

Estudio comparativo de los factores de riesgo y pronósticos de mortalidad en las bacteriemias-fungemias polimicrobianas de un hospital universitario: evolución en 10 años

José Manuel Ruiz-Giardin^a, A. Noguerado^a, A. Pizarro^a, J. Méndez^a, F. La Hulla^a, M. Fernández^a, F. Hernández^a, J.V. San Martín^a, I. Hernández^a, J. Álvarez^b y F. Salvanes^c

^aServicio de Medicina Interna-Infeciosas. ^bServicio de Microbiología. ^cUnidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

OBJETIVO. Se han estudiado 82 episodios de bacteriemias-fungemias polimicrobianas (BFP) en dos diferentes períodos (1986-1987 y 1996-1997) para valorar las diferencias en los factores pronósticos con evolución a muerte.

MÉTODO. Estudio prospectivo, concurrente y anterógrado con análisis univariado de todos los episodios de BFP en el Hospital de La Princesa. Posteriormente se realizó regresión logística de todas las variables que presentaron significación estadística en el análisis univariado en al menos alguno de los dos períodos.

RESULTADOS. Las variables con diferencias en la incidencia entre los períodos de estudio estadísticamente significativas fueron adquisición intrahospitalaria, uso previo de antibióticos, manipulaciones genitourinarias, respiratorias y cardiovasculares, metástasis sépticas y ausencia de leucocitosis, que fueron más frecuentes durante 1986-1987 que durante 1996-1997. Globalmente el riesgo relativo (RR) de evolución a muerte fue 5 veces mayor durante el primer período que en el segundo (RR, 5,6 [IC, 1,76-17,56]) $p < 0,001$. Las variables que se asociaron a incremento de la mortalidad durante el primer período fueron: presencia de enfermedad de base (RR, 2,20 [IC, 1,18-4,08]), tratamiento esteroideo (RR, 4,24 [IC, 0,68-26,59]), hipotensión (RR, 2,05 [IC, 1,0-4,17]), y presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) (RR, 2,31 [IC, 1,69-3,35]). Las variables asociadas a muerte en el segundo período fueron: hipotensión (RR, 1,44 [IC, 1,01-2,08]), la presencia de enfermedad de base (RR, 1,16 [IC, 1,02-1,34]), y la existencia de CID (RR, 6,40 [IC, 1,15-35,69]). Las variables que de forma independiente incrementan la mortalidad en las bacteriemias polimicrobianas son: período (RR, 2,05 [IC, 1,50-2,10]), presencia de enfermedad de base (RR, 7,05 [IC, 2,68-7,50]), y la existencia de hipotensión (RR, 7,06 [IC, 3,80-7,29]).

CONCLUSIÓN. En el período entre 1986-1987 la mortalidad asociada a BFP fue 5 veces mayor que entre 1996-1997.

Las variables que de forma independiente se asocian a este incremento de la mortalidad son la existencia de enfermedad de base, la presencia de hipotensión y el propio período (que incluiría toda una serie de variables que no se han analizado en este trabajo).

Palabras clave: Bacteriemia-fungemia polimicrobiana. Factores pronósticos. Evolución.

Prognostic factors and mortality outcome of polymicrobial bacteremia in a university hospital: evolution after a 10-year interval

OBJECTIVE. Eighty-two episodes of polymicrobial bacteremia in two time periods, 1986-87 and 1996-97, were compared to assess differences in risk factors and outcome to mortality.

METHODS. A prospective, concurrent, antero-grade study with univariate analysis of all episodes of polymicrobial bacteremia was performed in Hospital de la Princesa. Logistic regression analysis was applied to all significant variables ($p < 0.05$) in the univariate analysis in either of the two time periods.

RESULTS. Variables showing statistically significant differences in incidence between the two time periods included the following: hospital acquired bacteremia; previous use of antibiotics; genitourinary, respiratory and cardiovascular manipulations; septic metastases; and absence of leukocytosis. These factors were more frequently present during 1986-87 than during 1996-97. The overall RR of outcome to mortality was five-fold greater during the first period than the second: RR 5.6 (CI 1.76-17.56) $p < 0.001$. The clinical characteristics at the onset of bacteremia associated with mortality in the first period were: underlying disease - $< RR 2.20$ (CI 1.18-4.08), steroid treatment - $< RR 4.24$ (CI 0.68-26.59), hypotension - $< RR 2.05$ (CI 1.0-4.17), and disseminated intravascular coagulation - $< RR 2.31$ (CI 1.69-3.35). Clinical characteristics at the onset of bacteremia associated with mortality in the second period were: hypotension - $< RR 1.44$ (CI 1.01-2.08), underlying disease - $< RR 1.16$ (CI 1.02-1.34), and disseminated intravascular coagulation - $< RR 6.40$ (CI 1.15-35.69). The variables independently associated with

Correspondencia: Dr. J.M. Ruiz-Giardin. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España. Correo electrónico: chruiz@terra.es

Manuscrito recibido el 27-08-01; aceptado el 21-06-02

mortality in polymicrobial bacteremia were: period - < RR 2.05 (CI 1.50-2.10), underlying disease - < RR 7.05 (CI 2.68-7.50), hypotension - < RR 7.06 (CI 3.80-7.29), and (probably) vascular manipulations - < RR 3.41 (CI 0.85-4.53). **CONCLUSION.** Polymicrobial bacteremia-associated mortality was five-fold greater in 1986-87 than in 1996-97. The variables independently associated with mortality risk were underlying disease, hypotension, the period studied (which would include a number of variables not analyzed in this work) and, probably, vascular manipulations.

