fecha en que se produjo la bacteriemia, foco infeccioso que la causó, microorganismos aislados, tipo de asistencia, fecha de ingreso, el estado al alta, definido como vivo o muerto y el tipo de patología (médica o quirúrgica), el uso de corticoides (utilizados al menos 96h entre los cinco días antes y después de la bacteriemia), y el uso de vasopresores (tomados al menos 24 horas en los cinco días antes o después de la bacteriemia). Para el cálculo de las comorbilidades se utilizó el índice Charlson[66]. Se añadieron además el valor del recuento leucocitario, de neutrófilos, de linfocitos y eosinófilos de todas las determinaciones.

Para aquellos pacientes en los que en un mismo día se dispuso de más de una analítica se recogió la primera. Para la realización de los análisis, los microorganismos identificados se agruparon en distintos grupos, en función de la tinción Gram, de que la bacteriemia fuera monomicrobiana o polimicrobiana, o que la causaran hongos. Así, se dividieron en, Bacteriemias monomicrobianas, clasificadas como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismos anaerobios, otros Gram-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, otros Gram-positivos, *Candida albicans* u otros hongos y bacteriemia polimicrobiana.

Parámetros de normalidad de la serie leucocitaria:

Leucocitos: 4-11,0 $10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos 2,5-8,2 $10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos 1,5-5,0 $10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos 0,05-0,5 $10^3/\mu\text{L}$, Monocitos 0,2-1,0 $10^3/\mu\text{L}$, Basofilos 0-1,23.4 $10^3/\mu\text{L}$

El analizador utilizado en el Laboratorio fue Sysmex XT-1800i. (Sysmex Asia Pacific Pte Ltd and Sysmex Corporation of Japan)

Análisis de los datos para el objetivo 2:

El resultado del primer análisis fue el que se derivó del estudio de la mortalidad cruda a los 15 días después de documentada la bacteriemia.

Las variables categóricas fueron expresadas de forma numérica y como tasa de mortalidad cruda.

Las variables continuas se expresaron como media, derivación estándar (sd), mediana y rango intercuartil (IQR). Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba del Chi Cuadrado y las variables continuas mediante el test de la U de Mann-Whitney.

El recuento de eosinófilos se clasificó en tres categorías definidas por su distribución en terciles. Se estudiaron otras clasificaciones pero los terciles eran más fáciles de interpretar y se correspondían mejor con los márgenes de normalidad en la cifra de eosinófilos. Así los terciles se definieron como, rango por debajo de la normalidad ($0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ - $0,0453 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), rango bajo pero dentro de la normalidad ($0,0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ - $0,1510 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) y rango normal y alto dentro de la normalidad ($0,1511 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ hasta un máximo de $1,4415 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). Adicionalmente el NLCR se agrupó en dos categorías: $\text{NLCR} \leq 7$ y $\text{NLCR} > 7$. Este punto se corresponde con la mediana de las medidas del NLCR y divide la muestra en pacientes con la razón en valores normales o altos respectivamente.

El método de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar la probabilidad acumulada de supervivencia del paciente de acuerdo con los recuentos de eosinófilos[67]. El recuento de eosinófilos es una variable tiempo dependiente, las curvas de Kaplan-Meier fueron estimadas utilizando el estimador de Nelson-Aalen para corregir el sesgo tiempo dependiente[68].

Para comparar las curvas de Kaplan-Meier se utilizó el método Log rank test con una regresión de Cox en modelo univariado. Para utilizar este método el conteo de eosinófilos para todos los pacientes en todos los días observados fueron interpolados linealmente para obtener una curva hipotética entre las muestras de sangre obtenidas. Para cada día estas curvas se compararon entre supervivientes y no supervivientes con el test de la U de Mann-Whitney.

Se hizo una regresión de Cox con riesgos proporcionales para evaluar las diferencias de supervivencia entre distintos niveles de eosinófilos ajustando por todas las variables

explicativas. En el modelo de Cox se tuvieron en cuenta la existencia de variables cambiantes con el tiempo y constantes [67, 69] como son los recuentos de eosinófilos y el cociente entre neutrófilos y linfocitos (NLCR). Las diferencias en la supervivencia se evaluaron con el hazard ratio (HR) no ajustados y ajustados y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) con el fin de conocer la precisión y significancia de las diferencias. La hipótesis de riesgos proporcionales se comprobó con las curvas log menos log de la supervivencia. En adición se realizó un análisis estratificado por uso de vasopresores para determinar si los eosinófilos se comportaban de forma distinta en cada estrato.

Se efectuó un subanálisis para establecer el valor pronóstico de la medida basal de eosinófilos sobre la mortalidad precoz a los 3 días. Se construyó una regresión logística para determinar si la medida basal de los eosinófilos y la razón NLCR discriminaban entre vivos y muertos. El área bajo la curva ROC se utilizó para determinar el poder discriminatorio de la medida basal y su eficacia como valor pronóstico.

Los distintos cálculos y gráficos se obtuvieron con el programa R, versión 2.13.0 [69]. Todos los p-valores son bilaterales y los p-valores $< 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

RESULTADOS

Resultados para el objetivo 1 (corresponde al primer artículo):

"Terradas R, Riu M, Segura M, Castells X, Lacambra M, Alvarez JC, Segura A, Membrilla E, Grande L, Segura G, Knobel H. Resultados de un proyecto multidisciplinar y multifocal para la disminución de la bacteriemia causada por catéter venoso central en pacientes no críticos en un Hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010. IF: 1,393" (Ver Anexo 1)

En el grupo pre intervención se insertaron 179 CVC, de los cuales se analizaron 175, mientras que en el período pos intervención se colocaron 227, y se analizaron 200 (97,7 y 88,1% respectivamente). Estos catéteres se excluyeron debido a que tuvieron una duración menor a 3 días (Tabla 8).

Los factores de riesgo de infección relacionada con el catéter identificados en el periodo pre intervención (febrero -diciembre del 2004) fueron:

- El hallazgo del apósito del catéter despegado (OR 2,64; p=0,040)
- La utilización del catéter para Nutrición Parenteral Total (NPT) (OR 3,60; p=0,002)

Se observó como factor protector el uso del conector Segur Lock (OR 0,19; p=0,04) en el catéter de nutrición parenteral.

Las características de edad, sexo, estancia media, duración de la cateterización, datos del catéter y mortalidad en ambos períodos analizados se detallan en la tabla 8.

Tabla 8. Características de los pacientes portadores de catéter venoso central y del uso y duración de éstos.

	2004	2006	p
Catéteres venosos insertados, n	179	227	
Catéteres venosos incluidos, n (%)	175 (97,7)	200 (88,1)	
Número de pacientes con catéter	158	183	
Edad, media (mín-máx)	61,1 (20-100)	63,4 (23-92)	0,115
Hombre, n (%)	71 (44,9)	99 (54,1)	0,104
Días de estancia, media	36,34	28,48	0,000
Tasa bruta de mortalidad %	21,5	14,9	0,123

Días de duración del catéter, media (mín-máx)	17,52 (3-90)	17,08 (3-189)	0,002
Manipulaciones /día, media (mín-máx)	13,43 (0-34)	11,8 (0- 27)	0,007
Uso para nutrición parenteral total n (%)	60 (34,3)	39 (19,5)	0,001
Apósito despegado n (%)	30 (17,8)	78 (39,0)	<0,001

Se observó bacteriemia relacionada con el catéter en un 15,4% durante el periodo pre intervención y en un 4,0% en el período pos intervención ($p < 0,001$) (Tabla 8). La incidencia de bacteriemia relacionada con días de cateterización venosa central en el primer grupo, fue de 8,8 infecciones por mil días de CVC y en el segundo 2,3 ($p = 0,0004$).

Se analizaron de forma separada los catéteres utilizados para NPT de los que no lo fueron. En el grupo de los utilizados para NPT, se encontró que la bacteriemia relacionada ocurrió en el 23,3% en el primer período mientras que en el segundo fue de 5,1% ($p = 0,0037$) (Tabla 9). La BRC por 1.000 días de cateterización fue de 14,6 en el primer periodo y de 2,2 en el segundo ($p = 0,004$). Cuando el catéter no se utilizó para NPT la bacteriemia ocurrió en 6,2 episodios por 1.000 días en el primer periodo y en 2,4 en el segundo ($p = 0,047$).

Tabla 9. Características de los catéteres venosos centrales con bacteriemia relacionada.

	2004	2006	p
Bacteriemia relacionada con catéter, n (%)	27 (15,4)	8 (4,0)	<0,001
Número de pacientes con bacteriemia	25	7	
BRC x 1.000 días de catéter	8,8	2,3	0,0004
Días de estancia, media	47,24	30,71	0,171
Tasa bruta mortalidad, %	28,0	0	0,3
BRC en nutrición parenteral total, n (%)	14,0 (23,3)	2 (5,1)	0,0037
BRC en apósito despegado, n (%)	8 (26,7)	3 (3,8)	0,001

BRC: Bacteriemia relacionada con el catéter

En el análisis multivariado se encontró un aumento del riesgo de bacteriemia relacionada en los catéteres insertados durante el primer periodo (OR:4,32; IC 95%: 1,81-10,29) y el uso de NPT, (OR: 2,38; IC 95%: 1,10-5,12). El grupo de pacientes con una edad entre 66-75 años tiene un riesgo menor de BRC (OR: 0,21; IC 95%: 0,064-0,714) (tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter.

	N	% BRC	OR ajustado	I.C. (95%)	
				Inferior	Superior
Grupo de edad:					
0-50	96	14,6	referencia		
51-65	89	11,1	0,602	0,235	1,540
66-75	91	4,4	0,214	0,064	0,714
>75	98	7,1	0,473	0,175	1,280
Periodo de inserción					
2006	200	4,0	referencia		
2004	174	15,4	4,320	1,813	10,296
Uso para nutrición parenteral total					
No	276	6,9	referencia		
Sí	98	16,2	2,378	1,104	5,123
Apósito despegado					
No	266	8,6	referencia		
Sí	108	10,2	1,628	0,707	3,747

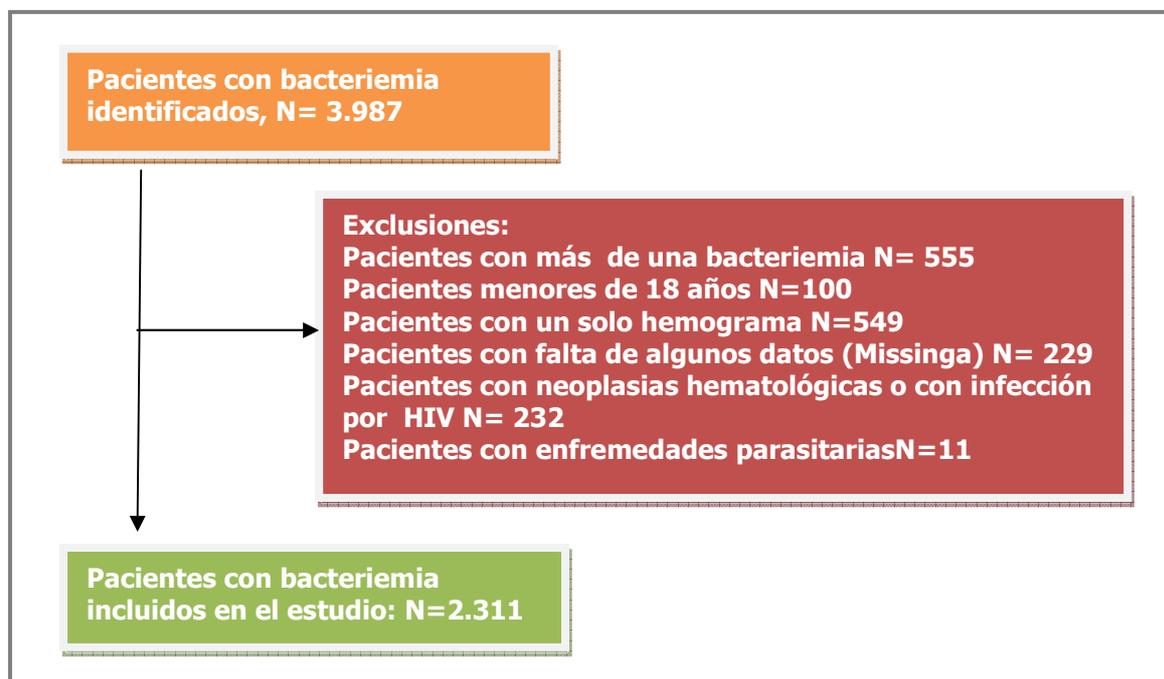
En el hospital se realiza, de forma prospectiva, la monitorización diaria de todas las bacteriemias, entre ellas las de catéter; las tasas anuales de BRC obtenidas de esta fuente, entre los años 2003-2008, fueron de 0,78, 0,83, 0,90, 0,56, 0,61 y 0,42 episodios por 1.000 días de estancia, respectivamente.

Resultados para el objetivo 2 (corresponde al segundo artículo):

"Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, Horcajada JP, Knobel H. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. PLoS One. 2012; 7(8):e42860."(Ver Anexo 1)

Durante el periodo de estudio, se recogieron 3.987 asistencias de pacientes que presentaron una bacteriemia. Una vez realizadas todas las exclusiones se analizaron 2.311 asistencias (Figura 3).

Fig. 3. Selección de las bacteriemias para el estudio



De los 2.311 pacientes, 255 murieron antes de los 15 días (11,0% de los pacientes). De los cuales 111 (4,80% de los pacientes) pacientes murieron durante los dos primeros días y 131 (5,67% de los pacientes) en los tres primeros días.

La media de estancia hospitalaria en los pacientes con bacteriemia fue de 10 días con un rango intercuartil (IQR) =6-15 (11,5 días con un IQR=7-15 en el grupo de supervivientes versus 3 días con un IQR=1-7 en los que fallecieron).

Un total de 1.316 (56,95%) de los pacientes seleccionados, fueron hombres. A pesar de que hubo un mayor número de bacteriemias comunitarias la mortalidad de las relacionadas con la asistencia sanitaria fue tres veces mayor. (Tabla 10) Los pacientes con un score de Chalston igual o superior a 2 fueron los más frecuentes en nuestra muestra. Además, estos pacientes tuvieron una mortalidad superior que los que tenían un score inferior (tasa de 13,3% con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) = 11,4 - 15,2 frente a 8,8% con IC95% = 6,7 - 10,9).

Tabla 11. Características de los pacientes en relación a la mortalidad

		Total	Mortalidad primeros 15 días	Test de Chi- cuadrado
Variables	Categorías	N	N (porcentaje[%])	p
Numero de pacientes		2.311	255 (11,0)	
Edad	Media (sd)	67,70 (16,26)	71,52 (14,11)	<0,001*
	Mediana	71,86	75,78	
	IQR	58,87 - 79,48	62,69 – 81,86	
Sexo	Hombre	1.316	169 (12,8)	0,002
	Mujer	995	86 (8,6)	
Lugar de adquisición	Relacionado con la asistencia sanitaria Comunitarias	840	155 (18,5)	<0,001
		1.471	100 (6,8)	
Índice de Charlson	0	704	62 (8,8)	<0,001
	1	355	25 (7,0)	
	≥2	1.231	164 (13,3)	
	Desconocido	21	4	
Área Clínica	Medica	1.588	140 (8,8)	<0,001
	Quirúrgica	723	115 (15,9)	
Foco de bacteriemia	Urinario	689	36 (5,2)	<0,001
	Infecciones del sitio quirúrgico	98	11 (11,2)	
	Respiratorio	268	46 (17,2)	
	Catéter	231	28 (12,1)	
	Abdominal no-quirúrgico	391	42 (10,7)	
	Piel y partes blandas	115	11 (9,6)	
	Desconocido	269	61 (22,7)	
	Otros	250	20 (8,0)	
Microorganismos aislados	<i>E. Coli</i>	739	53 (7,17)	<0,001
	<i>Klebsiella spp</i>	198	23 (11,62)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	103	29 (28,16)	
	Otros Gram-negativos	258	35 (13,57)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	187	25 (13,37)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	147	9 (6,12)	
	<i>Enterococcus spp</i>	74	12 (16,22)	
	Otros Gram-positivos	372	34 (9,14)	
	Anaerobios	94	10 (10,64)	
	Polimicrobiana	90	10 (11,11)	
	Hongos	29	15 (51,72)	
	Desconocidos	20	0	
Uso de corticoides	No	2.120	213 (10,05)	
	Si	191	42 (21,99)	
Uso de Vasopresores	No	2.029	182 (8,97)	<0,001
	Si	282	73 (25,89)	

sd: Desviación estándar

IQR: rango Intercuartil

* Se usó el test U de Mann-Whitney para comparar la mediana de edad entre supervivientes y no supervivientes.

Se administro tratamiento con corticoides a 191, en los que la tasa de mortalidad cruda fue mayor. Se administro tratamiento con vasopresores a 282 pacientes, este grupo de pacientes presentó una mortalidad mayor que los que no los recibieron (25,89% con un IC 95% = 22,92-28,85 vs. 8,97 con un IC95% = 7.51-10.43). La exposición a vasopresores y la admisión en el Servicio de Cuidados intensivos fue similar, ocurrió en 252 pacientes (10,9%).

La media de edad del grupo de pacientes que sobrevivieron fue de 67,22 años frente a la de 71,51 años en los que fallecieron. La mediana de edad de los no supervivientes fue mayor que la de los supervivientes ($p < 0,001$).

La figura 4 muestra la mediana del recuento de eosinófilos (Fig. 4A) y la mediana del cociente entre neutrófilos y linfocitos (NLCR) (Fig. 4B), entre los supervivientes y los no supervivientes de cada día en los primeros 15 días, así como el número de analíticas realizadas en cada grupo. En la evolución del recuento de eosinófilos (Fig. 4A) se observó que los pacientes que sobrevivieron tuvieron una media de eosinófilos por día superior a los que fallecieron. ($p < 0,01$ para cada día excepto para el día 14, en el que $p = 0,53$). Entre el Segundo y el tercer día, el recuento de eosinófilos en los supervivientes se incrementó rápidamente hasta el rango de normalidad ($0,05-0,5 \cdot 10^3/uL$). En más de la mitad de los no supervivientes, el recuento de eosinófilos se mantuvo siempre por debajo de la normalidad.

En el análisis descriptivo de la razón NLCR (Fig. 4B), se observó que la mediana fue inferior en los pacientes que sobrevivieron después del día de la bacteriemia. ($p < 0,01$ para cada día excepto el día de la toma del hemocultivo en el que $p = 0,23$). A partir del tercer día, la mediana de los pacientes supervivientes siempre se situó por debajo del 25% de la distribución de los fallecidos. La presencia de valores de NLCR similares entre los pacientes fallecidos y los vivos fue anecdótica, a partir del 3r día. Los datos parecen indicar que mantener valores elevados del cociente NLCR conlleva más mortalidad (Fig.4B).

Figuras 4A y 4B. Evolución de los eosinófilos y del NLCR en el estudio.

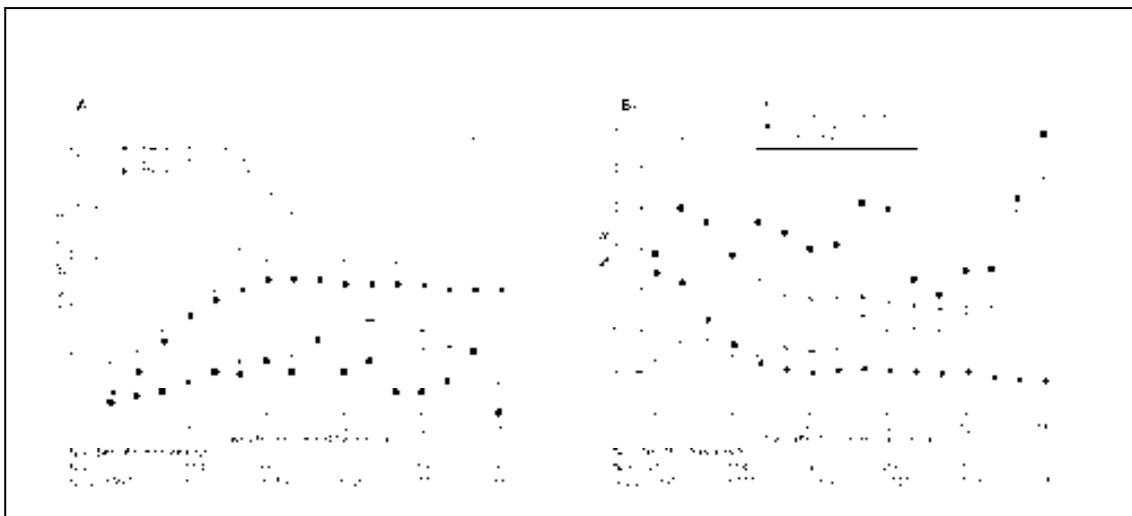


Figura 4. A) Evolución de los eosinófilos a lo largo del estudio.

La línea continua con círculos describe la evolución para el grupo de muertos. Las líneas de puntos describen la evolución del ICR para los fallecidos. La línea discontinua con triángulos describe la evolución de los supervivientes. Las líneas de rayas y puntos describen la evolución del ICR para los supervivientes.

4B) Evolución de la razón NLCR para días específicos en superviviente (círculos) y no supervivientes (cuadrados) a LOS 15 días

La línea continua con círculos describe la evolución para el grupo de muertos. Las líneas de puntos describen la evolución del ICR para los fallecidos. La línea discontinua con triángulos describe la evolución de los supervivientes. Las líneas de rayas y puntos describen la evolución del ICR para los supervivientes.

La curva de Kaplan-Meyer mostró que la mortalidad fue más elevada en aquellos pacientes con eosinófilos por debajo de $0,0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($p < 0,001$). Mientras que durante los tres primeros días, la mortalidad en los tres grupos no se diferencia, a partir del tercer día, el grupo que se mantuvo con el recuento de eosinófilos por debajo de $0,0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ presentó una mayor mortalidad en relación a los otros dos grupos. Asimismo, la mortalidad entre los pacientes con rango de eosinófilos entre $[0,0454-0,15] \cdot 10^3/\mu\text{L}$ fue más elevada que la de los pacientes con $[0,15-1,44] \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (Fig. 5).

Figura 5. Curvas de supervivencia según el nivel de eosinófilos en cada momento.

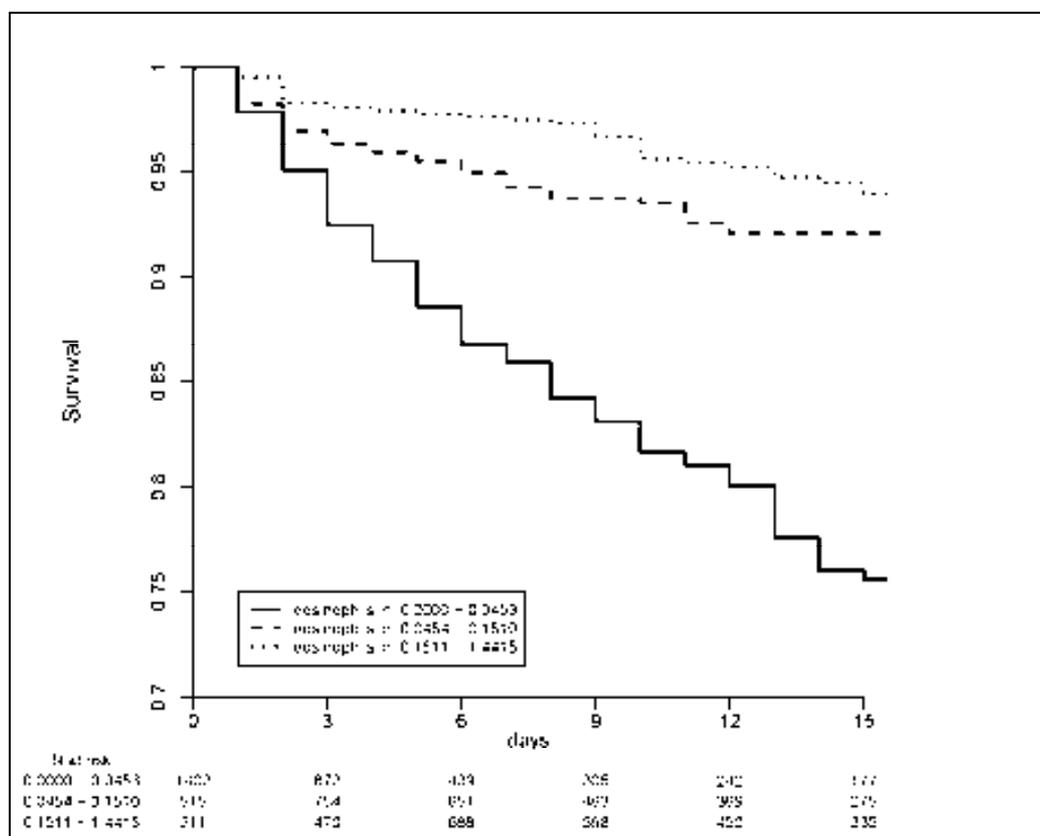


Figura 5. Curvas de supervivencia según el nivel de eosinófilos en cada momento. La curva continua describe la mortalidad para los pacientes con un nivel de eosinófilos inferior a $0,0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. La curva discontinua describe la supervivencia para los pacientes con un recuento de eosinófilos entre $0,0454-0,15 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. La curva de puntos describe la supervivencia de los pacientes con un recuento de eosinófilos superiores a $0,15 \cdot 10^3/\mu\text{L}$.

Las estimaciones ajustadas y no ajustadas del modelo de Cox para evaluar los determinantes asociados a la supervivencia a los 15 días en un episodio de bacteriemia se presenta en la tabla 2. En ambos análisis presentar un recuento de eosinófilos por debajo de $0,0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ fue el segundo factor de riesgo de mortalidad. Esos pacientes tenían un hazard ratio (HR) de 4,20 mayor que aquellos con valores por encima de $0,15 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Adicionalmente los pacientes con un NLCR >7 tuvieron un mayor HR de mortalidad que aquellos con un NLCR ≤ 7 (HR = 1,72). Los análisis por distintos tipos de microorganismos indicaron que solo la fungemia (principal factor de riesgo con un HR = 4,26) y la bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa* (HR = 1,79) estuvieron significativamente asociados con una mayor mortalidad. Aunque el análisis univariado mostro un

incremento significativo de mortalidad relacionada con la exposición a corticoides (HR = 1,97), el análisis ajustado mostró un efecto protector de estos frente a la mortalidad, (HR = 0,55).

Tabla 12. Hazard ratios para la asociación entre características de los pacientes y mortalidad.

Variable	Categorías	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Recuento de Eosinófilos	0,0454-0,1510·10 ³ /uL	1,55 (0,97 - 2,47)	1,53 (0,92-2,52)
	0,1511-1,4415·10 ³ /uL	Ref	Ref
NLCR	NLCR ≤ 7	Ref	Ref
	NLCR > 7	2,74 (2,01 - 3,74)	1,72 (1,24-2,39)
Edad	Incremento 1 año	1,02 (1,01 - 1,03)	1,02 (1,01-1,03)
Sexo	Mujer	Ref	Ref
	Hombre	1,50 (1,16 - 1,95)	1,21 (0,90-1,64)
Lugar de adquisición	Adquirida en la comunidad	Ref	Ref
	Relacionada asistencia sanitaria	2,54 (1,98 - 3,27)	1,64 (1,16-2,32)
Índice Charlson	0	Ref	Ref
	1	0,77 (0,48 - 1,22)	1,02 (0,60-1,72)
	≥2	1,42 (1,06 - 1,90)	1,27 (0,89-1,82)
Área Clínica	Medica	Ref	Ref
	Quirúrgica	1,18 (0,91 - 1,53)	0,83 (0,60-1,16)
Foco de bacteremia	Urinario	Ref	Ref
	Infecciones quirúrgicas	1,79 (0,91 - 3,52)	0,85 (0,31-2,33)
	Respiratorio	3,02 (1,95 - 4,67)	2,85 (1,65-4,91)
	Catéter	1,95 (1,19 - 3,20)	1,35 (0,71-2,58)
	Abdominal no-quirúrgico	1,89 (1,21 - 2,94)	1,68 (0,99-2,85)
	Piel y partes blandas	1,54 (0,78 - 3,02)	2,11 (0,95-4,67)
	Desconocido	4,10 (2,71 - 6,19)	2,91 (1,74-4,88)
	Otros	1,28 (0,74 - 2,21)	1,56 (0,70-3,50)
Microorganismos aislados	<i>Escherichia coli</i>	Ref	Ref
	<i>Klebsiella spp</i>	1,50 (0,92-1,44)	1,16 (0,64-2,08)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,71 (2,36-5,85)	1,79 (1,03-3,10)
	Otros Gram-negativos	1,79 (1,17-2,75)	1,38 (0,84-2,28)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,55 (0,96-2,49)	1,34 (0,75-2,36)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,78 (0,38-1,58)	0,48 (0,20-1,15)
	<i>Enterococcus spp</i>	1,99 (1,06-3,72)	1,34 (0,65-2,73)
	Otros Gram-positivos	1,14 (0,74-1,76)	0,83 (0,46-1,49)
	Anaerobios	1,31 (0,67-2,58)	1,08 (0,51-2,28)
	Polimicrobiana	1,34 (0,68-2,63)	0,90 (0,31-2,63)
Uso de corticoides	No	Ref	Ref
	Si	1,97 (1,41 - 2,75)	0,55 (0,36-0,85)
Uso de Vasopresores	No	Ref	Ref
	Si	2,58 (1,97 - 3,39)	2,11 (1,51-2,94)

Se realizó también un análisis estratificado entre pacientes expuestos y no expuestos a vasopresores. El HR para el recuento de eosinófilos por debajo de $0,454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, fue igual en los dos modelos (HR = 4,28 [IC95% = 2,44 - 7,52] sin vasopresores y HR = 4,83 [IC 95% = 2,13 - 10,94] con vasopresores).

El resto de variables tuvieron el mismo efecto en ambos estratos.

Se realizó un subanálisis que incluyó 2.605 pacientes para evaluar si el valor del recuento de eosinófilos y del NLCR el día que se produjo la bacteriemia era un indicador pronóstico de la mortalidad cruda a los 3 días. De los 2.605 pacientes, 112 (4,3%) murieron en los tres primeros días.

En el análisis de sangre del día de la bacteriemia la media del recuento de leucocitos fue de $10,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, la del recuento de eosinófilos fue de $0,02 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 0,00- $0,05 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) y la del NLCR de 11,10 (IQR: 2,87-20,15). El valor medio del recuento de la serie leucocitaria el día del episodio de bacteriemia fue de $10,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, el de eosinófilos fue de $0,02 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (ICR: 0,00- $0,05 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) y la razón NLCR fue de 11,10 (ICR: 2,87-20,15). El análisis de la muerte cruda a los tres días según el recuento de eosinófilos y de la razón NLCR no discrimina bien entre pacientes que sobrevivieron o fallecieron a los tres días ya que el área bajo la curva ROC fue de 0,61.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los objetivos incluidos en la presente tesis se han dirigido hacia la introducción de diversas estrategias de mejora en distintos aspectos relacionados con las bacteriemias. Por un lado, es posible establecer medidas de prevención para prevenir algunos episodios de bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria con el fin de disminuir su aparición, sobre todo aquellas relacionadas con procedimientos o con dispositivos invasivos, sobretodo catéteres venosos, ya que su uso se ha generalizado tanto que es posible que cualquier enfermo hospitalizado sea portador de un catéter en un momento u otro del ingreso. Además, la bacteriemia relacionada con el catéter suele ser la primera causa de bacteriemia nosocomial en un hospital general[22], los catéteres venosos centrales ocasionan hasta un 75% de estas bacteriemias. El primer objetivo fue encaminado a reducir la incidencia de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales mediante la identificación de factores de riesgo propios y corrección o mejora de estos mediante formación con feedback de resultados.

Por otro lado, la bacteriemia es cuadro clínico grave con alta mortalidad, en el que es vital establecer un tratamiento antimicrobiano empírico de forma rápida. El estrecho seguimiento de los pacientes con esta patología, podría dar lugar a unos mejores resultados para la resolución de este proceso. Disponer de marcadores de evolución/pronóstico en estos pacientes sería de gran ayuda, mientras no se dispone de los resultados de los cultivos practicados, ayudando al clínico en el replanteamiento del abordaje terapéutico, tanto del tratamiento empírico como de posibles exploraciones adicionales incluso de cirugía si se considera necesario. Finalmente también aporta una mejora el incluir el seguimiento de los pacientes dados de alta, asegurando que a pesar de su buena evolución en el Servicio de Urgencias, el tratamiento se optimiza una vez conocidos los resultados de los estudios microbiológicos practicados.