Key words: Polymicrobial bacteremia-fungemia. Risk factors. Evolution.

Introducción

Existen múltiples estudios que confirman el aumento de mortalidad de las bacteriemias-fungemias polimicrobianas (BFP) en relación a las monomicrobianas; sin embargo, pocos trabajos hacen una evaluación comparativa de BFP en diferentes períodos con una población similar^{1,2}.

La valoración de la gravedad y el pronóstico pueden ser adelantados ante la presencia o ausencia de ciertos factores relacionados con mayor mortalidad³⁻⁹.

Existen pocos estudios que hayan revisado las características epidemiológicas y los factores pronósticos asociados a mayor mortalidad de manera secuencial en el tiempo y en la misma población hospitalaria^{3,6,10,11}.

En función de los estudios realizados, el aumento de las bacteriemias parece relacionarse con algunos factores, como mayor longevidad, aumento de la capacidad terapéutica frente a las enfermedades malignas, aumento de factores predisponentes (esteroides, neutropenia, antibióticos), y la realización de nuevos y agresivos procedimientos diagnósticos y terapéuticos¹¹.

El objetivo de este estudio ha sido determinar los factores pronósticos, en relación con la evolución a muerte, de las BFP ocurridas en el período 1986-1987 y comparar con los resultados obtenidos 10 años después, en el período 1996-1997.

Pacientes y método

1. *Diseño del estudio.* Estudio prospectivo, concurrente y anterógrado.
2. *Ámbito del estudio.* Hospital de La Princesa. Universitario, terciario con 500 camas y con cobertura para 450.000 habitantes.
3. *Instrumentalización.* Tras la realización de la tinción de Gram de los hemocultivos, los médicos que realizaron el estudio aplicaron un protocolo de recogida de datos y seguimiento del paciente aconsejando tratamiento antibiótico en función de la clínica y, posteriormente, de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado.
4. *Sujetos del estudio.* Se estudiaron de forma prospectiva y concurrente todos los pacientes con hemocultivos positivos en dos períodos, durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1986 y el 16 de mayo de 1996 al 14 de mayo de 1997. Los pacientes fueron seguidos desde la confirmación del hemocultivo positivo hasta su curación o fallecimiento. Se ha utilizado la misma metodología microbiológica y definiciones clínicas en los dos períodos de estudio. Todos los casos fueron discutidos por el grupo de trabajo. Los datos se recogen en el mismo protocolo que el período de estudio anterior diseñado para su posterior introducción y procesamiento con el paquete estadístico SPSS-PC-V6.04.
5. *Variable dependiente.* La variable dependiente de este estudio es la evolución a muerte con la presencia de BFP.

Período de estudio entre 1985-1986

Microbiología

La técnica de realización de los hemocultivos se divide en dos fases: extracción y procesamiento, realizados según protocolo y técnicas habituales^{3,12}. La extracción se realizó por los ayudantes técnicos sanitarios (ATS) de cada servicio cuando los pacientes tenían fiebre o presentaban escalofríos, tiritona o algún otro síntoma sospechoso de sepsis. Previa esterilización con alcohol yodado se practicó venopunción directa con la extracción de 10 ml de sangre cada 20 min y en lugares diferentes, oscilando entre 1 y 3 extracciones según las condiciones del paciente; en algunos pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia de inducción y en los trasplantados de médula ósea, la extracción se realizó a través de catéteres tunelizados. Para su procesamiento, cada muestra se introdujo en dos frascos (set) conteniendo 100 ml de infusión cerebro-corazón (BHI) con 10% de CO₂ y vacío parcial para cultivo de aerobios y 100 ml de medio de Schaedler prerreducido y suplementado con atmósfera anaerobia y vacío parcial para aislamiento de anaerobios. El caldo de BHI fue ventilado y ambos frascos se incubaron a 37 °C después de su extracción. Durante las primeras 12 a 24 h se realizó tinción con naranja de acridina a partir de frasco aerobio. Los frascos negativos fueron incubados a 37 °C durante 10 días y revisados diariamente para detectar signos macroscópicos de crecimiento. Si eran negativos a los 10 días se realizó un pase ciego a agar chocolate. Los hemocultivos positivos por la tinción de naranja de acridina o por presentar signos de crecimiento, se procesaron con una tinción de Gram y subcultivo en agar sangre (incubado a 37 °C durante 18-48 h en atmósfera aerobia), agar chocolate (incubado a 37 °C durante 18-48 h en atmósfera con 10% de CO₂) y medio de Wilkins-Chalgren (incubado a 37 °C durante 48 h en atmósfera anaerobia), así como la determinación de sensibilidad por técnicas de difusión a partir del caldo del hemocultivo. En los casos en los que clínicamente existía sospecha de brucelosis o fungemia, los frascos fueron incubados durante 30 días y cada 7 se realizó un subcultivo ciego en agar chocolate. Los microorganismos crecidos se identificaron mediante las técnicas habituales.

Definiciones

Se consideró BFP al aislamiento de dos o más microorganismos en los frascos de hemocultivos, y valorados clínicamente como verdaderos positivos.