Discusión para el Objetivo 1 (corresponde al primer artículo):

La estrategia basada en la identificación de factores de riesgo, formación específica sobre éstos con comunicación de resultados, consensuar los protocolos de inserción, cuidados y seguimiento de los catéteres insertados ha demostrado ser de gran utilidad a la hora de controlar las tasas, que disminuyeron en un 73,9%. Resulta difícil cuantificar el impacto individual de cada una de las acciones empleadas debido a que todas se aplicaron de forma simultánea.

La estancia media de los pacientes portadores de catéteres así como la tasa de mortalidad cruda fueron inferiores en el segundo período, sin significación estadística aunque clínicamente relevante. Existen pocas experiencias de programas para la reducción de la bacteriemia relacionada con el

catéter aplicadas a todo el hospital, presumiblemente por la dificultad que conllevan y la necesidad de recursos. La experiencia descrita en el presente estudio fue similar a la llevada a cabo por Tsuchida et al[70], que también realizó una intervención basada en identificar factores de riesgo, aplicar mejoras e impartir formación. El estudio mencionado reportó una disminución de 4 a 1,1 episodios de BRC por mil días de catéter, las mejoras propuestas fueron promover las máximas medidas de barrera, higiene de la piel mediante limpieza con agua y jabón previo a la desinfección con un antiséptico que requería menor tiempo para iniciar su actividad y mejorar la estabilización de las vías insertadas en la yugular. A diferencia del presente estudio que refleja una experiencia multidisciplinar, su experiencia fue llevada a cabo por y para enfermeras. Cabe señalar que, en su estudio, Tsuchida incluyó las sepsis clínicas, que están excluidas de nuestro análisis general; si se hubieran contabilizado se obtendría un mayor número de complicaciones infecciosas relacionadas con los CVC, que ascendería a 11,5 infecciones por mil días de catéter en el 2004 y a 3,2 en el segundo período, cifra no despreciable que da una dimensión mayor al problema y que a menudo no se contempla por emplear criterios más restrictivos.

Otra experiencia aplicada al global del hospital[71], basada en mejorar la formación de los profesionales, también redujo la incidencia de infección en un 41,7%.

Vonberg et al[72] en una experiencia llevada a cabo en 42 hospitales alemanes, en unidades de hospitalización de pacientes no críticos, reportaron una tasa de 4,3 episodios de bacteriemia por mil días de catéter. Marschall y cols[73] en una experiencia similar en EEUU limitada a 4 unidades de hospitalización reportan una media de 5,7 episodios con una diferencia entre salas entre 4,3 y 8.

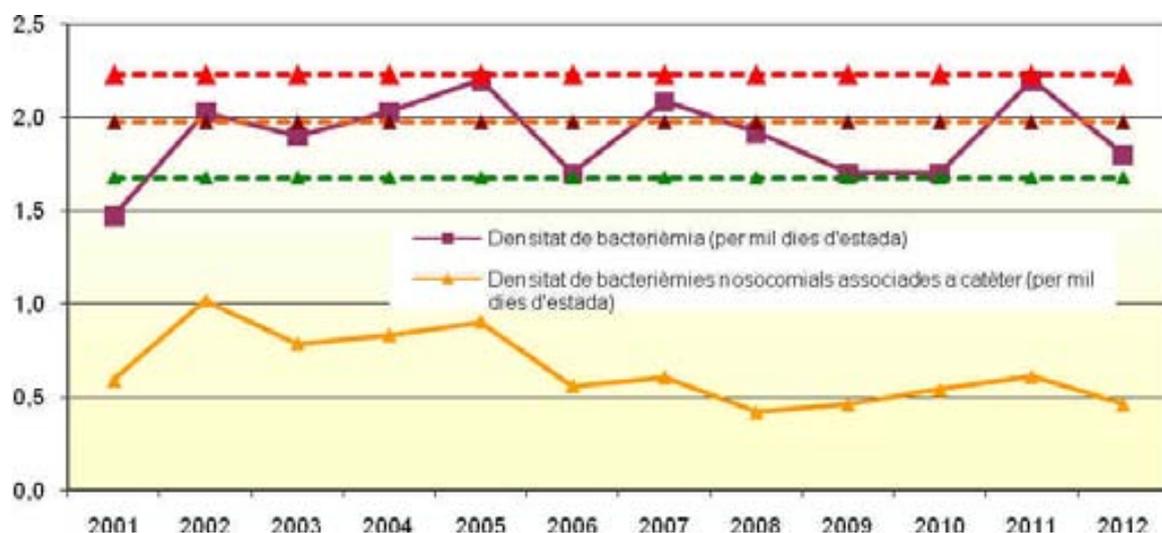
Aunque resulta difícil realizar comparaciones entre diferentes centros e incluso entre las diferentes áreas en el mismo centro sanitario, por las diferencias entre tipo de población estudiada, la complejidad de los actos asistenciales o los recursos de los propios centros, tiene gran relevancia la evolución de las tasas de infección en el propio hospital. Pese a ello, la tasa obtenida en el presente estudio, en el período post-intervención, de 2,3 BRC por mil días de catéter, está en concordancia e incluso mejora algunos de los valores mostrados en las series anteriores, aunque todavía existe un margen de mejora.

La comunicación de resultados es una herramienta válida de formación ya que tener datos tangibles hace que la teoría tome interés práctico. Además, el hecho de realizar la formación en los propios servicios y en cada turno de trabajo facilita el acceso a ésta formación por parte de todos los profesionales. Por otro lado, el dedicar una persona al seguimiento de un evento hace que de inmediato se tome más conciencia de él, ya en los primeros meses del proyecto, en los que se iniciaba la formación, se identificó una disminución importante de la bacteriemia relacionada con CVC.

Aunque en el análisis univariado se observó un porcentaje de apósitos despegados significativamente superior en el segundo período (16,8 vs 39,0%, $p < 0,001$), es difícil valorar si este aumento es real, ya que podría corresponder a un incremento del registro consecuencia de la formación in-situ, el hecho de que hayan disminuido las infecciones en el período con mayor proporción de apósitos despegados parece confirmar el sobre registro

Quizás no toda la mejora conseguida fue debida a estas intervenciones concretas, ya que desde hace un tiempo se están realizando múltiples acciones, como la mejora del cumplimiento de la higiene de manos, que pueden también tener influencia en los resultados obtenidos. Por otra parte las acciones implementadas parecen mantenerse en el tiempo, las tasas de bacteriemia relacionada con el catéter entre los años 2003-2008, evidencian que el año 2004 no fue diferente a otros años pre intervención y que la tendencia a la disminución se ha mantenido (Grafico 1), aunque la tasa de BRC que se utiliza en el seguimiento continuo que se lleva a cabo en el hospital engloba todas aquellas producidas por todo tipo de catéteres, como los de diálisis y los reservorios subcutáneos e incluye todos los pacientes del hospital, y se expresa por días de estancia y no por días de catéter.

Grafico1. Evolución de la densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria Vs densidad de bacteriemia relacionada con catéter 2001-2012.



(Datos procedentes del estudio de seguimiento de bacteriemias Programa de Control de Infecciones. Servei d'Epidemiologia i Avaluació.)

Tabla 13. Evolución de la densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria Vs densidad de bacteriemia relacionada con catéter 2001-2012.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Episodios de bacteriemias comunitarias	318	370	349	320	398	431	442	392	353	393	354
Episodios de bacteriemias nosocomiales	289	266	288	308	236	299	265	213	211	243	207
Episodios de bacteriemias asociadas a catéter (incluye UCI y catéter de diálisis i port a cath)	145	109	115	128	76	85	57	58	67	67	52
Densidad de bacteriemia (per mil días de estancia)	2,0	1,9	2,0	2,2	1,7	2,1	1,9	1,7	1,7	2,2	1,8
Densidad de bacteriemias nosocomiales asociadas a catéter (per mil días de estancia)	1,02	0,78	0,83	0,90	0,56	0,61	0,42	0,46	0,54	0,61	0,46

(Datos procedentes del estudio de seguimiento de bacteriemias Programa de Control de Infecciones. Servei d'Epidemiologia i Avaluació.

En estos gráficos se puede observar un descenso casi mantenido, aunque se realizan intervenciones de forma rutinaria. Bien sea a través de e-mails donde se informa de las tasas de bacteriemia de forma trimestral, con especial hincapié en la bacteriemia relacionada con los catéteres, con comentarios y recomendaciones, bien realizando distintas estrategias de mejora. Por ejemplo, un año realizando cortes de prevalencia de uso y mantenimiento de catéteres, al siguiente comunicando resultados y propuestas de mejora en forma de sesiones. También se ha valorado regularmente la introducción de productos y materiales, por ejemplo apósitos plásticos, introducción de monodosis de clorhexidina alcohólica al 2%, conectores, dispositivo de protección de nutrición parenteral (Minibox). Así mismo se han realizado sesiones de formación cuando se ha requerido por la persona responsable de la unidad sobre aspectos más concretos, ej. Sesiones sobre nutrición parenteral, sobre recogida de hemocultivos. Adicionalmente los protocolos han sido periódicamente revisados de acuerdo a la evidencia científica y a las recomendaciones de las distintas sociedades.

En la actualidad todas las guías y estrategias de mejora pasan por la necesidad de formar al personal y de la importancia de feedback de resultados[73-75]. Como nuestra experiencia, otros estudios muestran la conveniencia de realizar intervenciones dirigidas a todo el hospital. El estudio de vigilancia de infecciones nosocomiales VINCAT desarrollado en Cataluña, aborda este problema planteando también estrategias multimodales y multidisciplinares disminuyendo la incidencia de bacteriemias relacionadas con catéteres[76], aunque no hay demasiadas experiencias realizadas a nivel de todo el hospital.

Discusión para el objetivo 2 (corresponde al segundo artículo):

En éste estudio realizado en una cohorte de 2.311 pacientes con bacteremia, se observó que tener un recuento de eosinófilos por debajo de la normalidad ($< 0,05 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) se asoció con un hazard de 4,77 veces la posibilidad de morir respecto aquellos pacientes en los que el recuento de eosinófilos se situó dentro de la normalidad. El análisis ajustado por otras variables mostró que mantener el valor de los eosinófilos por debajo de la normalidad, fue un factor de riesgo de morir (HR = 3,85) independiente. En los pacientes que sobrevivieron se observó que la media del recuento de eosinófilos se normalizó a partir del tercer día.

Un comportamiento similar se observó en el NLCR, aunque en el momento de la bacteriemia la media de este cociente alcanzó un valor de 11,10, un descenso rápido por debajo de 7 se mostró como un indicador de buen pronóstico.

Se desconoce la existencia de otros estudios que hayan relacionado la presencia de eosinopenia y mortalidad en una población con bacteriemia aunque diferentes estudios han sugerido que la eosinopenia puede ser marcador de infección bacteriana en distintos tipos de pacientes[77-81]. Estos incluyen poblaciones heterogéneas y con un número escaso de pacientes, lo que constituye una importante limitación para su interpretación que se traduce en la obtención de resultados dispares y contradictorios. En el presente estudio el día que se produjo la bacteriemia, la media del recuento de eosinófilos fue de $0,02 \text{ cel}/\text{mm}^3$ valor que apoyaría una supuesta relación entre eosinopenia e infección bacteriana pero que no pudo confirmarse por no haberse incluido en el objetivo y diseño del estudio.

El estudio de Abidi et al[81] evaluó la eosinopenia como marcador precoz de mortalidad en pacientes críticos que presentaron preferentemente algún tipo de infección. En el análisis multivariado utilizando la eosinopenia como variable tiempo dependiente de la regresión de Cox, se observó, que un recuento de eosinófilos por debajo de $0,04 \cdot 10^3 \text{ uL}$, fue predictor de mortalidad a los 28 días con un hazard de 1,8. Los autores sugirieron la posibilidad de usar la evolución del recuento de eosinófilos durante los 7 primeros días como marcador predictor de mortalidad en una UCI médica. Nuestros hallazgos aunque procedentes de un tipo de pacientes distinto refuerzan estos resultados y los generaliza a un grupo más amplio de pacientes.

Holland et al[82], analizaron el recuento de eosinófilos al ingreso en 66 pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y observaron un 17,4% de mortalidad en el grupo de pacientes con eosinopenia frente a 2,4 % en los pacientes con valores normales de eosinófilos, diferencias que alcanzaron significación estadística. Se propuso que el recuento de eosinófilos podía ser un marcador útil de gravedad y de pronóstico independientemente de otros indicadores

utilizados habitualmente. En los pacientes con bacteriemia, como los incluidos en el presente estudio, la cifra inicial de eosinófilos no permitió discriminar la futura evolución de los pacientes.

En relación a la utilización del NRCL, este cociente demostró ser útil para el diagnóstico de bacteriemia cuando el resultado de éste estaba por encima de 10[83]. En el presente estudio el tener un cociente neutrófilos/linfocitos por debajo de 7 fue indicador de buen pronóstico.

Este marcador también se ha utilizado como indicador de pronóstico o de mortalidad en distintos grupos de pacientes. En pacientes con cáncer de pulmón se mostró como un predictor independiente de mortalidad [84]. En pacientes con cáncer de colon[85], valores altos de este cociente se relacionaron con enfermedad avanzada y sugirieron que podría ser útil como indicador pronóstico, así mismo en otro grupo de pacientes con la misma patología[86], valores de este cociente por encima de 9,3 se relacionaron con riesgo de padecer complicaciones, aunque sugirieron que se necesitaban series más amplias para que pudiese ser considerado un factor de riesgo independiente. En otra experiencia en pacientes con cáncer hepático valores elevados de NLCR se relacionaron con peor pronóstico[87]. Este índice también se usó en un estudio en pacientes coronarios en los que altos valores de este cociente se relacionaron con un aumento de mortalidad a los seis meses del alta[88].

En el estudio se observó que la exposición a vasopresores se asoció a un incremento de mortalidad. En contraste, la asociación con la exposición a corticoides es más difícil de explicar. En el análisis univariado este factor se asoció con un incremento de mortalidad, pero en el análisis ajustado se relacionaron con una menor mortalidad. Estos resultados reflejan que probablemente que el hecho de que se usaron corticoides en los pacientes más graves en los cuales tuvieron un efecto protector. El rol de los corticoides y los vasopresores en los recuentos de eosinófilos es controvertido. Mientras Bass[89, 90] no encontró asociación entre vasopresores, corticoides y eosinopenia, otros autores han asociado los corticoides con una reducción en los niveles de eosinopenia[91]

El análisis por distintos tipos de microorganismos indica que solo la fungemia o la bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa* se asociaron significativamente con un incremento de mortalidad, aunque éstos hallazgos están extensivamente descritos en la literatura[92, 93]

Una de las limitaciones de este estudio fue que los datos proceden de la práctica clínica, por tanto no se dispuso de analíticas diarias en algunos casos. Otra limitación viene dada por las pérdidas de casos, tanto de los pacientes que fallecieron de forma precoz como las de los que mejoraron rápidamente y fueron dados de alta, ya que en ambos casos se dispuso de un número limitado de analíticas. Sin embargo, se ha analizado una cohorte numerosa de pacientes con bacteriemia que refuerza la consistencia de la asociación encontrada.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se comparó el recuento de eosinófilos con otros marcadores evolutivos, como la procalcitonina o la proteína C reactiva. En el periodo de estudio se

dispuso de un número limitado de pacientes con más de una determinación de estos marcadores y no se midió para todos los pacientes de manera sistemática y evolutiva. Existen experiencias en pacientes con sepsis, que han demostrado que la procalcitonina tiene una sensibilidad similar al recuento de eosinófilos en estos pacientes pero con una menor especificidad[78].

El presente estudio solo incluyó pacientes con bacteriemia. La eosinopenia podría ser un marcador inespecífico de mala evolución o de gravedad y no ser un marcador específico de sepsis con mala evolución, siendo este aspecto de relevancia clínica porque si se demostrara su especificidad podría emplearse para plantear diferentes exploraciones complementarias o, incluso, realizar cambios empíricos de tratamiento antimicrobiano.

De nuestra experiencia se desprende que los pacientes con bacteriemia que se mantienen eosinopénicos a lo largo del tiempo tienen un mayor riesgo de morir. Además, los pacientes con una razón entre neutrófilos y linfocitos superiores a 7 mantenida también tienen un mayor riesgo de morir. Por lo tanto, el recuento de eosinófilos y la razón entre neutrófilos y linfocitos pueden considerarse como indicadores de evolución en los pacientes con una bacteriemia.