Episodio de BFP verdadera y contaminación: se consideró BFP verdadera, basándose en el número de set positivos, los datos clínicos acompañantes, las propias características de los microorganismos y si éstos aparecían en otros focos. Cuando no se cumplieron parcial o totalmente estos requisitos se consideró contaminante. En general, se consideró el mismo episodio de BFP verdadera cuando se aislaron los mismos microorganismos durante los primeros 7 días. Ocasionalmente, períodos más largos se consideraron si la situación clínica así lo indicaba.

Edad

Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos: menores 40 años, de 40 a 60 años y mayores de 60 años.

Adquisición

Se consideró BFP intrahospitalaria cuando el episodio se desarrolló después de 48 h de estancia en el hospital o si estuvo claramente relacionado con algún procedimiento diagnóstico o terapéutico que se practicara después del ingreso.

Servicio

De acuerdo con las características del hospital se agruparon en 4 apartados: a) servicios médicos (aparato digestivo, neumología, neurología, cardiología, medicina interna, reumatología, nefrología y diálisis, oncología, dermatología y enfermedades infecciosas); b)

servicios quirúrgicos (cirugía general y digestivo, cirugía de tórax, urología, traumatología, otorrinolaringología, cirugía cardiovascular y neurocirugía); c) hematología incluido trasplante de médula ósea, y d) unidad de cuidados intensivos.

Enfermedad de base

La enfermedad de base se consideró de manera individual siguiendo a Weinstein et al⁴. Se consideraron enfermedades hematológicas diagnosticadas por biopsia de médula ósea o ganglionar; tumores sólidos confirmados por biopsia o por evidencia clínica; cirrosis hepática confirmada por datos clínicos y/o anatomopatológicos; diabetes mellitus establecida previamente o hiperglucemia por encima de 250 mg/%; insuficiencia renal considerada si los valores de creatinina sobrepasaron los 2 mg/%. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con linfocitos CD4 < 500.

Factores predisponentes

Se incluyen en este apartado el tratamiento previo con antibióticos a dosis terapéuticas durante los 7 días previos (incluidos los utilizados como profilaxis en pacientes neutropénicos), el uso de citostáticos (incluidos supresores como ciclosporina A e inmunoglobulina antitumoral), radioterapia y el uso de esteroides a dosis iguales o superiores a 20 mg/día de prednisona o sus equivalentes durante los 7 días previos. Se consideró neutropenia, cuando la cifra de neutrófilos estaba por debajo de 1.000/ μ l.

Manipulaciones

Se consideró a aquellas maniobras diagnósticas o terapéuticas realizadas durante los 7 días previos al desarrollo de la bacteriemia. Se incluyeron manipulaciones digestivas (endoscopia alta y baja, laparoscopia con o sin biopsia), urológicas (sonda vesical, cistografía, cistoscopia con o sin biopsia), respiratorias (intubación, endoscopia con o sin biopsia), vasculares (catéteres intravenosos, marcapasos, fistulas arteriovenosas) y cirugía.

Foco de origen

La determinación del foco de origen se basó en hallazgos clínicos y/o microbiológicos. Cuando no se encontró ninguna localización o si los datos fueron confusos se determinó como origen desconocido. La endocarditis se consideró como foco de origen en la mayoría de las ocasiones al no poderse determinar con certeza el foco de bacteriemia inicial. El resto de localizaciones fueron catéteres intravenosos, abdomen, aparato respiratorio, vía biliar, tracto nefrourológico, osteoarticular piel y heridas quirúrgicas.

Datos clínicos y de laboratorio

Se consideró hipotensión o shock cuando la cifra de presión sistólica estaba por debajo de 90 mmHg en pacientes normotensos o un descenso superior a 70 mmHg sistólica en pacientes hipertensos. La trombocitopenia se definió si la cifra de plaquetas fue inferior a 100.000/ μ l. Coagulación intravascular diseminada (CID) se estableció por datos clínicos y/o de laboratorio (disminución del tiempo de protrombina, aumento de tiempo de cefalina y trombopenia) no explicable por otros procesos. Se definió la leucocitosis como la existencia de un número de leucocitos mayor de 10 000/ μ l.

Tratamiento

Se definió como tratamiento empírico el realizado después de la extracción de los hemocultivos y hasta la llegada del antibiograma. Se definió como no valorable cuando el paciente estaba con tratamiento antibiótico previo por otro proceso infeccioso o la muerte se produjo antes de poder instaurarse el tratamiento; como correcto aquellos episodios donde sólo el tratamiento quirúrgico o la retirada de catéteres fueron suficientes sin tener que añadir antibióticos, o bien la utilización de al menos un antibiótico (posteriormente sensible *in vitro*) a dosis y ruta de administración adecuadas y tiempo mínimo de 5 días y, por último, como tratamiento incorrecto, la no utilización de

antibióticos siendo necesaria por la gravedad del proceso, la utilización de antibióticos frente a los cuales el microorganismo presentaba resistencia, dosis insuficientes, duración menor de 5 días o la no realización de tratamiento quirúrgico cuando éste estaba indicado. Tratamiento controlado fue aquel que aconsejó algún miembro del grupo de estudio.

Evolución

La curación se estableció mediante datos clínicos y/o microbiológicos después del tratamiento. La muerte del paciente fue valorada en el contexto de su relación directa con la BFP.