La utilización de algunos valores de la fórmula leucocitaria como indicadores de evolución de los pacientes es fácil de realizar, rápido, accesible y de bajo coste, por lo que podría ser de mayor utilidad en la práctica clínica habitual y en todos los ámbitos de atención sanitaria, en especial en países en vías de desarrollo.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Conclusión para el Objetivo 1 (corresponde al primer artículo)

La aplicación de medidas específicas dirigidas a todo el centro hospitalario e implicando a un gran número de profesionales ha conseguido una disminución del 73,9% en la incidencia de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales, disminución que situó la bacteriemia en cifras aceptables y que creó una cultura responsable de que, una vez terminado el proyecto, la mejora no sólo se mantuviera, sino que siguiera mejorando.

Conclusión para el Objetivo 2 (corresponde al segundo artículo)

Los pacientes con bacteriemia que se mantienen eosinopénicos a lo largo del tiempo tienen mayor mortalidad que los pacientes en que la cifra de eosinófilos se normaliza. Además, los pacientes con una razón entre neutrófilos y linfocitos superiores a 7 mantenida también tienen mayor mortalidad. Por lo tanto, el recuento de eosinófilos y la razón entre neutrófilos y linfocitos pueden considerarse como indicadores de evolución en los pacientes que presentan una bacteriemia.

La utilización de algunos valores de la fórmula leucocitaria como indicadores de evolución de los pacientes es fácil de realizar, rápido, accesible y de bajo coste, por lo que podría ser de mayor utilidad en la práctica clínica habitual y en todos los ámbitos de atención sanitaria.

CAPÍTULO 7

OTROS ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES

COLABORACIÓN EN ARTÍCULOS SOBRE DISTINTOS ASPECTOS DE BACTERIEMIAS.

De esta línea de trabajo han salido numerosas publicaciones describiendo distintos aspectos clínicos, epidemiológicos y de costes, así como numerosas comunicaciones a Congresos.

Publicaciones

Riu M, **Terradas R**, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, Cots F. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30(3):137-42.

Ferrández O, Grau S, Saballs P, Luque S, **Terradas R**, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp*. 2011 Mar;2011(3):119-26.

Conde-Estévez D, Grau S, Albanell J, **Terradas R**, Salvadó M, Knobel H. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 28(6):342-348.

Conde-Estevéz D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, **Terradas R**, Mateu-de Antonio J, Horcajada JP, Grau S. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jun-Jul;28(6):342-8.

Horcajada JP, Busto M, Grau S, Sorlí L, **Terradas R**, Salvadó M, Lorente JA, González A, Knobel H. High prevalence of extended spectrum betalactamase producing enterobacteriaceae in bacteremia after transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a need for changing local preventive protocol. *Urology* 2009 Dec;74(6):1195-9.

Terradas R, S Grau, M Riu, H Knobel. *Carta al Director (Respuesta DR Echarte y cols)* M Clínica Gener 2008. **IF 1,231**

Terradas R, S Grau, M Riu, H Knobel. *Carta al Director (Respuesta Dra Ortega y cols)* M Clínica Gener 2008. **IF 1,231**

R. Terradas, S Grau, H Knobel, F Alvarez-Lerma, M Riu y M Salvadó. *Bacteriemia comunitaria tratada o identificada tras el alta de un servicio de urgencias*. Med Clin (Barc). 2007;129(17):652-4.
IF 1,231

Comunicaciones a congresos

- **De carácter nacional**

M.M. Montero, H. Knobel, **R. Terradas**, E. Molas, L. Sorlí, S. Grau, F. Álvarez Lerma y J.P. Horcajada. **Impacto en la mortalidad de la multirresistencia en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*** XVI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, 9-11 de mayo de 2012. Abstract publicat a Suplement Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; **30 (Espec Cong 1)**:1-8

M.M. Montero, J.P. Horcajada, **R. Terradas**, L. Sorlí, S. Grau, E. Lerma, J. Villar, I. Rodríguez Pinto, E. Molas, F. Álvarez Lerma y H. Knobel. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PARM) Abstract publicat a Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Volumen 29, Especial Congreso 1, Junio

Riu M, Cots F, **Terradas R**, Knobel H, Castells X. Incremento de consumo de recursos asociado a los pacientes con bacteriemias intrahospitalarias. Jornadas Fundación Signo. Mallorca, juny 2010. Comunicación póster

Ponencia invitada: "Identificación y Estrategias de Control de bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales". en XV Congreso Nacional y IV Internacional de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Málaga 3-5 junio 2009

Riu M, Cots F, **Terradas R**, Barbaglia G, Castells X. *Consumo de recursos asociado a las bacteriemias nosocomiales*. XIII Congreso SESPAS. Sevilla marzo 2009 Comunicación oral

JP Horcajada, **R. Terradas**, L Sorlí, M Montero, M Salvadó, S Grau y H Knobel. *Disminución de la incidencia de bacteriemia nosocomial por SARM en un hospital terciario entre 2001 y 2007*. XIII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Sevilla 2009

Sesiones clínicas generales de l'IMAS. Presentació Resultados del "Projecte Estrella" sobre: *Millora de les cateteritzacions venoses de l'IMAS i disminució de la infecció nosocomial que causen*, 18/11/2008

G Segura, E Membrilla, M Segura, **R. Terradas**, A Segura M Lacambra, JC Alvarez, M Martinez, J Solsona, V Junca, J A Pereira, L Grande. *Nuevo factor de riesgo para bacteriemia relacionada con catéter: despegado total o parcial del apósito*. XII reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). La Coruña, 9-11 Mayo de 2007.

Abstract publicat a *Enferm infecc Microbiol Clin* 2007;25 (Espec Congr):108

R. Terradas, M Lacambra, G Segura, M Segura, JC Alvarez, A Segura, E Membrilla, M T Pi-Sunyer, V Junca, J A Pereira, L Grande y X Castells. *Disminución de la Infección nosocomial relacionada con catéter venoso central, mediante la intervención sobre los factores de riesgo propios*. XII reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). La Coruña, 9-11 Mayo de 2007. Abstract publicat a *Enferm infecc Microbiol Clin* 2007;25(Espec Congr):107

Segura Badia M, Membrilla Fernandez E, **Terradas Robledo R**, Jimeno Fraile J, Segura Roca A, Lacambra Penart M. *El despegado total o parcial de un catéter venoso central, factor de riesgo para bacteriemia relacionada con catéter*. XXVI Congreso Nacional de Cirugía. Madrid 7 al 9 de noviembre de 2006.

J.A. Morales-Molina, D. Conde Estevez, J. L. Gimeno-Bayon, S. Grau, S. Luque, N. Bertenguer, J. Mateu de Antonio, **R. Terradas**, M. Marin-Casino y M. Salvadó. *Características de los pacientes con bacteriemia por Enterococcus spp.* XII congreso de de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). . Valencia 10-13 Mayo de 2006. Abstract publicat a *Enferm infecc Microbiol Clin* 2006;24(Espec Congr):103

A. Illaro, H. Knobel, S. Grau , J.A. Morales-Molina, N. Berenguer, M. Marin-Casino, S. Luque, C. Segura y **R. Terradas**. *Impacto farmacoeconómico de monitorización e intervención multidisciplinar en bacteriemias*. XII congreso de de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). . Valencia 10-13 Mayo de 2006. Abstract publicat a *Enferm infecc Microbiol Clin* 2006;24(Espec Congr):103-104

F Cots, T Pi-Sunyer, R. Terrades, M Riu, X Castells, S Grau. El coste incremental provocado por las infecciones nosocomiales. XXVI Jornadas de Economía de la Salud, Toledo, mayo 2006 Comunicació oral

Terradas R, Grau , Knobel H, Marín M, Salvadó M y Segura C. *Seguimiento de pacientes con bacteriemia visitados en Urgencias y remitidos a su domicilio sin ingreso*. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Calidad asistencial. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Calidad

Asistencial. Cadiz, Octubre 2005. Abstract publicat a Rev Calidad Asistencial. 2005;20(Extraord 1):208.

Marin-Casino, O Fernandez, S Grau, H Knobel, J Mateu-de Antomio, **R Terradas**, M Salvadó, E Salas y C Segura. *Candida Albicans versus Candida no albicans. Factores de riesgo en pacientes con episodios de candidemia*. XI Reunión de de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Zaragoza 2005. Abstract publicat a Enferm infecc Microbiol Clin 2005;23 Supl 1:16.

F. Cots, **R. Terradas**, M.Riu, H. Knobel, S. Grau. *El coste de farmacia asociado a los pacientes con bacteriemias intrahospitalarias*. XI Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Las Palmas de Gran Canaria, noviembre 2005. Abstract publicat a Gac Sanit. 2005; 19(supl 1) :174

T Pi-Sunyer, M Segura, M Salvadó, **R Terradas**, A Sitges-Serra. *Relación entre flebitis y contaminación de los catéteres venosos periféricos*. XI congreso de de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao Mayo 2004. Abstract publicat a Enferm infecc Microbiol Clin 2004; 22(supl 1):160.

Segura C., Grau S., Ribes E., Comas M., **Terrades R.**, Salvadó M., Knobel H., Mateu de Antonio J., Morales J.A., Zara C., Salas E., Riu M. *Relación entre el consumo de cotrimoxazol y el perfil de sensibilidades de las cepas de E. Coli extra e intrahospitalarias procedentes de bacteriemias*. XI Congreso de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Bilbao, Abstract publicat a Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(Supl 1):36.

E. Ribes, S Grau, H Knobel, **R Terradas**, O Fernandez, M Salvadó, J Mateu de Antonio y A Carmona. *Mortalidad Precoz por bacteriemia extrahospitalaria*. XI congreso de de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao Mayo 2004. Abstract publicat a Enferm infecc Microbiol Clin 2004;22(supl 1):128.

S Grau, H Knobel, **R Terradas**, I Cardona y M Salvadó. *Seguimiento de pacientes con bacteriemia visitados en Urgencias remitidos a su domicilio con hemocultivos positivos*. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sevilla2002. Abstract publicat a Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;--(supl 1)

- **De carácter internacional**

H Knobel, **R Terradas**, ML Sorlí, JP Horcajada, MM Montero, J Villar, G Vallecillo, A Gonzalez, A Carmona, AM Guelar. *Bloodstream Infection (BSI) in HIV-infected and HIV-uninfected patients in a tertiary hospital in Barcelona, Spain: 8 year comparative study*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention. Cape Town, 19-22 julio 2009.

Horcajada JP, Busto M, Grau S, Sorlí L, **Terradas R**, Salvadó M, González A, Knobel H. High prevalence of extended spectrum betalactamase enterobacteriaceae in bacteremia after transrectal ultrasound guided prostate biopsy: impact of a new preventive protocol setting up. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th meeting. October 25-28, Washington DC. Control Number 4689

Juan C Alvarez, Estela Membrilla, Agia Segura, **Roser Terradas**, Marcel Segura. New risk factor for catheter related bacteraemia: total or parcial detached dressing. Euroanesthesia 2008. Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology. Copenhagen, Denmark. 31may-3june.

F Cots, M Riu, T Pi-Sunyer, **R Terradas**, S Grau, X Castells. *The incremental cost due to nosocomial infections*. International Forum on Quality and Safety in Health Care, 18-20 April 2007, Barcelona, Spain

M Riu, F Cots, **R Terradas**, T Pi-Sunyer, S Grau, X Castells. ***I costi della non-qualità: le infezioni nosocomiali***. Congreso de la Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud (ALASS) Milano, octubre 2006.

S. Grau, J Vila, M Marin, E Ribes, O Fernandez, J Mateu, **R Terradas**, E Salas, M Salvadó, B Sanchez-Lerma. *Piperacillin-Tazobactam Shortage: Influence in the resistant level to this antibiotic of Nosocomial Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from inpatients Blood Cultures*. 44TH Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington. Octubre- Noviembre 2004.

Santiago Grau, Nuria Berenguer, Esther Ribes, Javier Mateu-de Antonio, Monica Marin, **Roser Terradas**, Esther Salas, Olivia Fernandez. *Influence of Linezolid inclusion in the hospital formulary in the treatment of grampositive bacteriemia in critical patients*. 3rd European Symposium on Clinical Pharmacy: Risk Management in Pharmacotherapy. Prague, oct 2004.

Abstract publicat a **Pharm World Sci (2005): A91**

CAPÍTULO 8

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992. 20(6): p. 864-74.
2. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest*, 1992. 101(6): p. 1644-55.
3. Lynn, W.A., *Sepsis*, in *Infectious Diseases*, C.J. Armstrong D, Editor. 1999, Mosby, Harcourt Publishers: Spain. p. 2.47.1-2.47.14.
4. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med*, 2001. 29(7): p. 1303-10.
5. Brun-Buisson, C., F. Doyon, and J. Carlet, *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(3 Pt 1): p. 617-24.
6. Ferrer, R., et al., *Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA*, 2008. 299(19): p. 2294-303.
7. Esteban, A., et al., *Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med*, 2007. 35(5): p. 1284-9.
8. De Miguel-Yanes, J.M., et al., *Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. Am J Emerg Med*, 2006. 24(5): p. 553-9.
9. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med*, 2003. 348(16): p. 1546-54.
10. Robert S Munford, *Septicemia y estado de choque séptico*, in *Harrison Principios de Medicina Interna.* , F.A. Longo D, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J., Editor. 2011, McGraw-Hill Interamericana Editores: México, D F. p. 2223-2232.
11. Bearman, G.M. and R.P. Wenzel, *Bacteremias: a leading cause of death. Arch Med Res*, 2005. 36(6): p. 646-59.
12. Rodriguez-Creixems, M., et al., *Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. Medicine (Baltimore)*, 2008. 87(4): p. 234-49.
13. Ribes, E., et al., *[Early mortality in patients with community-acquired bacteremia]. Med Clin (Barc)*, 2005. 124(7): p. 276.
14. Terradas, R., et al., *[Community bacteremia ambulatory treated or identified after discharge from the emergency department]. Med Clin (Barc)*, 2007. 129(17): p. 652-4.
15. Emilia Cercenado y Rafael Cantón, *Procedimientos en Microbiología Clínica. Hemocultivos*, S.E.d. Enfermedades and I.y.M. Clínica, Editors. 2003.
16. Luengas), G.d.E.d.I.B.C.F.M., *Bacteriemia en seis hospitales españoles.* . *Med Clin (Barc)*, 1986. 86:: p. 221-232.
17. Javaloyas, M., D. Garcia-Somoza, and F. Gudiol, *Epidemiology and prognosis of bacteremia: a 10-y study in a community hospital. Scand J Infect Dis*, 2002. 34(6): p. 436-41.
18. Srinivasan A, W.M., Bell M, Cardo D, Edwards J, Fridkin S, Jernigan J, Kallen A, McDonald LC, Patel PR, Pollock D. , *Vital signs: central line-associated blood stream infections--United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011. 60(8): p. 243-8.
19. Prowle, J.R., et al., *Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. Crit Care*, 2011. 15(2): p. R100.
20. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA*, 2009. 302(21): p. 2323-9.

21. REPORT, E.S., *Surveillance of healthcare-associated infections in Europe 2007*. 2012, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.
22. Cisneros-Herreros, J.M., et al., [*Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. Guidelines of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2007. 25(2): p. 111-30.
23. Menno Kok, J.C.P., *Nature and pathogenicity of Micro-organisms.*, in *Infectious Diseases*, C.J. Armstrong D, Editor. 1999, Harcourt Publishers: Spain. p. 1.1-1.26.
24. José Ramón Regueiro González, C.L.L., Segundo González Rodríguez, Eduardo Martínez Naves, *Inmunología. Biología y patología del sistema inmunitario*. 4 edición ed. 2011, Buenos Aires. Argentina: Editorial Médica Panamericana.
25. Cohen, J., *The immunopathogenesis of sepsis*. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 885-91.
26. Ashton, N., *Physiology of red and white blood cells*. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 2013. 14(6): p. 261-266.
27. Tortora GJ, F.B., Case CL, *Inmunidad adquirida: defensas adquiridas del huésped*, in *Introducción a la microbiología*, F. Tortora, Case, Editor. 2007, Editorial médica Panamericana S.A.: Buenos Aires. Argentina. p. 502-526.
28. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern Recognition Receptors and Inflammation*. *Cell*, 2010. 140(6): p. 805-820.
29. P Torrevadella de Reynoso, M.G.P., *Sepsis, sepsis grave y Shock séptico*, in *Medicina interna*, F. Rozman, Editor. 2008, Elsevier España p. 2580-2586.
30. Winn WC, A.S., Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. Koneman, *Introducción a la microbiología Parte II: Guías para la recolección, el transporte, el procesamiento, el análisis y el informe de los cultivos a partir de muestras de localizaciones específicas*, in *koneman. Diagnostico microbiológico*. 2008, Editorial médica Panamericana: Buenos Aires. Argentina. p. 66-108.
31. Friedman, N.D., et al., *Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. *Ann Intern Med*, 2002. 137(10): p. 791-7.
32. Siegman-Igra, Y., et al., *Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia*. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(11): p. 1431-9.
33. America., A.T.S.I.D.S.o., *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388-416., 2005.
34. Ewig, S., et al., *Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia*. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(4): p. 279-87.
35. Shorr, A.F., et al., *Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database*. *Crit Care Med*, 2006. 34(10): p. 2588-95.
36. Lenz, R., et al., *The distinct category of healthcare associated bloodstream infections*. *BMC Infect Dis*, 2012. 12: p. 85.
37. Retamar, P., et al., *Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a prospective cohort study*. *BMC Infect Dis*, 2013. 13: p. 344.
38. WHO, O.d.I.O.E.o.I. *Expentancy of life*. 2013; Available from: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html.
39. Abrha, A., et al., *Bacteraemia among severely malnourished children in jimma university hospital, ethiopia*. *Ethiop J Health Sci*, 2011. 21(3): p. 175-82.
40. Shimeles, D. and S. Lulseged, *Clinical profile and pattern of infection in Ethiopian children with severe protein-energy malnutrition*. *East Afr Med J*, 1994. 71(4): p. 264-7.
41. Babirekere-Iriso, E., P. Musoke, and A. Kekitiinwa, *Bacteraemia in severely malnourished children in an HIV-endemic setting*. *Ann Trop Paediatr*, 2006. 26(4): p. 319-28.
42. Tortora GJ, F.B., Case CL, *Enfermedades microbianas de los Sistemas Circulatorio y Linfático*, in *Introducción a la microbiología*, F. Tortora, Case, Editor. 2007, Editorial médica Panamericana S.A.: Buenos Aires. Argentina. p. 671-710.
43. (ECDC), E.C.f.D.P.a.C., *Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union*. November 2012: Stockholm. p. 1-7.

44. de Kraker, M.E., et al., *The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System*. Clin Microbiol Infect, 2013. 19(9): p. 860-8.
45. Pien, B.C., et al., *The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults*. Am J Med, 2010. 123(9): p. 819-28.
46. Munoz, P., et al., *Gram-negative bloodstream infections*. Int J Antimicrob Agents, 2008. 32 Suppl 1: p. S10-4.
47. Suljagic, V., et al., *Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients*. Am J Infect Control, 2005. 33(6): p. 333-40.
48. Lever, A. and I. Mackenzie, *Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis*. BMJ, 2007. 335(7625): p. 879-83.
49. Everett, E.D. and J.V. Hirschmann, *Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review*. Medicine (Baltimore), 1977. 56(1): p. 61-77.
50. Wolf M, W.S., *Infective Endocarditis*, in *Pathophysiologic foundations of critical care*, P.M.e. al, Editor. 1993, Williams and Wilkins Baltimore. p. 372-385.
51. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. 31(4): p. 1250-6.
52. Campaign, S.S. *Evaluation for severe sepsis screening tool*. .
53. Pierrakos, C. and J.L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care, 2010. 14(1): p. R15.
54. Blot, S., et al., *Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization*. Clin Infect Dis, 2002. 34(12): p. 1600-6.
55. Kang, C.I., et al., *Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. 49(2): p. 760-6.
56. Soriano, A., et al., *Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Infect Dis, 2000. 30(2): p. 368-73.
57. Levy, M.M., et al., *The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis*. Crit Care Med, 2010. 38(2): p. 367-74.
58. Martinez, M., Ferrer R y Vallés J. , *Control del foco en el tratamiento de la sepsis*, in *Control del foco en el tratamiento de la sepsis*, G.d.t.d.E.I. (GTEI-SEMICYUC), Editor. 2011, Grupo Editorial Entheos: Madrid. p. 11-22.
59. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. 41(2): p. 580-637.
60. Horcajada, J.P., et al., *High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in bacteremia after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a need for changing preventive protocol*. Urology, 2009. 74(6): p. 1195-9.
61. Pronovost, P., et al., *An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU*. N Engl J Med, 2006. 355(26): p. 2725-32.
62. Abidi, K., et al., *Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units*. Crit Care, 2008. 12(2): p. R59.
63. Horan, T.C., M. Andrus, and M.A. Dudeck, *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control, 2008. 36(5): p. 309-32.
64. Jensen, U.S., et al., *Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study*. Clin Microbiol Infect, 2011. 17(8): p. 1148-54.
65. Cohen, A.L., et al., *Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. 29(10): p. 901-13.
66. Quan, H., et al., *Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data*. Med Care, 2005. 43(11): p. 1130-9.
67. Kleinbaum, K., ed. *Survival Analysis- A Self-Learning Text*. Statistics for biology and health. 2005, Hardcover edition
68. Beyersmann, J., et al., *An easy mathematical proof showed that time-dependent bias inevitably leads to biased effect estimation*. J Clin Epidemiol, 2008. 61(12): p. 1216-21.

69. R Development Core Team, *R: A language and environment for statistical computing*. 2010, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
70. Tsuchida, T., et al., *The effectiveness of a nurse-initiated intervention to reduce catheter-associated bloodstream infections in an urban acute hospital: an intervention study with before and after comparison*. *Int J Nurs Stud*, 2007. 44(8): p. 1324-33.
71. Yilmaz, G., et al., *Effect of education on the rate of and the understanding of risk factors for intravascular catheter-related infections*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007. 28(6): p. 689-94.
72. Vonberg, R.P., et al., *Device-associated infection rates for non-intensive care unit patients*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. 27(4): p. 357-61.
73. Marschall, J., et al., *Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008. 29 Suppl 1: p. S22-30.
74. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. *Am J Infect Control*, 2011. 39(4 Suppl 1): p. S1-34.
75. O'Grady, N.P., et al., *Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections*. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(9): p. 1087-99.
76. Freixas, N., et al., *Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study*. *Clin Microbiol Infect*, 2013. 19(9): p. 838-44.
77. Lopez de Toro Martin Consuegra, I., et al., *[Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients]*. *Med Intensiva*, 2010. 34(4): p. 246-53.
78. Shaaban, H., et al., *Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?* *J Crit Care*, 2010. 25(4): p. 570-5.
79. Gil, H., et al., *[Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited]*. *Rev Med Interne*, 2003. 24(7): p. 431-5.
80. Smithson, A., R. Perello, and J.M. Nicolas, *Is eosinopenia a reliable marker of sepsis?* *Crit Care*, 2009. 13(3): p. 409.
81. Abidi, K., et al., *Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients*. *Intensive Care Med*, 2011. 37(7): p. 1136-42.
82. Holland, M., et al., *Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Respirology*, 2010. 15(1): p. 165-7.
83. de Jager, C.P., et al., *Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit*. *Crit Care*, 2010. 14(5): p. R192.
84. Sarraf, K.M., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 137(2): p. 425-8.
85. Walsh, S.R., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. *J Surg Oncol*, 2005. 91(3): p. 181-4.
86. Cook, E.J., et al., *Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery*. *Int J Surg*, 2007. 5(1): p. 27-30.
87. Halazun, K.J., et al., *Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg*, 2009. 250(1): p. 141-51.
88. Tamhane, U.U., et al., *Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome*. *Am J Cardiol*, 2008. 102(6): p. 653-7.
89. Bass, D.A., et al., *Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation*. *J Clin Invest*, 1980. 65(6): p. 1265-71.
90. Bass, D.A., *Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. I. Lack of dependence on adrenal function*. *J Clin Invest*, 1975. 55(6): p. 1229-36.
91. PF, W., ed. *Clinical immunology principles and practice*. 1996, Mosby: St louis. 1022-31.
92. Lodise, T.P., Jr., et al., *Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. 51(10): p. 3510-5.
93. Arendrup, M.C., et al., *Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia*. *J Clin Microbiol*, 2011. 49(9): p. 3300-8.

ANEXO 1

ARTÍCULOS



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Resultados de un proyecto multidisciplinar y multifocal para la disminución de la bacteriemia causada por catéter venoso central, en pacientes no críticos, en un hospital universitario

Roser Terradas^{a,*}, Marta Riu^b, Marcel Segura^c, Xavier Castells^b, Mónica Lacambra^d, Juan Carlos Álvarez^e, Agia Segura^f, Estela Membrilla^f, Luís Grande^f, Gemma Segura^f y Hernando Knobel^g

^a Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica-SAEC, Hospital del Mar Consorci Mar Parc de Salut, Departament de Medicina, UAB, Barcelona, España

^b Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica-SAEC, Hospital del Mar Consorci Mar Parc de Salut, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBESP), Departament de Pediatria, Ginecología i Salud Pública, UAB, Barcelona, España

^c Servei de Cirurgia General, Hospital del Mar Consorci Mar Parc de Salut, Departament de Medicina, Barcelona, España

^d Servei de Cirurgia Vascular, Hospital del Mar Consorci Mar Parc de Salut, Barcelona, España

^e Departament d'Anestesiologia, Hospital del Mar, Consorci Mar Parc de Salut, Barcelona, España

^f Servei de Cirurgia General, Hospital del Mar Consorci Mar Parc de Salut, Barcelona, España

^g Servei de Medicina Interna- Infecciosa, Hospital del Mar, Consorci Mar Parc de Salut, Departament de Medicina UAB, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de febrero de 2010

Aceptado el 7 de junio de 2010

On-line el 30 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Catéter venoso central

Bacteriemia asociada a catéter venoso central

Intervención multidisciplinar

RESUMEN

Objetivo: Evaluar una intervención multidisciplinar y multifocal en pacientes no críticos, para la reducción de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales (BRC), basada en la corrección de factores de riesgo de la propia institución.

Métodos: Estudio pre-postintervención, 2004-2006. Población de estudio: pacientes portadores de catéter venoso central (CVC), la variable principal fue la BRC; otras variables fueron datos del paciente, de inserción, mantenimiento y retirada del catéter. La intervención consistió en conocer la situación basal e identificar factores de riesgo, y en el segundo período mejoras en el protocolo de inserción y mantenimiento de CVC, formación específica sobre los factores de riesgo, difusión de resultados, seguimiento y evaluación de los CVC insertados.

Resultados: Se analizaron 175 y 200 CVC respectivamente. Se observó una incidencia de BRC de 15,4% durante el periodo preintervención y de 4,0% en el período post-intervención ($p < 0,001$). La incidencia de BRC por días de CVC en el primer grupo fue de 8,8 infecciones por 1.000 días de CVC y en el segundo 2,3 ($p = 0,009$). En el análisis multivariado se encontró aumento del riesgo de BRC en los CVC insertados durante el primer periodo (OR:4,32; IC 95%:1,81-10,29), y en el uso de nutrición parenteral total, (OR:2,37; IC 95%:1,10-5,12).

Conclusión: La aplicación de medidas específicas dirigidas a todo el hospital e implicando a un gran número de profesionales, ha conseguido una disminución del 73,9% de BCR, situando la bacteriemia en cifras aceptables y creando una "cultura" responsable de que, una vez terminado el proyecto, las tasas de BRC siguieran mejorando.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Results of a multidisciplinary and multifocal project to reduce bacteraemia caused by central venous catheters in non critical patients in a university hospital

ABSTRACT

Objective: To evaluate a multidisciplinary and multifocal intervention in order to reduce catheter related bloodstream infections (CRBI), based on previously identified risk factors in non-critical patients.

Methods: A pre-post-intervention study, 2004-2006. Population: patients with a central venous catheter (CVC). The primary endpoint was the CRBI. Other studied variables were patient characteristics, insertion, maintenance and removal of the catheter. The intervention consisted of baseline knowledge and identifying risk factors. In a second period, there was specific training on these identified risk factors and communication of the results, monitoring and evaluation of the CVC inserted.

Keywords:

Central venous catheter

Venous catheter associated bacteremia

Multidisciplinary intervention

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Mterradas@hospitaldelmar.cat (R. Terradas).

Results: We analysed 175 and 200 CVC, respectively. The incidence of CRBI was 15.4% during the pre-intervention and 4.0% in the post-intervention period ($P < .001$). The incidence of BRC by CVC days in the first group was 8.8 infections 1.000 days of CVC and the second 2,3 ($P = .0009$). The multivariate analysis found an increased risk of CRBI during the first period (OR 4.32; 95% CI: 1.81-10.29) and the use of total parenteral nutrition (OR: 2.37; 95% CI: 1.10-5.12).

Conclusion: The application of specific measures directed at all non-critical patients in the entire hospital and involving a large number of professionals has achieved a decrease incidence of 73.9% of CRBI. An acceptable incidence of CRBI was obtained, and, with the completion of the project together with a new awareness, the situation will continue to improve.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El uso de los catéteres endovenosos se ha generalizado tanto que es posible que cualquier enfermo hospitalizado sea portador de un catéter en un momento u otro del ingreso. A pesar de que las cateterizaciones son imprescindibles en el diagnóstico, monitorización, y tratamiento, su uso no está exento de riesgo; destacando por su gravedad la bacteriemia. La bacteriemia relacionada con el catéter suele ser la primera causa de bacteriemia nosocomial en un hospital general¹, los catéteres venosos centrales ocasionan un 75% de estas bacteriemias. Se han descrito tasas de bacteriemia nosocomial entre 0,6 y 1,8 episodios por 100 altas, de las cuales entre el 14 y el 52% están relacionadas con los catéteres^{2,3}. En España, según el estudio de prevalencia Epine 2008, la tasa de bacteriemia asociada a catéter venoso central fue de 2,7 por 100 pacientes⁴. En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se han descrito tasas de bacteriemia relacionada con los catéteres de entre 1,8 y 5,2 episodios por 1.000 días de catéter⁵⁻⁷.

Se han descrito experiencias de distintos tipos dirigidas a disminuir las tasas de infección relacionada con catéteres, que pueden ir desde la creación de equipos de mantenimiento de terapia endovenosa, a intervenciones basadas en paquetes de medidas de mejora, incluyendo listas de verificación de cumplimiento de acciones, o realizar formación específica encaminada a corregir factores de riesgo detectados previamente, todas ellas con buenos resultados^{5,6,8-10}. El ámbito de aplicación de estas medidas es variable, la mayoría de las experiencias se han realizado en Unidades de Cuidados Intensivos⁵⁻⁷, pero las que han incluido a todo el hospital han sido escasas.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de una intervención multidisciplinar y multifocal en pacientes no críticos, para la reducción de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales (BRC), basada en la corrección de factores de riesgo de la propia institución.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, hospital universitario de 400 camas, que atiende una población de 350.000 habitantes.

Se realizó un estudio pre-postintervención liderado por una enfermera del Programa de control de Infecciones y un cirujano. El grupo de estudio preintervención, que permitió conocer la situación basal e identificar los factores de riesgo propios, lo constituyeron los pacientes portadores de catéter venoso central (CVC) insertado por dicho Servicio entre febrero y diciembre del año 2004. Los factores de riesgo de infección relacionada con el catéter identificados, fueron el hallazgo del apósito despegado (OR 2,64; $p = 0,040$) y la utilización del catéter para nutrición parenteral total (NPT) (OR 3,60; $p = 0,002$) y como factor protector el uso del conector Segur Lock (OR 0,19; $p = 0,04$) en estos últimos catéteres.

El grupo de estudio postintervención lo constituyeron los pacientes portadores de CVC insertado por el mismo Servicio, entre

febrero y diciembre de 2006. Este estudio se realizó con la ayuda conseguida a través de un proyecto de mejora de la calidad asistencial impulsado por el Hospital.

La intervención se dirigió a todo el Centro y se basó en: 1) actualizar y consensuar los protocolos de inserción y mantenimiento de los CVC; 2) formación específica sobre los factores de riesgo identificados en el estudio preintervención, difusión del nuevo protocolo y de las tasas de infección; 3) identificación, seguimiento y evaluación de los catéteres insertados durante el período postintervención.

- 1) En el protocolo de inserción y mantenimiento se reforzó la manipulación aséptica de los catéteres y se generalizó el uso de clorhexidina alcohólica en monodosis para la preparación de la zona de inserción del catéter. También se introdujeron apósitos estériles transpirables plásticos para la fijación del mismo con el fin de mejorar los utilizados para los que se utilizaba gasa. Aunque en el estudio preintervención el uso del conector Segur Lock en los catéteres de nutrición parenteral se identificó como factor protector, su desabastecimiento en el mercado imposibilitó su uso en el período postintervención.
- 2) Para lograr la máxima difusión, la formación se realizó en sesiones, que se llevaron a cabo en los propios servicios, unidades de hospitalización y en todos los turnos, dirigidas a médicos, enfermeras y auxiliares de clínica. En total se llevaron a cabo 52 sesiones. Paralelamente la enfermera que realizaba el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, reforzaba esta formación cada vez que observaba un posible factor de riesgo.
- 3) Los catéteres se identificaron a partir del registro que iniciaba el cirujano en el momento de la colocación y el seguimiento lo realizó una enfermera cada 48-72 horas hasta su retirada.