Período de estudio 1996-1997

Microbiología

La técnica de realización de los hemocultivos es similar a la fase previa. Sin embargo, el procesamiento actual ha cambiado y cada muestra de 10 ml de sangre se divide en dos de 5 ml y se introduce en 2 frascos de 50 ml cada uno para aerobios y anaerobios. Se utiliza el sistema automatizado Bactec NR 730 y se valora como positivo en la lectura automática el valor de 35 (punto de corte). Posteriormente, a los frascos positivos se les realiza tinción de Gram, con un procesamiento posterior similar al descrito en el período anterior.

Método estadístico

En primer lugar se hizo un estudio descriptivo de la incidencia acumulada de fallecimiento en los 2 períodos de estudio, con sus intervalos de confianza mediante el método descrito por Gardner y Altman (Gardner M, Altman D. Statistics with Confidence. BMJ 1989; 28-33). Posteriormente se calcularon las frecuencias relativas de aparición de las distintas variables independientes en los 2 períodos de estudio, comparándose entre ellas mediante el test exacto de Fischer o el test de la χ^2 . La fuerza de asociación de las variables independientes con la presencia de fallecimiento se cuantificó en términos de riesgo relativo para cada uno de los 2 períodos en estudio. Se utilizó como test de hipótesis el test de la χ^2 o el test exacto de Fischer, cuando éste era aplicable. La homogeneidad del estimador riesgo relativo entre los 2 períodos se probó con el test de interacción de Breslow Day para los riesgos relativos. En todos los casos se calculó el intervalo de confianza del riesgo relativo con el método basado en las series de Taylor. Para el cálculo de los riesgos relativos, si la variable independiente en estudio presentaba más de dos categorías, se consideró, como categoría de referencia, la enunciada en primer lugar. De acuerdo con la metodología realizada, para cada una de las variables se encontraron dos valores. El primero de ellos se refiere al riesgo relativo expresando el riesgo de muerte en cada una de las categorías de cada variable en relación con la primera de las categorías de cada variable. El segundo de los valores se refiere al grado de significación alcanzado para cada variable en su totalidad, así como para cada una de las categorías de cada variable en relación con la evolución a muerte en las bacteriemias.

Finalmente, para conocer las variables relacionadas con el fallecimiento probamos distintos modelos de regresión logística en los que se incluye además de período, aquellas variables que habían mostrado relación significativa ($p < 0,15$) con fallecimiento en cualquiera de los 2 períodos. A partir de los coeficientes estimados se calcularon los riesgos relativos y sus intervalos de confianza. Excepto para la selección de variables "incluibles" en el análisis de regresión logística, se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con los paquetes: CIA v1.2 BMJ Publishing Group, London, y EPIINFO v2000.CDC, EE.UU., 2000.

TABLA 1. Análisis descriptivo de las variables estudiadas de las bacteriemias polimicrobianas en los periodos 1986-1996

Variable		1986 (n = 40)	1996 (n = 42)	p
Evolución a muerte		18 (45)	3 (7,15)	< 0,001
Edad (años)	< 40	12 (30)	11 (26,2)	NS
	40-60	10 (25)	11 (26,2)	
	> 60	18 (45)	20 (47,6)	
Sexo	Masculino	25 (62,5)	28 (64,6)	NS
	Femenino	15 (37,5)	14 (33,3)	
Servicio	Médico	18 (45)	18 (42,9)	NS
	Quirúrgico	5 (12,5)	7 (16,7)	
	UCI	7 (17,5)	2 (4,6)	
	Hematología	10 (25)	15 (35,6)	
Adquisición	Extrahospitalaria	6 (15,4)	25 (59,5)	< 0,001
	Intrahospitalaria	33 (84,6)	17 (40,5)	
Enfermedad de base	Ninguna	17 (42,5)	13 (31)	NS
	Una o más	23 (57,5)	29 (69)	
Esteroides	No	33 (82,5)	38 (90,5)	NS
	Sí	7 (17,5)	4 (9,5)	
Antibióticos previos	No	19 (47,5)	29 (69)	0,048
	Sí	21 (52,5)	13 (31)	
Inmunosupresores	No	31 (77,5)	28 (66,7)	NS
	Sí	9 (22,5)	14 (33,3)	
Neutropenia	No	33 (77,5)	31 (73,8)	NS
	Sí	7 (22,5)	11 (26,2)	
Manipulación respiratoria	No	34 (37,5)	42 (100)	0,009
	Sí	25 (62,5)		
Manipulación genitourinaria	No	29 (72,5)	39 (92,9)	0,014
	Sí	11 (27,5)	3 (7,1)	
Manipulación vascular	No	15 (37,5)	27 (64,3)	0,015
	Sí	25 (62,5)	15 (35,7)	
Manipulación digestiva	No	37 (92,5)	42 (100)	NS
	Sí	3 (7,5)		
Cirugía previa	No	35 (82,5)	39 (92,9)	NS
	Sí	5 (17,5)	3 (7,1)	
Origen de la bacteriemia	Digestivo	12 (30,8)	8 (19)	NS
	Genitourinario	3 (7,7)	5 (11,9)	
	Desconocido	7 (17,9)	4 (9,5)	
	Piel	4 (10,3)	4 (9,5)	
	Vasculares y endocarditis	10 (25,7)	15 (35,7)	
	Respiratorio	3 (7,7)	6 (14,3)	
Diagnóstico de origen de la bacteriemia	Desconocido	7 (17,5)	4 (9,5)	NS
	Conocido	33 (82,5)	38 (90,5)	
Hipotensión	No	12 (55)	29 (69)	NS
	Sí	18 (45)	13 (31)	
Trombopenia	Sí	8 (20)	16 (40)	< 0,001
	No	19 (47,5)	24 (60)	
Metástasis	Sí	4 (29)		0,051
	No	36 (71)	36 (100)	
Coagulación intravascular diseminada	Sí	3 (7,5)	5 (13,5)	NS
	No	37 (92,5)	32 (86,5)	
Tratamiento empírico	Adecuado	32 (82,1)	27 (69,2)	NS
	Inadecuado	7 (17,9)	12 (30,8)	
Control tratamiento empírico	Sí	8 (20)	4 (10)	NS
	No	32 (80)	36 (90)	
Tratamiento quirúrgico	Adecuado	36 (85,7)	35 (87,5)	NS
	Inadecuado	4 (14,3)	5 (12,5)	