La variable principal fue la presencia de bacteriemia relacionada con el catéter, otras variables recogidas fueron datos de inserción, de mantenimiento, de retirada del catéter, y datos del paciente.

Las variables de inserción recogidas fueron, el lugar anatómico de inserción, el espacio físico donde se realiza (reanimación, quirófano o áreas de hospitalización), tipo de catéter y complicaciones de la inserción.

Las variables de mantenimiento de los catéteres fueron el estado del apósito, el uso dado al catéter, apósito despegado y el número de llaves de tres pasos.

Las variables de retirada fueron, la fecha en que se produjo, y el motivo de ésta. Cuando la retirada fue por sospecha de infección también se recogieron los cultivos realizados.

Finalmente las variables del paciente fueron, edad, sexo, enfermedad actual, antecedentes patológicos, y la existencia de otra infección en el momento de la colocación del catéter.

Se definió BRC como un cuadro séptico en un paciente que presentase hemocultivos positivos, cuyo microorganismo coincidiese con el cultivo de la punta del CVC, de la piel, conexión o infusión, o cuadro séptico en paciente con hemocultivo positivo de probable origen de catéter no atribuible a infecciones de otras localizaciones

Tabla 1
Características de los pacientes portadores de catéter venoso central y del uso y duración de éstos

	2004		2006		p
Catéteres venosos insertados, n	179		227		
Catéteres venosos incluidos, n (%)	175	(97,7)	200	(88,1)	
Número de pacientes con catéter	158		183		
Edad, media (mín-máx)	61,1	(20-100)	63,4	(23-92)	0,115
Hombre, n (%)	71	(44,9)	99	(54,1)	0,104
Días de estancia, media	36,34		28,48		0,000
Tasa bruta de mortalidad %	21,5		14,9		0,123
Días de duración del catéter, media (mín-máx)	17,52	(3-90)	17,08	(3-189)	0,002
Manipulaciones /día, media (mín-máx)	13,43	(0-34)	11,8	(0-27)	0,007
Uso para nutrición parenteral total n (%)	60	(34,3)	39	(19,5)	0,001
Apósito despegado n (%)	30	(17,8)	78	(39,0)	<0,001

con mejoría clínica al retirar el catéter (Criterios del CDC⁸ adaptados). Como fue un estudio prospectivo permitió identificar las sepsis clínicas con catéter como único posible foco aunque estas se excluyeron del análisis.

Tanto las variables recogidas como los criterios utilizados para la definición de BRC fueron los mismos en los dos periodos comparados.

A pesar de que la intervención se dirigió a todo el hospital, en el estudio postintervención solo se analizaron los pacientes con catéteres insertados por el servicio de cirugía general, con el fin de poder comparar los resultados. También se excluyeron los catéteres con una duración inferior a tres días, dada la baja probabilidad de infección relacionada con ellos.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, calculando la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas, la T de Student para las variables continuas cuando presentaron una distribución normal y la U de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal, en el análisis univariado, y utilizando la regresión logística para ajustar en el multivariado.

Resultados

En el grupo preintervención se insertaron 179 CVC, de los cuales se analizaron 175, mientras que en el período postintervención se colocaron 227, y se analizaron 200 (97,7 y 88,1% respectivamente). Estos catéteres se excluyeron debido a que tuvieron una duración menor a 3 días (tabla 1).

Las características de edad, sexo, estancia media, duración de la cateterización, datos del catéter y mortalidad en ambos períodos analizados se detallan en la tabla 1.

Se observó bacteriemia relacionada con el catéter en un 15,4% durante el periodo preintervención y en un 4,0% en el período postintervención ($p < 0,001$) (tabla 2). La incidencia de bacteriemia relacionada con días de cateterización venosa central en el primer grupo, fue de 8,8 infecciones por mil días de CVC y en el segundo 2,3 ($p = 0,0004$).

Se analizaron de forma separada los catéteres utilizados para NPT de los que no lo fueron. En el grupo de los utilizados para NPT, se encontró que la bacteriemia relacionada ocurrió en el 23,3% en el primer período mientras que en el segundo fue de 5,1% ($p = 0,0037$).

Tabla 2
Características de los catéteres venosos centrales con bacteriemia relacionada

	2004		2006		p
Bacteriemia relacionada con catéter, n (%)	27	(15,4)	8	(4,0)	<0,001
Número de pacientes con bacteriemia	25		7		
BRC x 1.000 días de catéter	8,8		2,3		0,0004
Días de estancia, media	47,24		30,71		0,171
Tasa bruta mortalidad, %	28,0		0		0,3
BRC en nutrición parenteral total, n (%)	14,0	(23,3)	2	(5,1)	0,0037
BRC en apósito despegado, n (%)	8	(26,7)	3	(3,8)	0,001

BRC: Bacteriemia relacionada con el catéter.

(tabla 2). La BRC por 1.000 días de cateterización fue de 14,6 en el primer periodo y de 2,2 en el segundo ($p = 0,004$). Cuando el catéter no se utilizó para NPT la bacteriemia ocurrió en 6,2 episodios por 1.000 días en el primer periodo y en 2,4 en el segundo ($p = 0,047$).

En el análisis multivariado se encontró un aumento del riesgo de bacteriemia relacionada en los catéteres insertados durante el primer periodo (OR:4,32; IC 95%: 1,81-10,29) y el uso de NPT, (OR: 2,38; IC 95%: 1,10-5,12). El grupo de pacientes con una edad entre 66-75 años tiene un riesgo menor de BRC (OR:0,21; IC 95%: 0,064-0,714) (tabla 3).

En el hospital se realiza, de forma prospectiva, la monitorización diaria de todas las bacteriemias, entre ellas las de catéter; las tasas anuales de BRC obtenidas de esta fuente, entre los años 2003-2008, fueron de 0,79; 0,83; 0,90; 0,56; 0,61 y 0,42 episodios por 1.000 días de estancia, respectivamente.

Discusión

La estrategia basada en la identificación de factores de riesgo, formación específica sobre éstos con comunicación de resultados, consensuar los protocolos de inserción, cuidados y seguimiento de los catéteres insertados ha demostrado ser de gran utilidad a la hora de controlar las tasas, que disminuyeron en un 73,9%. Resulta difícil cuantificar el impacto individual de cada una de las acciones empleadas debido a que todas se aplicaron de forma simultánea.

La estancia media de los pacientes portadores de catéteres así como la tasa de mortalidad cruda fueron inferiores en el segundo periodo, sin significación estadística aunque clínicamente relevante.

Existen pocas experiencias de programas para la reducción de la bacteriemia relacionada con el catéter aplicadas a todo el hospital, presumiblemente por la dificultad que conllevan y la necesidad de recursos. La experiencia descrita en el presente estudio fue similar a la llevada a cabo por Tsuchida Tet al⁹ que también realizó una intervención basada en identificar factores de riesgo, aplicar mejoras e impartir formación. El estudio mencionado reportó una disminución de 4 a 1,1 episodios de BRC por mil días de catéter, las mejoras propuestas fueron promover las máximas medidas de barrera, higiene de la piel mediante limpieza con agua y jabón previo a la desinfección con un antiséptico que requería menor tiempo

Tabla 3
Factores de riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter

	N	% BRC	OR ajustado	IC(95%)	
				Inferior	Superior
<i>Grupo de edad</i>					
0-50	96	14,6	referencia		
51-65	89	11,1	0,602	0,235	1,540
66-75	91	4,4	0,214	0,064	0,714
>75	98	7,1	0,473	0,175	1,280
<i>Periodo de inserción</i>					
2006	200	4,0	referencia		
2004	174	15,4	4,320	1,813	10,296
<i>Uso para nutrición parenteral total</i>					
No	276	6,9	referencia		
Sí	98	16,2	2,378	1,104	5,123
<i>Apósito despegado</i>					
No	266	8,6	referencia		
Sí	108	10,2	1,628	0,707	3,747

para iniciar su actividad y mejorar la estabilización de las vías insertadas en la yugular. A diferencia del presente estudio que re" eja una experiencia multidisciplinar, su experiencia fue llevada a cabo por y para enfermeras⁹. Cabe señalar que, en su estudio, Tsuchida incluyó las sepsis clínicas, que están excluidas de nuestro análisis general; si se hubieran contabilizado se obtendría un mayor número de complicaciones infecciosas relacionadas con los CVC, que ascendería a 11,5 infecciones por mil días de catéter en el 2004 y a 3,2 en el segundo período, cifra no despreciable que da una dimensión mayor al problema y que a menudo no se contempla por emplear criterios más restrictivos.

Otra experiencia aplicada al global del hospital¹⁰, basada en mejorar la formación de los profesionales, también redujo la incidencia de infección en un 41,7%.

Vonberg et al¹¹ en una experiencia llevada a cabo en 42 hospitales alemanes, en unidades de hospitalización de pacientes no críticos, reportaron una tasa de 4,3 episodios de bacteriemia por mil días de catéter. Marschall et al¹² en una experiencia similar en EE. UU. limitada a 4 unidades de hospitalización reportan una media de 5,7 episodios con una diferencia entre salas entre 4,3 y 8.

Aunque resulta difícil realizar comparaciones entre diferentes centros e incluso entre las diferentes áreas en el mismo centro sanitario, por las diferencias entre tipo de población estudiada, la complejidad de los actos asistenciales o los recursos de los propios centros, tiene gran relevancia la evolución de las tasas de infección en el propio hospital. Pese a ello, la tasa obtenida en el presente estudio, en el período post-intervención, de 2,3 BRC por mil días de catéter, esta en concordancia e incluso mejora algunos de los valores mostrados en las series anteriores, aunque todavía existe un margen de mejora.

La comunicación de resultados es una herramienta válida de formación ya que tener datos tangibles hace que la teoría tome interés práctico. Además, el hecho de realizar la formación en los propios servicios y en cada turno de trabajo facilita el acceso a esta formación por parte de todos los profesionales. Por otro lado, el dedicar una persona al seguimiento de un evento hace que de inmediato se tome más conciencia de él; ya en los primeros meses del proyecto, en los que se iniciaba la formación, se identificó una disminución importante de la bacteriemia relacionada con CVC.

Aunque en el análisis univariado se observó un porcentaje de apósitos despegados significativamente superior en el segundo período (16,8 vs 39,0%, $p < 0,001$), es difícil valorar si este aumento es real, ya que podría corresponder a un incremento del registro consecuencia de la formación *in-situ*, el hecho de que hayan disminuido las infecciones en el período con mayor proporción de apósitos despegados parece confirmar el sobre registro.

Quizá no toda la mejora conseguida fue debida a estas intervenciones concretas, ya que desde hace un tiempo se están realizando múltiples acciones, como la mejora del cumplimiento de la higiene de manos, que pueden también tener influencia en los resultados obtenidos. Por otra parte las acciones implementadas parecen mantenerse en el tiempo, las tasas de bacteriemia relacionada con el catéter entre los años 2003-2008, evidencian que el año 2004 no fue diferente a otros años preintervención y que la tendencia a la disminución se ha mantenido, aunque la tasa de BRC que se utiliza en el seguimiento continuo que se lleva a cabo en el hospital engloba todas aquellas producidas por todo tipo de catéteres, como los de diálisis y los reservorios subcutáneos e incluye todos los pacientes del hospital, y se expresa por días de estancia y no por días de catéter.

Conclusión

La aplicación de medidas específicas dirigidas a todo el centro hospitalario e implicando a un gran número de profesionales ha conseguido una disminución del 73,9% en la incidencia de bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales, disminución que situó la bacteriemia en cifras aceptables y que creó una "cultura" responsable de que, una vez terminado el proyecto, la mejora no sólo se mantuviera, sino que siguiese mejorando.

Financiación

Este trabajo ha estado financiado de forma parcial por el Programa de Calidad del Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de M. Sala, M. Comas, F. Cots, M. Martínez, J. Jimeno, A. Salar, F. Rubio, D. Casao, R. Blat, R. Herms, A. Collado, R. Balaguer, N. Cuberas, D. Zafra, G. Romeral, M. Sistachs, T. Mooi Ho, M. Salvadó, S. Grau, M. Marin, A. Sitges, F. Alvarez-Lerma, así como a todos los profesionales sanitarios del Hospital del Mar por su trabajo y apoyo.

Bibliografía

1. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.
2. Aguado JM, Fortún J. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías clínicas SEIMC. [Consultado 20/10/2009] Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia4.2006.bacteriemia.pdf>.
3. Martínez Martínez JA, Horcajada Gallego JP. Sepsis y bacteriemia. *Revista Española de Quimioterapia.* 2001 [Consultado el 15/08/2009] Disponible en: http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0301/revista.html.
4. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio Epine. [consultado el 20/10/2009] Disponible en: http://www.vhebron.es/ac/preventiva/epine/5_informe_epine_2008_espana.pdf.
5. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725-32. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007; 356:2.660.
6. Esteve F, Pujol M, Ariza J, Gudiol F, Verdaguer R, Císnal M, et al. Impacto de un programa de prevención de la bacteriemia relacionada con el catéter en una unidad de cuidados Intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:561-5.
7. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, Chen A, Prentice D, Fraser VJ, et al. The Effect of an Education Program on the Incidence of Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infection in a Medical ICU. *Chest.* 2004 126:1612-8 [Consultada en 6 Julio 2009]. Disponible en: <http://www.chestjournal.org/content/126/5/1612.full.html>.
8. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* August 9, 2002 /51(RR10);1-26. [Consultado] Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>.
9. Tsuchida T, Makimoto K, Toki M, Sakai K, Onaka E, Otani Y. The effectiveness of a nurse-initiated intervention to reduce catheter-associated bloodstream infections in an urban acute hospital: an intervention study with before and after comparison. *Int J Nurs Stud.* 2007;44:1324-33.
10. Yilmaz G, Caylan R, Aydin K, Topbas M, Koksali I. Effect of Education on the Rate of and the Understanding of Risk Factors for Intravascular Catheter-Related Infections. *Infect Control and Hosp Epidemiol.* 2007;28:689-94.
11. Vonberg RPr, Behnke M, Geffers C, Sohr D, Rüden H, Dettenkofer M, et al. Device-Associated Infection Rates for Non-Intensive Care Unit Patients. *Infect control and hospital epidemiology.* 2006;27:357-61.
12. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, et al. Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Oct;29 Suppl 1:S22-30.

Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study

Roser Terradas^{1,2*}, Santiago Grau^{3,4}, Jordi Blanch^{1,5}, Marta Riu^{1,4,5}, Pere Saballs^{4,6}, Xavier Castells^{1,5}, Juan Pablo Horcajada^{4,6}, Hernando Knobel^{4,6}

1 Department of Epidemiology and Health Services Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona, España, **2** PhD programme in Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España, **3** Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona, España, **4** Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España, **5** CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España, **6** Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, España

Abstract

Introduction: There is scarce evidence on the use of eosinophil count as a marker of outcome in patients with infection. The aim of this study was to evaluate whether changes in eosinophil count, as well as the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR), could be used as clinical markers of outcome in patients with bacteremia.

Methods: We performed a retrospective study of patients with a first episode of community-acquired or healthcare-related bacteremia during hospital admission between 2004 and 2009. A total of 2,311 patients were included. Cox regression was used to analyze the behaviour of eosinophil count and the NLCR in survivors and non-survivors.

Results: In the adjusted analysis, the main independent risk factor for mortality was persistence of an eosinophil count below $0.0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (HR = 4.20; 95% CI 2.66–6.62). An NLCR value >7 was also an independent risk factor but was of lesser importance. The mean eosinophil count in survivors showed a tendency to increase rapidly and to achieve normal values between the second and third day. In these patients, the NLCR was <7 between the second and third day.

Conclusion: Both sustained eosinopenia and persistence of an NLCR >7 were independent markers of mortality in patients with bacteremia.

Citation: Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, et al. (2012) Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. PLoS ONE 7(8): e42860. doi:10.1371/journal.pone.0042860

Editor: Joan A. Caylà, Public Health Agency of Barcelona, Spain

Received: February 15, 2012; **Accepted:** July 12, 2012; **Published:** August 9, 2012

Copyright: © 2012 Terradas et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: MTerradas@hospitaldelmar.cat

Introduction

Total leukocyte and neutrophil count has historically been used as a marker of infection. An association has been found between the presence of infection and monocyte and lymphocyte counts, as well as specific associations between these two counts [1,2]. In 1922, Simon [3] coined the term “septic factor” to describe an association between neutrophilia and eosinopenia, and considered this factor a useful sign to guide diagnosis of pyogenic infection. This author also suggested that an increase in eosinophils could indicate that recovery had begun. Several studies have used eosinophil counts, specifically eosinopenia, as a marker of infection [4–8] and as an indicator of bacteremia [9–11], although the results are controversial.

In 2003 Gil et al. [6] showed that eosinophil count was a marker of infection, demonstrating that a leukocyte count of above $10,000/\text{mm}^3$ and an eosinophil count of below $40/\text{mm}^3$ were strongly related to the presence of bacterial infections.

Subsequently, Abidi et al. [7] evaluated eosinophil count as an indicator of sepsis and suggested that eosinopenia could be useful as a marker of infection in daily clinical practice.

Several biomarkers, such as C-reactive protein and procalcitonin, have been used to indicate bacterial infection. These biomarkers could also provide prognostic information in distinct infectious processes and in patients with sepsis [12–15]. These biomarkers have limited sensitivity and specificity but the greatest limitation of procalcitonin is probably its high cost, placing it practically out of the reach of developing countries.

A few studies have analyzed eosinophil count as a prognostic marker of outcome in patients with infection [16,17], but its utility as a marker of outcome in patients with bacteremia is unknown.

Materials and Methods

Aim

To evaluate whether changes in eosinophil count, as well as the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR), could be used as clinical markers of outcome in patients with bacteremia.

Design

A retrospective cohort study in patients with a first episode of bacteremia either during admission or when presenting to the emergency department was carried out.

This study was approved by an independent ethics committee. No additional informed consent was required.

Participants

Patients admitted to the *Hospital Universitario del Mar* in Barcelona, Spain, with a first episode of community-acquired or healthcare-related bacteremia between 2004 and 2009.

The hospital has a bacteremia surveillance team that prospectively follows up all patients with an episode of bacteremia. Bacteremia or fungemia was defined as the presence of bacteria or fungi in blood identified through blood culture (henceforth referred to as bacteremia to reflect the two etiologies). Healthcare-associated bacteremia was defined as the presence of an infectious agent documented 3 days after the patient's admission to the hospital with no evidence that the infection was present or incubating at the time of admission [18,19]. Blood cultures considered contaminated were excluded from the study. A culture was considered contaminated if a common skin contaminant i.e., coagulase-negative *Staphylococcus*, *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*, or *Corynebacterium* spp was isolated in only one blood culture sample from the same patient. The criteria used for the sources of bacteremia were the CDC/NHSN surveillance definition [18]. When no focus of infection causing the bacteremia was identified, the source was considered unknown. Blood samples were collected following the hospital's pre-established protocols, using a sterile technique and peripheral veins. All data were drawn from clinical practice.

Patients aged less than 18 years old, as well as those with haematological cancer, HIV infection, or an eosinophil count above the upper limit of normality caused by parasitic diseases were excluded from the cohort. Patients with a second episode of bacteremia in a single admission were also excluded because recurrent episodes of bacteremia have been independently associated with increased mortality [20]. Patients with a single laboratory determination were excluded from the analysis of distinct leukocyte counts. However, the data from these patients were used to determine the value of the baseline counts in the bacteremia episode.

Variables

The dependent variable was crude mortality 15 days after documented bacteremia. The main explanatory variables were eosinophil count and the NLCR.

The remaining explanatory variables consisted of the patients' demographic data (age, sex), date of blood culture, source of the infection causing the bacteremia, the microorganisms isolated, type of admission (elective or emergency), admission date, reason for admission (medical or surgical), corticosteroid use, and vasopressor use. To evaluate comorbidities, the Charlson index was used [21].

When more than one laboratory test was carried out on the same day, only the first was included. To perform the analyses, the microorganisms identified were divided into distinct groups: monomicrobial bacteremia, classified as *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobic microorganism, other Gram-negative microorganisms, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, other Gram-positive microorganisms, fungus, and polymicrobial bacteremia.

Normal values in the leukocyte series were as follows: leukocytes $4-11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrophils $2.5-8.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, lymphocytes $1.5-5.0$

$10^3/\mu\text{L}$, eosinophils $0.05-0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, monocytes $0.2-1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, basophils $0-1.23.4 \times 10^3/\mu\text{L}$. The haematology analyzer used in the laboratory was a Sysmex XT-1800i. (Sysmex Asia Pacific Pte Ltd and Sysmex Corporation of Japan).

The data collected by chart analysis consisted of blood cell counts and the Charlson comorbidity index. All the remaining variables analyzed were obtained when visiting the patients.

Statistical Methods

The primary outcome was crude mortality at 15 days after documented bacteremia. The categorical variables were expressed as counts and crude mortality rates. The continuous variables were expressed as the mean, standard deviation (SD), median and the interquartile range (IQR). Categorical variables were compared using the chi-squared test and continuous variables were compared using the Mann-Whitney U-test.

The eosinophil count was classified into three categories defined by distribution tertiles. Another categorization was studied, but tertiles were the easiest to interpret and had the best fit. Eosinophil count tertiles were defined as below the normal range ($0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ to $0.0453 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), low but within the normal range ($0.0454 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ to $0.1510 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) and high but within or above the normal range ($0.1511 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ to a maximum of $1.4415 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). In addition, the NLCR was classified into two categories using the median. As for eosinophil count, we studied another categorization and the median showed the best fit. The NLCR were labelled as high ratio (NLCR >7) and normal ratio (NLCR \leq 7).

The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of patient survival according to eosinophil count [22]. As eosinophil count is a time-dependent variable, the Kaplan-Meier curves were estimated using the Nelson-Aalen estimator to correct for time-dependent bias [23]. To compare the Kaplan-Meier curves, we used the log rank test, with a univariate Cox regression model. To use this method, the eosinophil counts for each patient in all observed days were interpolated linearly to obtain a hypothetical curve between blood measurements. For each day, this curve was compared between survivors and non-survivors with the Mann-Whitney U-test.

A Cox regression with proportional hazard was performed to evaluate differences in survival among patients with different levels of eosinophil counts adjusted by the covariables. Because of the time-dependent nature of the eosinophil counts and NLCR, a Cox model with time-dependent covariates was applied [22,24]. Differences in survival were evaluated with unadjusted and adjusted hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (95%CI). The hypothesis of proportional hazard was tested through log-log survival curves. In addition, to determine whether eosinophil count behaves differently in each strata, we performed an analysis stratified by vasopressor use.

A logistic model was performed to establish the prognostic value of the baseline measurement of eosinophil and NLCR in crude mortality at 3 days. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve determined the discriminatory power of the baseline measurement and its predictive value.

The statistical analysis was performed using the R program, version 2.13.0 [24]. All p-values were bilateral, and p-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

During the study period, there were 3,987 patients with a bacteremia episode. Once all exclusions were performed, 2,311 patients were included (Fig. 1).

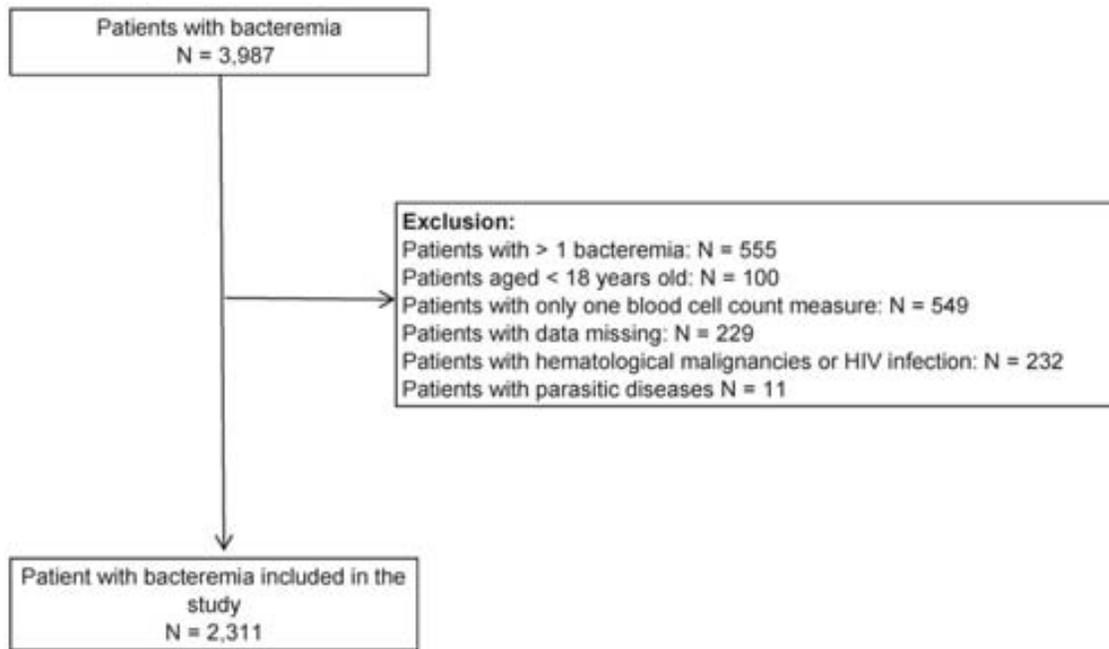


Figure 1. Cases analyzed, exclusion criteria and study population.
doi:10.1371/journal.pone.0042860.g001

Of the 2,311 patients, 255 (11.0%) died within 15 days. Of these, 111 (4.80% of the patients) died in the first 2 days and 131 (5.67%) in the first 3 days.

The mean length of hospital stay in patients with bacteremia was 10 days with IQR = 6–15 (11.5 days with IQR = 7–15 among survivors and survival of 3.0 days with IQR = 1–7 among non-survivors).

A total of 1,316 (56.95%) of the patients selected were men. Although there were a higher number of community-acquired episodes of bacteremia, mortality from healthcare-related bacteremia was 2.72 times higher (Table 1). Most of the patients (1,231) in our sample had a Charlson score of 2 or more. Moreover, mortality was higher in these patients than in those with a lower score (mortality rate: 13.3% with 95%CI = 11.4–15.2 versus 8.8% with 95%CI = 6.7–10.9). Corticosteroid treatment was administered in 191 patients, whose crude mortality rate was higher. Vasopressors were administered in 282 patients, who had a higher mortality rate than those not receiving these drugs (25.89% with 95%CI = 22.92–28.85 vs. 8.97 with 95%CI = 7.51–10.43). Admission to the intensive care unit and vasopressor exposure were similar, occurring in approximately 252 patients (10.9%). The mean age of survivors was 67.22 years compared with 71.51 years in non-survivors. The median age of non-survivors was higher than that of survivors ($p < 0.001$).

Figure 2 shows the median eosinophil count (Fig. 2A) and the median NLCR (Fig. 2B) for survivors and non-survivors in each day of the first 15 days, as well as the number of blood tests performed in each group.

The trend in eosinophil count (Fig. 2A) showed that the median daily value was higher in survivors than in non-survivors ($p < 0.01$ for each day except for the 14th day, when $p = 0.53$). Between days 2 and 3, the median eosinophil count in survivors rapidly increased to the normal range (0.05 – $0.5 \cdot 10^3$ /uL). In more than half of non-survivors, the eosinophil count was always below the lower limit of normality.

The descriptive analysis of the NLCR (Fig. 2B) showed that the median value was lower in survivors after the day of documented bacteremia ($p < 0.01$ for each day except the day that blood culture was performed, when $p = 0.23$). After day 3, the median value in survivors was always below the second quartile of the distribution of non-survivors.

The Kaplan-Meier curve (Fig. 3) showed that mortality was higher in patients with eosinophil counts below $0.0454 \cdot 10^3$ /uL ($p < 0.001$). In the first 3 days, mortality in the three groups did not differ but after the third day, mortality was higher in the group with counts that continued to be below $0.0454 \cdot 10^3$ /uL than in the remaining two groups. Likewise, mortality among patients with an eosinophil range between 0.0454 and $0.1510 \cdot 10^3$ /uL was higher than that in patients with a range between 0.1511 and $1.4415 \cdot 10^3$ /uL.

The unadjusted and adjusted estimations of the Cox model to evaluate the factors associated with survival at 15 days in bacteremia episodes are shown in Table 2. In both analyses, having an eosinophil count below $0.0454 \cdot 10^3$ /uL was the second most important risk factor for mortality. These patients had an HR of 4.20 higher than that of those with values above $0.15 \cdot 10^3$ /uL. In addition, patients with an NLCR > 7 had a higher HR for mortality than those with an NLCR ≤ 7 (HR = 1.72). The analysis by different microorganisms indicated that only fungemia (main risk factor with HR = 4.26) or bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* (HR = 1.79) were significantly associated with higher mortality. Patients exposed to vasopressors had higher mortality (HR = 2.11). Although the univariate analysis showed a significant increase in mortality related to corticosteroid exposure (HR = 1.97), the adjusted analysis showed a protective effect of corticosteroids against mortality (HR = 0.55).

A stratified analysis separating patients exposed and not exposed to vasopressors was performed. The HRs for eosinophil count below $0.454 \cdot 10^3$ /uL were equal in the two models (HR = 4.28 [95%CI = 2.44–7.52] without vasopressors and HR = 4.83

Table 1. Patient characteristics in relation to mortality.

Variable	Categories	Total	Death in the first 15 days	Chi-squared test
		N	N (rate [%])	p-value
Number of patients		2,311	255 (11.0)	
Age	Mean (sd)	67.70 (16.26)	71.52 (14.11)	<0.001*
	Median	71.86	75.78	
	IQR	58.87–79.48	62.69–81.86	
Sex	Men	1,316	169 (12.8)	0.002
	Women	995	86 (8.6)	
Place of acquisition	Healthcare-related	840	155 (18.5)	<0.001
	Community-acquired	1,471	100 (6.8)	
Charlson Index	0	704	62 (8.8)	<0.001
	1	355	25 (7.0)	
	≥2	1,231	164 (13.3)	
	Unknown	21	4	
Clinical Area	Medical	1,588	140 (8.8)	<0.001
	Surgical	723	115 (15.9)	
Source of bacteremia	Urine	689	36 (5.2)	<0.001
	Surgery	98	11 (11.2)	
	Respiratory	268	46 (17.2)	
	Catheter	231	28 (12.1)	
	Abdominal non-surgical	391	42 (10.7)	
	Skin	115	11 (9.6)	
	Unknown	269	61 (22.7)	
	Others	250	20 (8.0)	
Microorganisms isolated	<i>Escherichia coli</i>	739	53 (7.17)	<0.001
	<i>Klebsiella spp</i>	198	23 (11.62)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	103	29 (28.16)	
	Other Gram-negative microorganism	258	35 (13.57)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	187	25 (13.37)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	147	9 (6.12)	
	<i>Enterococcus spp</i>	74	12 (16.22)	
	Other Gram-positive microorganism	372	34 (9.14)	
	Anaerobics	94	10 (10.64)	
	Polymicrobial	90	10 (11.11)	
	Fungi	29	15 (51.72)	
	Unknown	20	0	
Corticosteroid use	No	2,120	213 (10.05)	<0.001
	Yes	191	42 (21.99)	
Vasopressors use	No	2,029	182 (8.97)	<0.001
	Yes	282	73 (25.89)	

sd: standard deviation.

IQR: Interquartile range.

*We used the Mann-Whitney U-test to compare the median age between survivors and non-survivors.

doi:10.1371/journal.pone.0042860.t001

[95%CI = 2.13–10.94] with vasopressors). The remaining variables had the same effect on both strata.

In the subanalysis to assess the prognostic value of the baseline eosinophil count in crude mortality at 3 days, an eosinophil count at blood extraction for culture was available in 2,605 patients. Of these, 112 (4.3%) died in the first 3 days. In the baseline blood test, the mean value of the leukocyte count

was $10.6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, eosinophil count was $0.02 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 0.00–0.05 $\cdot 10^3/\mu\text{L}$) and the NLCR was 11.10 (IQR: 2.87–20.15). Analysis of crude mortality at 3 days according to the eosinophil count and the NLCR discriminated poorly between survivors and non-survivors at 3 days, since the area under the ROC curve was 0.61.