Los resultados entre paréntesis corresponden al porcentaje.

NS: no significación estadística ($p > 0,05$); n: número de casos; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Resultados

Análisis descriptivo de los períodos de estudio

Las variables estudiadas de las bacteriemias polimicrobianas se exponen en la tabla 1.

Datos microbiológicos

Durante los 2 períodos de estudio se recogieron 980 episodios de bacteriemia-fungemia valorables, de los cuales 82 fueron BFP (8,36%). El porcentaje de BFP se ha mantenido de forma similar en ambos períodos: 40 (8,2%) frente a 42 (8,8%). Los microorganismos aislados se exponen en las tablas 2 y 3.

Datos epidemiológicos

En cuanto a las BFP la distribución de pacientes por edades se ha mantenido, observándose la mayor frecuencia en pacientes por encima de 60 años en ambos períodos (45% en el primero y 47% en el segundo). La relación entre sexos (varón:mujer) apenas ha variado (62,5 y 66%), respectivamente, en ambos períodos. En los servicios de medicina se dan más del 40% de los episodios y es destacable una disminución en la unidad de cuidados intensivos y el aumento en hematología, aunque la diferencia en ambos períodos no es estadísticamente significativa (tabla 1).

Sin embargo, la diferencia más significativa es la inversión de la adquisición de los episodios de BFP, siendo en el primer período de estudio más frecuente la adquisición intrahospitalaria (84,6%) y en el segundo la extrahospitalaria con el 59,5% ($p < 0,001$).

Factores predisponentes

Ha existido un incremento de pacientes con enfermedad de base predisponente (57,5% frente a 69%) y los pacientes con neutropenia previa se han mantenido prácticamente igual. Factores como ingesta de esteroides (17,5 y 9,5%), y antibióticos (52,5 y 30,9%) estaban aumentados en el primer período en relación al segundo, mientras que los tratamientos previos con inmunosupresores fueron más frecuentes en el segundo que en el primero (22,5 y 33,3%), siendo sólo significativa la diferencia en el tratamiento previo con antibióticos ($p = 0,048$). Los episodios asociados con manipulaciones o procedimientos invasivos, en general, ocurrieron con más frecuencia en el primer período de estudio, siendo esta diferencia significativa en las manipulaciones genitourinarias ($p = 0,014$), manipulaciones respiratorias ($p = 0,009$) vasculares ($p = 0,015$).

Datos clínicos

El origen de la bacteriemia se identificó en el 82% en el primer período de estudio y en el 91,5% en el segundo. No existen diferencias notables entre los 2 períodos, siendo el foco intravascular (35,7%) el origen más frecuente, seguido del abdominal (19%) en el segundo período y el origen abdominal en el primero (30,7%), seguido de catéteres intravasculares e infección intravascular (25,7%). Es destacable el descenso de foco de origen desconocido en el segundo período. La proporción de episodios con trombopenia ha aumentado de manera notablemente (40% frente a 20%) con una $p < 0,001$, aunque este dato con probabilidad no es valorable por la ausencia de la recogida de éste en 15 casos durante el primer período, y no es

TABLA 2. Microorganismos de las bacteriemias-fungemias polimicrobianas en el período 1986-1987

Dos bacilos gramnegativos	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia liquefaciens</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Morganella morganii</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Providencia stuartii</i>	1
Bacilo gramnegativo + coco grampositivo	9
<i>Escherichia coli</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	2
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1
<i>Serratia marcescens</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1
<i>Morganella morganii</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Aerobio + hongo o levadura	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Candida albicans</i>	2
<i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Trichosporon beigelii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1
Dos cocos grampositivos	5
<i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus faecium</i>	1
Anaerobio + aerobio	4
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Escherichia coli</i>	2
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1
<i>Clostridium perfringens</i> + <i>Escherichia coli</i>	1
Dos anaerobios	3
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Peptostreptococcus</i> spp.	2
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Streptococcus microaerophilus</i>	1
Más de dos microorganismos	3
<i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	
+ <i>Clostridium perfringens</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	
+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Morganella morganii</i>	
+ <i>Enterobacter cloacae</i>	1

significativo en las variables hipotensión (45% frente a 31%), ni CID (7,5% frente a 13,5%). Es llamativa la ausencia de metástasis sépticas en el segundo período mientras que en el primer período se presentaron en el 10% de las bacteriemias.

Tratamiento

Se ha observado un incremento de la utilización de tratamientos empíricos incorrectos (17,9% frente a 30,7%), así como un descenso del control del tratamiento empírico por parte del grupo de estudio (20% frente a 10%). Finalmente, el tratamiento quirúrgico incorrecto ha descendido en el último período de estudio (14,3% frente a 12,5%).

Mortalidad

La mortalidad ha descendido del 45% (IC, 29,3-61,5) del primer período al 7,15% (IC, 1,5-19,5) en el segundo, dato estadísticamente significativo.

TABLA 3. Microorganismos de las bacteriemias-fungemias polimicrobianas en el período 1996-1997

Dos bacilos gramnegativos	10
<i>Klebsiella</i> spp. + <i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia</i> spp.	1
<i>Klebsiella</i> spp. + <i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Klebsiella</i> spp. + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Serratia marcescens</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>Citrobacter</i> spp.	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Morganella morganii</i>	1
Dos cocos grampositivos	7
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Streptococcus viridans</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Corynebacterium</i> spp. + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	1
Bacilo grampositivo + coco grampositivo	1
<i>Bacillus</i> spp. + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
Bacilo gramnegativo + coco grampositivo	14
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Escherichia coli</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Serratia</i> spp. + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Micrococcus</i> spp.	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Corynebacterium</i> spp.	1
<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	1
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	1
Dos anaerobios	1
<i>Streptococcus microaerofilico</i> + <i>Fusobacterium</i> spp.	1
Anaerobio + aerobio	3
<i>Prevotella</i> spp. + <i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Bacteroides</i> spp. + <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	1
Más de dos microorganismos	6
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
+ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
+ <i>Bacteroides fragilis</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1
+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1
+ <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
+ <i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Pseudomonas</i> spp. + <i>Proteus</i> spp.	1

Análisis univariado por período de estudio

Las variables estudiadas se exponen en la tabla 4.

Las BFP presentan un riesgo de mortalidad 5 veces mayor en el período 1986-1987 que en el período 1996-1997 (RR, 5,6 [IC, 1,76-17,56]). Al realizar el análisis univariado por períodos las variables que presentaron asociación clínica con la evolución a muerte en el primer período fueron las siguientes: presencia de una o más enfermedades de base (RR, 2,20 [IC, 1,18-4,08]); tratamiento previo con esteroides (RR, 4,24 [IC, 0,68-26,59]); presencia de hipotensión (RR, 2,05 [IC, 1,0-4,17]) y existencia de CID (RR, 2,31 [IC, 1,60-3,35]). Es importante mencionar que durante el segundo período no hubo manipulaciones respiratorias, ni manipulaciones digestivas asociadas a BFP. Igualmente, durante el segundo período no hubo metástasis sépticas asociadas a BFP.

Las variables que presentaron asociación clínica con la evolución a muerte en el segundo período fueron las

siguientes: presencia de más de una enfermedad de base (RR, 1,16 [IC, 1,02-1,34]), origen vascular de la bacteriemia, que presenta mejor pronóstico que otro tipo de origen (RR, 0,25 [IC, 0,08-0,83]), la presencia de hipotensión (RR, 1,44 [IC, 1,01-2,08]), y la presencia de CID (RR, 6,4 [IC, 1,15-35,69]).

Análisis multivariado de ambos períodos de estudio

Las variables con significación clínica y/o estadística ($p < 0,15$) en al menos uno de los 2 períodos en el análisis univariado se introdujeron en el modelo de regresión logística siendo las variables que finalmente presentan asociación con mortalidad con independencia del resto las siguientes: el primer período respecto al segundo (RR, 2,05 [IC, 1,50-2,10]) $p = 0,008$; la presencia de una o más enfermedades de base (RR, 7,05 [IC, 2,68-7,50]) $p = 0,007$, y la hipotensión (RR, 7,06 [IC 3,80-7,29]) $p = 0,002$ (tabla 5).

Discusión

El interés de este estudio se ha centrado en observar los cambios epidemiológicos y clínicos, así como la significación pronóstica de diferentes variables que han ocurrido en pacientes con BFP en relación con la evolución a muerte, con características similares y una diferencia de 10 años. La incidencia de BFP no se ha modificado en estos 10 años. En opinión de los autores este un dato muy fiable dado que la información sobre hemocultivos positivos se recogió a diario por el grupo de trabajo en consulta directa con el servicio de microbiología. Los únicos casos que podrían haberse perdido se refieren a los pacientes trasladados a otro centro hospitalario de los que se desconoce su evolución, pero que en cualquier caso representan una excepción. Durante la última década se ha observado una inversión en la relación de la adquisición intahospitalaria y extrahospitalaria. Es probable que este hecho se deba al cambio en los cuidados médicos con menores estancias hospitalarias y el aumento de la atención y tratamientos domiciliarios y en hospital de día. Pese a que de forma global las bacteriemias-fungemias adquiridas en el hospital se han asociado a mayor mortalidad^{3,6,7,13}, en nuestra serie no existen estas diferencias.