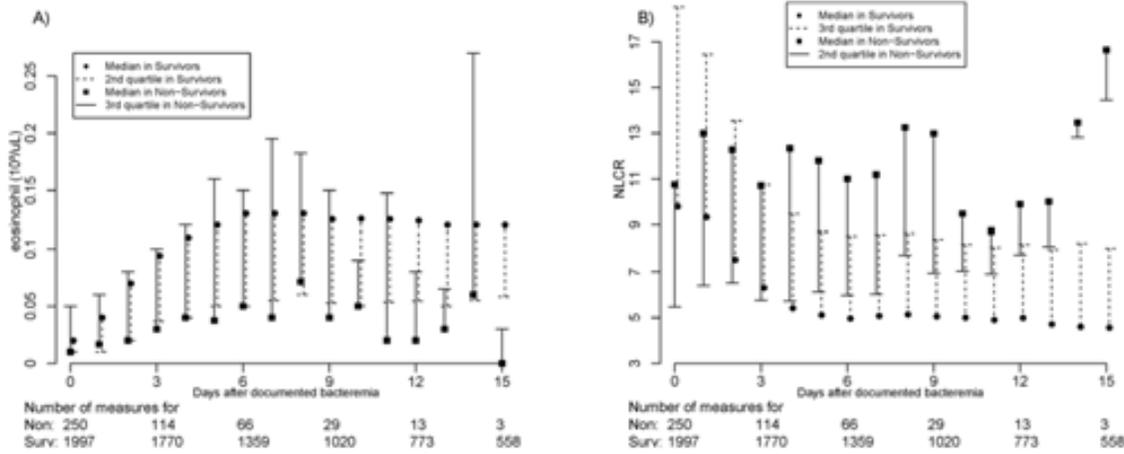


Figure 2. Median for eosinophil count and NLCR for survivors and non-survivors in each day. Legend: **2A)** The median eosinophil count for each day in survivors (circle) and non-survivors (square) in the first 15 days. The dashed line represents the second quartile of the eosinophil count on specific days in survivors. The continuous line represents the third quartile of the eosinophil count on specific days in non-survivors. The blood tests for each day and for survivors (Surv) and non-survivors (Non) are shown at the bottom of the figure. **2B)** The median of the NLCR count for specific days in survivors (circle) and non-survivors (square) in the first 15 days. The dashed line represents the third quartile of the NLCR count on specific days in survivors. The continuous line represents the second quartile of the NLCR count for specific days in non-survivors. The blood tests for each day and for survivors (Surv) and non-survivors (Non) are shown at the bottom of the figure. doi:10.1371/journal.pone.0042860.g002

Discussion

This study, conducted in a cohort of 2,311 patients with bacteremia, found that a below-normal eosinophil count ($<0.05 \cdot 10^3/uL$) was associated with a 4.77-fold increase in the

HR of dying compared with a normal eosinophil count. The analysis adjusted by other variables showed that, independently of other factors, the second important risk factor for death was a persistently below-normal eosinophil count (HR = 4.20). A return to normal eosinophil count after the third day was found

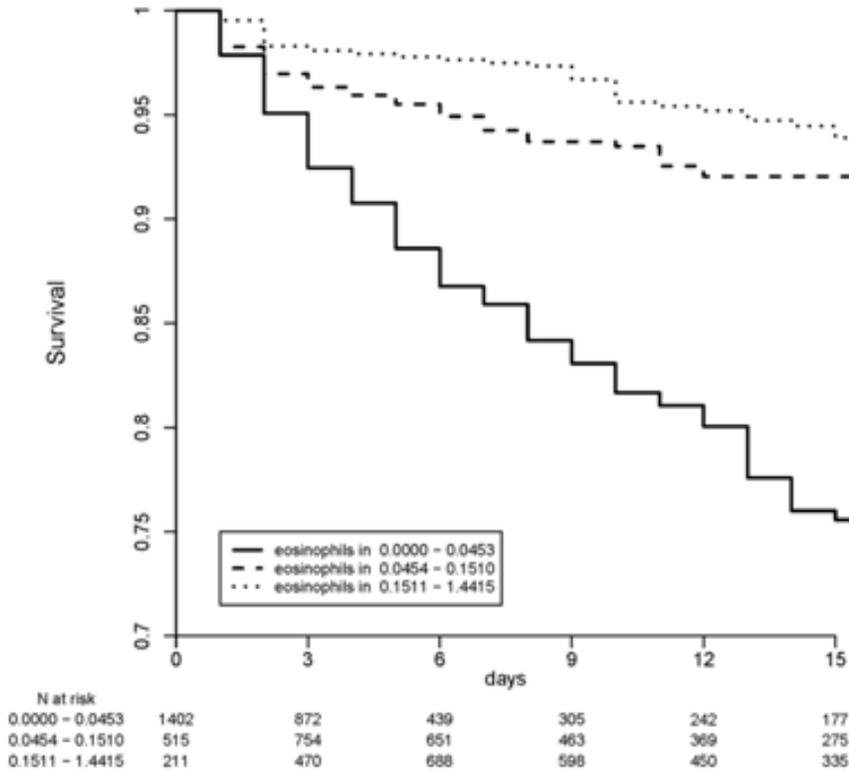


Figure 3. Survival curves according to eosinophil count. Legend: The continuous curve represents mortality in patients with an eosinophil count lower than $0.0454 \cdot 10^3/uL$. The dashed line represents survival in patients with an eosinophil count from $0.0454 - 0.15 \cdot 10^3/uL$. The dotted curve represents survival in patients with an eosinophil count higher than $0.15 \cdot 10^3/uL$. doi:10.1371/journal.pone.0042860.g003

Table 2. Hazard ratios for the association between patient characteristics and mortality.

Variable	Categories	Univariate	Multivariate
		HR (95% CI)	HR (95% CI)
Eosinophil count	0.0000–0.0453·10 ³ /uL	4.77 (3.15–7.23)	4,20 (2,66–6,62)
	0.0454–0.1510·10 ³ /uL	1.55 (0.97–2.47)	1,53 (0,92–2,52)
	0.1511–1.4415·10 ³ /uL	Ref	Ref
NLCR	NLCR ≤7	Ref	Ref
	NLCR >7	2.74 (2.01–3.74)	1,72 (1,24–2,39)
Age	Increase 1 year	1.02 (1.01–1.03)	1,02 (1,01–1,03)
Sex	Women	Ref	Ref
	Men	1.50 (1.16–1.95)	1,21 (0,90–1,64)
Place of acquisition	Community-acquired	Ref	Ref
	Healthcare-related	2.54 (1.98–3.27)	1,64 (1,16–2,32)
Charlson Index	0	Ref	Ref
	1	0.77 (0.48–1.22)	1,02 (0,60–1,72)
	≥2	1.42 (1.06–1.90)	1,27 (0,89–1,82)
Clinical Area	Medical	Ref	Ref
	Surgical	1.18 (0.91–1.53)	0,83 (0,60–1,16)
Source of bacteremia	Urine	Ref	Ref
	Surgery	1.79 (0.91–3.52)	0,85 (0,31–2,33)
	Respiratory	3.02 (1.95–4.67)	2,85 (1,65–4,91)
	Catheter	1.95 (1.19–3.20)	1,35 (0,71–2,58)
	Abdominal non-surgical	1.89 (1.21–2.94)	1,68 (0,99–2,85)
	Skin	1.54 (0.78–3.02)	2,11 (0,95–4,67)
	Unknown	4.10 (2.71–6.19)	2,91 (1,74–4,88)
	Others	1.28 (0.74–2.21)	1,56 (0,70–3,50)
Microorganisms isolated	<i>Escherichia coli</i>	Ref	Ref
	<i>Klebsiella spp</i>	1,50 (0,92–1,44)	1,16 (0,64–2,08)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,71 (2,36–5,85)	1,79 (1,03–3,10)
	Other Gram-negative	1,79 (1,17–2,75)	1,38 (0,84–2,28)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,55 (0,96–2,49)	1,34 (0,75–2,36)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,78 (0,38–1,58)	0,48 (0,20–1,15)
	<i>Enterococcus spp</i>	1,99 (1,06–3,72)	1,34 (0,65–2,73)
	Other Gram-positive	1,14 (0,74–1,76)	0,83 (0,46–1,49)
	Anaerobics	1,31 (0,67–2,58)	1,08 (0,51–2,28)
	Polymicrobial	1,34 (0,68–2,63)	0,90 (0,31–2,63)
Corticosteroid use	No	Ref	Ref
	Yes	1.97 (1.41–2.75)	0,55 (0,36–0,85)
Vasopressor use	No	Ref	Ref
	Yes	2.58 (1.97–3.39)	2,11 (1,51–2,94)

doi:10.1371/journal.pone.0042860.t002

in survivors. A similar pattern was found in the NLCR. Although the median value of this ratio reached 11.10 during bacteremia episodes, a rapid decrease to below 7 was found to indicate good outcome.

Several studies [4–8] have suggested that eosinopenia can be a marker of bacterial infection in distinct types of patients. These studies include heterogeneous populations and have a small number of patients, representing a major limitation for their interpretation, which is reflected in their contradictory results. In the present study, in the initial determination, the mean eosinophil

count was $0.02 \cdot 10^3$ uL, a value that would support a presumptive association between eosinopenia and bacterial infection. However, this association could not be confirmed since it was not included in the study's objective and design.

Abidi et al. [16] evaluated eosinopenia as an early marker of mortality in critically ill patients, a high percentage of whom had infection. In the multivariate analysis, eosinopenia was a predictor of mortality at 28 days with an HR of 1.8. Although drawn from a distinct type of patient, the findings of the present study support these results and, in addition, show their general applicability in

patients throughout the hospital, on the one hand, and demonstrate their applicability to a specific infection (bacteremia), on the other.

Holland et al. [17] analyzed admission eosinophil count in 66 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and found that mortality was statistically significantly higher in patients with eosinopenia at baseline than in those with normal eosinophil values (17.4% versus 2.4%, respectively). These authors suggested that eosinophil count could be a useful marker of severity and prognosis independently of other, routinely used indicators. In patients with bacteremia, such as those included in the present study, the initial eosinophil count did not allow patient outcome to be predicted.

The NLCR was useful for diagnosis of bacteremia when the result was above 10 [2]. In the present study, an NLCR of below 7 was indicative of a favourable outcome.

This marker has also been used as an indicator of prognosis or mortality in distinct patient groups. In patients with lung cancer, NLCR was an independent marker of mortality [25]. In patients with colon cancer [26], high NLCR values were related to advanced stages, suggesting that this ratio could have prognostic value. In another group of patients with colon cancer [27], NLCR values above 9.3 were related to the risk of complications, although the authors of this study suggested that larger series were required to confirm this cut-off as an independent risk factor. In patients with liver cancer, high NLCR values were related to poor prognosis [28]. The NLCR was also used in a study of patients with acute coronary syndrome [29], in which high values were related to higher mortality on admission or in the first 6 months after discharge.

Exposure to vasopressors was found to be associated with increased mortality. In contrast, the association with corticosteroid exposure is more difficult to explain; in the univariate analysis, this factor was associated with increased mortality, but in the adjusted analysis it was related to lower mortality; these results probably reflect the fact that corticosteroid therapy was used in more severe patients, in whom it had a protective effect. The role of corticosteroids and vasopressor in the trend in eosinophil count is controversial. While Bass found no association between vasopressors, corticosteroids and eosinopenia [30,31], Weller proposed that corticosteroids were associated with a reduction in eosinophil levels [32].

The analysis by different microorganisms is shown in Table 2, indicating that only fungemia or bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* were significantly associated with increased mortality, a finding that has been extensively described in the literature [33,34].

The present study included only patients with bacteremia. Eosinopenia could be a non-specific marker of poor outcome or severity and may not be a specific marker of sepsis with poor outcome. This consideration is clinically relevant because if the specificity of eosinophil count were demonstrated, this marker could be used to guide the choice of complementary examinations or even empirical changes in antimicrobial therapy.

References

1. Wylie DH, Bowler IC, Peto TE (2004) Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 57: 950–955.
2. De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, et al. (2010) Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteraemia better than conventional markers in an emergency care unit. *Critical care* 14: R192.
3. Simon CE (1922) *A Manual of Clinical Diagnosis*. London, Henry Kimpton, 53 p.

Limitations

One of the limitations of this study is that the data are drawn from clinical practice and consequently, daily laboratory determinations are lacking in some patients. Another limitation is the number of patients lost to follow-up, both those who died early and those who improved rapidly and were discharged, since in both cases, the number of laboratory determinations was limited. However, the cohort of patients with bacteremia was large, lending strength to the associations found.

Since this study was retrospective, eosinophil count was not compared with other markers of outcome, such as procalcitonin or C-reactive protein. During the study period, there were a limited number of patients with more than one determination of these markers, which were not measured systematically over time for all patients. Experiences in patients with sepsis have shown that the sensitivity of procalcitonin is similar to that of eosinophil count, but with lower specificity [5].

Another limitation is the lack of a variable to identify the appropriateness of empirical antibiotic treatment. However, all patients were assessed by a bacteremia surveillance team, who reviewed and adjusted the treatments according Gram stain or antibiogram within 48 hours of bacteremia detection.

A further limitation was the lack of severity scores such as the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). These scores are mainly used in the intensive care unit setting and, since the cohort of patients in the present study came from different areas of the hospital, comorbidities were assessed using the Charlson index.

Conclusion

Our experience indicates that patients with bacteremia and persistent eosinopenia have a significantly increased risk of mortality. Moreover, those with an NLCR above 7 are also at higher risk of mortality. Therefore, eosinophil count and NLCR could be considered independent markers of outcome in patients with bacteremia. The use of some leukocyte counts as a marker of patient outcome is easy, rapid and inexpensive and consequently could be of use in daily clinical practice, especially in developing countries.

Acknowledgments

The authors would like to thank Merce Comas, Marta Román, Laia Domingo, Enric Garcia-Alzorri, David Conde and Maria Sala for support with calculations. Additionally, thanks to Margarita Salvadó for the laboratory information. The authors also thank Gail Craigie for translating the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RT SG HK. Performed the experiments: RT SG PS XC HK. Analyzed the data: JB MR. Contributed reagents/materials/analysis tools: RT JB MR. Wrote the paper: RT SG JB MR PS XC JPH HK.

7. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, et al. (2008) Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 12: R59.
8. Smithson A, Perelló R, Nicolas JM (2009) Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? *Crit Care* 13: 409.
9. Lipkin WI (1979) Eosinophil counts in bacteremia. *Arch Intern Med* 139: 490–491.
10. Setterberg MJ, Newman W, Potti A, Smego RA Jr (2004) Utility of eosinophil count as predictor of bacteremia. *Clin Infect Dis* 38: 460–461.
11. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL (2010) Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesth Intensive Care* 39: 224–230.
12. Ho KM, Towler SC (2009) A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care* 37: 450–456.
13. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS (2011) The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat* 43: 176–180.
14. Zhang Z, Ni H (2011) C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care* 39: 854–861.
15. Moosig F, Reinhold-Keller E, Csernok E, Gross WL (1998) Limitations on the usefulness of procalcitonin as a marker of infection in patients with systemic autoimmune disease: comment on the article by Eberhard, et al. *Arthritis Rheum* 41: 566–567; author reply 568.
16. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, et al. (2011) Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 37: 1136–1142.
17. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M (2010) Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 15: 165–167.
18. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36: 309–332.
19. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, et al. (2008) Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 901–913.
20. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB (2011) Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 17: 1148–54.
21. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, et al. (2005) Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 43: 1130–1139.
22. Kleinbaum D G, Klein M (2005) *Survival Analysis. A Self-Learning Text. Series: Statistics for Biology and Health.* ISBN 978-0-387-23918-7, Hardcover.
23. Beyersmann J, Gastmeier P, Wolkewitz M, Schumacher M (2008) An easy mathematical proof showed that time-dependent bias inevitably leads to biased effect estimation. *J Clin Epidemiol* 61: 1216–1221.
24. R Development Core Team (2011) *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
25. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, et al. (2009) Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137: 425–428.
26. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ (2005) Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 91: 181–184.
27. Cook EJ, Walsh SR, Farooq N, Alberts JC, Justin TA, et al. (2007) Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery. *Int J Surg* 5: 27–30.
28. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, et al. (2009). Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 250: 141–151.
29. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, et al. (2008) Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 102: 653–657.
30. Bass DA (1975) Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation I. Lack of dependence on adrenal function. *J Clin Invest* 55: 1229–1236.
31. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, et al. (1980) Eosinopenia of acute Infection. Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 65: 1265–1271.
32. Weller PF (1996) Eosinophilia. Rich RR editor. *Clinical immunology principles and practice.* St Louis: Mosby Year Book p 1022–31.
33. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, et al. (2007) Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3510–3515.
34. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, et al. (2011) Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 49: 3300–3308.