Llama la atención la diferencia estadísticamente significativa de realización de manipulaciones genito-urinarias, con un descenso de éstas durante el segundo período, que podría estar relacionado con el incremento de las BFP de origen extrahospitalario, lo cual, probablemente, representa una menor utilización de catéteres vesicales, así como una mejora en las técnicas de manipulación, asepsia y profilaxis. Existen estudios en los que las BFP de origen urinario se asocian más a menudo en pacientes hospitalizados, que tienen colocados catéteres vesicales¹⁴. Esta misma explicación apoyaría la ausencia de BFP asociadas a manipulaciones vasculares y digestivas durante el segundo período. Obsérvese que las manipulaciones vasculares son factor con tendencia al incremento de la mortalidad en las bacteriemias polimicrobianas, y que justificarían el incremento de la misma durante el primer período y no durante el segundo, debido al descenso de las mismas durante ese segundo período, diferencia ésta estadísticamente significativa.

TABLA 4. Análisis univariado por períodos y homogeneidad entre períodos de las bacteriemias polimicrobianas en relación con la evolución a muerte

Variable	1986 RR-IC	p	1996 RR-IC	p	Homogeneidad (p)
Edad (años)					0,97
< 40					
40-60	0,80 (0,81-2,06)	0,48	1 (0,07-14,05)	0,76	
> 60	1,80 (0,48-2,08)	0,71	0,91 (0,09-8,93)	0,71	
Sexo	1,03 (0,55-1,88)	0,93	1,04 (0,85-1,26)	0,71	0,96
Servicio médico					0,16
Quirúrgico	0,46 (0,16-1,30)	0,29	0,78 (0,08-7,28)	0,82	
UCI	0,97 (0,24-3,9)	0,96	ND	0,61	
Hematología	0,46 (0,19-1,14)	0,12	1,67 (0,17-16,63)	0,65	
Adquisición	1,66 (0,26-10,4)	0,58	0,94 (0,78-1,13)	0,50	0,35
Enfermedad de base	2,20 (1,18-4,08)	0,009	1,16 (1,02-1,34)	0,15	0,41
Esteroides	4,24 (0,68-26,59)	0,039	1,23 (0,69-2,18)	0,26	0,61
Antibióticos	1 (0,56-1,81)	0,98	0,86 (0,75-1)	0,15	0,76
Inmunosupresores	1,23 (0,56-2,74)	0,58	0,96 (0,79-1,17)	0,71	0,55
Manipulación genitourinaria	1,21 (0,59-2,51)	0,58	0,90 (0,81-1)	0,55	0,79
Manipulación respiratoria	1,68 (0,52-5,4)	0,30	0	0	ND
Manipulación vascular	1,52 (0,86-2,68)	0,16	0,85 (0,73-1,03)	0,11	0,74
Manipulación digestiva	0,58 (0,06-9,48)	0,23	0	0	ND
Cirugía previa	1,27 (0,51-3,16)	0,57	0,90 (0,81-1,01)	0,55	0,79
Origen de la bacteriemia					0,99
Digestivo					
Genitourinario	1 (0,17-5,98)	0,99	ND	0,35	
Desconocido	0,47 (0,18-1,18)	0,10	ND	0,51	
Piel	0,67 (0,19-2,36)	0,60	ND	0,42	
Vasculares y endocarditis	0,83 (0,28-2,51)	0,74	0,25 (0,08-0,83)	0,0002	
Respiratorio	0,50 (0,16-1,55)	0,52	0,75 (0,14-3,90)	0,73	
Foco de origen desconocido	3,84 (0,64-22,85)	0,13	No muere ninguno	ND	ND
Hipotensión	2,05 (1,0-4,17)	0,028	1,44 (1,01-2,08)	0,006	0,79
Leucocitosis	0,72 (0,38-1,32)	0,71	0,84 (0,13-3,52)	0,16	0,23
Metástasis	1,28 (0,90-3,51)	0,31	0	ND	ND
Coagulación intravascular diseminada	2,31 (1,60-3,35)	0,09	6,40 (1,15-35,69)	0,08	0,86
Tratamiento empírico	0,27 (0,36-1,62)	0,51	1,7 (0,02-13,6)	0,21	0,78
Control tratamiento empírico	0,47 (0,14-1,63)	0,24	3 (0,4-22,47)	0,35	0,11
Tratamiento quirúrgico	2,75 (0,62-12,17)	0,28	3,2 (0,05-185,5)	0,28	0,25

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza del RR; ND: no definido; UCI: unidad de cuidados intensivos.

También es destacable el mayor número de uso de antibióticos previamente al episodio de BFP en el año 1986 que, sin embargo, no se acompañó de una diferencia significativa en cuanto a la evolución a muerte. Es llamativa la ausencia de metástasis sépticas asociadas a BFP durante el segundo período, aunque esto tampoco supuso una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la evolución a muerte, probablemente debido al bajo número de casos.

Cabe subrayar la presencia de la hipotensión en ambos períodos como factor pronóstico de mortalidad, o quizá siendo más rigurosos como marcador de riesgo, sabiendo que existen estudios en los que el shock séptico se asocia a un claro incremento de la mortalidad^{3,15,16}, hecho observado en este estudio. La CID desaparece como factor independiente asociado a mortalidad en el análisis multivariado probablemente por su relación con la variable hipotensión. El motivo que podría justificar el incremento de mortalidad hace 10 años manteniendo la hipotensión como factor de mal

pronóstico podría deberse a una respuesta terapéutica más precoz ante la presencia de este signo, así como el uso de medidas terapéuticas y de soporte igualmente más potentes 10 años después; sin embargo, una vez evolucionado el cuadro a shock, momento en el que las diferencias en cuanto a la evolución a muerte desaparecen en ambos períodos, quizá porque llegados a esta situación clínica las medidas de

TABLA 5. Regresión logística de las variables con significación estadística ($p < 0,15$) en el análisis univariado en las bacteriemias polimicrobianas de ambos períodos

	RR	IC 95%	p
Período	2,05	1,50; 2,10	0,008
Enfermedad de base	7,05	2,68; 7,50	0,007
Esteroides	2,55	0,51; 4,14	0,197
Manipulaciones vasculares	3,41	0,85; 4,53	0,070
Hipotensión	7,06	3,80; 7,29	0,002
Coagulación intravascular diseminada	2,96	0,53; 3,77	0,143

soporte 10 años después siguen sin poder aportar mejoría del pronóstico en cuanto a la evolución a muerte; porque lo cierto es que en el segundo período existieron menos episodios de hipotensión que en el primero, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, probablemente debido al bajo número de casos. En nuestro estudio, durante el primer período, todos los casos con CID presentaban hipotensión (3 pacientes), mientras que el resto de pacientes que presentaron hipotensión (15 pacientes) no tuvieron CID. Durante el segundo período, de los 5 pacientes que presentaron CID, 4 tenían hipotensión, mientras que el resto de pacientes que presentaron hipotensión (9 pacientes) no sufrieron coagulación intravascular ($p = 0,042$).

La presencia de enfermedad de base aumenta la probabilidad de muerte en relación con su ausencia de forma general en las bacteriemias^{7,11,17}, incluso en BFP¹⁸. El cambio de enfermedades de base como factor de riesgo de evolución a muerte del primer período con relación al segundo en este estudio podría deberse a un mejor control de estos factores de riesgo 10 años después, mejoría y estandarización de las profilaxis secundarias, así como los avances terapéuticos que han podido producirse en 10 años de evolución, lo que supone en general un control más adecuado en gran número de enfermedades. Esto podría aplicarse igualmente al tratamiento esteroide como factor pronóstico de mortalidad en el primer período y no en el segundo, aunque esta variable pierde valor al introducirla en el análisis multivariado.

Un dato de interés en la comparación entre los 2 períodos de estudio ha sido el descenso de las BFP de origen desconocido, siendo llamativa la ausencia de mortalidad en este grupo durante el segundo período y ya descrito en estudios previos^{6,10} y un leve aumento de los catéteres intravenosos como primera fuente de bacteriemia.

Es importante mencionar la potencia de la propia variable período, que de forma independiente al resto de variables presenta asociación clínica y estadística con evolución a muerte, lo que significa que existen otros factores asociados a período, diferentes de los analizados en este estudio, que justifican la propia importancia de período, y que podrían ser motivo de posteriores estudios. Pese al bajo número de casos es llamativo el incremento de la mortalidad del primer período en relación al segundo y las variables que en sí mismas pueden ayudar a justificar esta mortalidad son la presencia de enfermedad de base, la presencia de hipotensión y las manipulaciones vasculares que se mantienen en ambos períodos.

Todos estos datos podrían llevar a la necesidad de buscar otros factores de riesgo que justifiquen la evolución a muerte en las bacteriemias polimicrobianas, así como adoptar una serie de medidas (si es posible) para evitar la aparición de hipotensión, o la presencia de enfermedades de base (medicina preventiva), que sí parecen influir en la evolución a muerte de las bacteriemias polimicrobianas.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la doctora Del Rey y al Dr. López Brea del Servicio de Microbiología por su colaboración.

Bibliografía

- Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6 year validated population based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.
- Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:813-9.
- Noguerado A, Ruiz Giardin JM, Pizarro A, Méndez J, La Hulla F, Fernández M, et al. Análisis de factores pronósticos de mortalidad de las bacteriemias y fungemias en un hospital universitario. Evolución en 10 años. *Rev Clin Esp* 2001;201:122-9.
- Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteriemia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5: 54-70.
- Grupo de Estudio de la Bacteriemia (Coordinador: F. Martínez-Luengas). Bacteriemia en seis hospitales españoles. *Med Clin (Barc)* 1986;86:221-32.
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24: 584-602.
- Bouza E, Perez-Molina J, Muñoz P. Cooperative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI). Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:2S1-2S12.
- Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, Nielsen B, Larsen SO. Bacteremia at a Danish university hospital during a twenty-five-year period (1968-1992). *Scand J Infect Dis* 1995;27:245-51.
- Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
- Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: Prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;15: 991-1002.
- Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digraanes A, Solberg CO. Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: Changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;19: 246-56.
- Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Truant JP. Manual of clinical microbiology. Washington: American Society for Microbiology, 1980.
- Deulofeu F, Cervello B, Capell S, Martí C, Mercade V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: The importance of functional status. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:14-8.
- Siegmán Igra Y, Kulka T, Schwartz D, Konforti N. Polymicrobial and monomicrobial bacteremic urinary tract infection. *J Hosp Infect* 1994;28:49-56.
- Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Harrari S, Ashkenazi S, et al. Septic shock in bacteremic patients: Risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:71-5.
- Amit M, Pitlik SD, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Leibovici L. Bacteremia in patients without known underlying disorders. *Scand J Infect Dis* 1994;26:605-9.
- Dupont H.L., Spink W.W. Infections due to Gram negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteriemia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1969;48:307-32.
- Siegmán-Igra Y, Schwartz D, Konforti N. Polymicrobial bacteremia. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1988;177:169-79.