



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **VICENTE COLLADO, MOISÉS DE**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*3912W

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CC. DE LA SALUD**  
DEPARTAMENTO DE: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

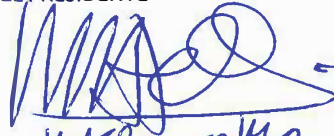
En el día de hoy 19/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA // MIGUEL TORRALBA GONZÁLEZ DE SUSO.

Sobre el siguiente tema: *MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIAS COMUNITARIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIA HOSPITALARIO*


Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, SOBRESALIENTE aprobado, notable y sobresaliente): \_\_\_\_\_

Alcalá de Henares, 19 de VII de 2017


EL PRESIDENTE

  
Fdo.: \_\_\_\_\_

EL SECRETARIO

  
Fdo.: J. CABAN

EL VOCAL

  
Fdo.: E. Calvo Manuel

Con fecha 14 de septiembre de 2017, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

  
FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



Fdo.: Moisés de Vicente

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
BACTERIEMIAS COMUNITARIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIA  
HOSPITALARIO**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR**

**MOISÉS DE VICENTE COLLADO**

**Directores:**

**Dr. Manuel Miguel Rodríguez Zapata**

**Dr. Miguel Torralba González de Suso**

**Alcalá de Henares, 2016**

















## ÍNDICE

Dedicatoria .....	13
Agradecimientos.....	15
Abreviaturas .....	17
Summary .....	19
Resumen .....	23
Introducción.....	27
Definición y epidemiología .....	29
Bacteriemia y sepsis. Fisiopatología.....	32
Situación actual del tema.....	36
Marcadores biológicos para la detección de bacteriemia.....	36
Nuevas técnicas en el diagnóstico de bacteriemia.....	39
Indicaciones de hemocultivos .....	41
Modelos de predicción clínica para la detección de bacteriemias.....	42
Técnicas para la obtención de las muestras de sangre .....	46
Justificación del trabajo .....	51
Hipótesis de trabajo.....	53
Objetivos .....	55
Material y métodos .....	57
Descripción del ámbito del estudio .....	57
Hospital Universitario de Guadalajara.....	57
Población de la provincia de Guadalajara.....	58
Hospital General de Talavera de la Reina.....	59
Población del municipio de Talavera de la Reina.....	61
Metodología .....	61
Primera etapa: Hospital Universitario de Guadalajara .....	62
Segunda etapa: Hospital General de Talavera de la Reina .....	68
Análisis estadístico .....	69
Variables .....	69
Modelos de predicción clínica .....	70
Resultados .....	73
Primera etapa: Hospital Universitario de Guadalajara .....	73
Hemocultivos en el servicio de Urgencia.....	73

VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL ESTUDIO .....	75
Aislamientos microbiológicos de los hemocultivos .....	90
Análisis univariante .....	95
Variables categóricas .....	95
Variables cuantitativas.....	99
Reingresos tras la extracción del hemocultivo .....	100
Probabilidad pre-prueba del clínico.....	101
Análisis multivariante.....	102
Modelos de predicción clínica .....	103
Probabilidad pre-prueba de los clínicos.....	104
Modelo basado en la regresión logística .....	106
Segunda etapa: Hospital General de Talavera de la Reina.....	109
Hemocultivos en el servicio de Urgencia.....	109
Variables recogidas durante el estudio .....	110
Aislamientos microbiológicos de los hemocultivos .....	113
Análisis univariante .....	123
Análisis multivariante.....	124
Modelo parsimonioso .....	124
Validación de los modelos de predicción clínica.....	128
Validación del modelo basado en la regresión logística.....	128
Validación del modelo parsimonioso .....	129
Resumen de los modelos de predicción clínica creados .....	131
Discusión.....	133
Introducción .....	133
Epidemiología de las bacteriemias .....	134
Rentabilidad del hemocultivo en el servicio de urgencia .....	135
Diagnósticos más frecuentes en las bacteriemias .....	136
Rentabilidad del hemocultivo en función del diagnóstico.....	137
Mortalidad y bacteriemia en el servicio de urgencia .....	138
Reingresos tras la extracción del hemocultivo.....	139
Variables relacionadas con la presencia de bacteriemia. ....	140
Etiología de las bacteriemias en el servicio de urgencia .....	146
Modelos de predicción clínica para bacteriemias .....	148
Validación de los modelos de predicción clínica.....	158

Consideraciones finales de los modelos creados .....	160
Limitaciones, sesgos y fortalezas.....	163
Sesgo de confusión .....	163
Sesgo de selección.....	163
Sesgo de información .....	164
Sesgo de mala especificación .....	165
Otras limitaciones .....	165
Fortalezas .....	166
Conclusiones.....	167
Bibliografía .....	169
Anexo I .....	189
Anexo II .....	191



## DEDICATORIA

A mis hijos Lucía, Moisés y Lucas

A Helen, mi faro y mi luz,  
con ella a mi lado todo es posible





## **AGRADECIMIENTOS**

A Miguel Torralba, pilar fundamental de este trabajo, por su paciencia, constancia, empuje y dedicación.

Al Dr. Zapata por su inestimable y concienzuda supervisión.

A Yolanda Meije, Arancha Pereira y Esteban Martín, por su colaboración desinteresada durante todos estos años.

A Miguel Vázquez y Antonio Gallegos, por su ayuda durante la segunda etapa de recogida de datos.

A Agustín, por todas las pinceladas altruistas que ha aportado a estas páginas.

A Helena, por enseñarme que la fuerza de voluntad mueve montañas y que siempre hay que seguir adelante.

A Fede y Ber, por sus ánimos constantes.

A Pipe, por su ayuda con la traducción al inglés y por haber abierto el camino de los doctores entre los hermanos.

A mis padres. A ellos les debo la pasión por esta profesión. Sois mi modelo a seguir.

A mi mujer Elena, por su apoyo incondicional sin el que esta tesis nunca se hubiera finalizado.



## **ABREVIATURAS.**

ADA: American diabetes association.

ADH: Hormona antidiurética.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

CHP: Complejo de histocompatibilidad.

CMP: Clinical predictive model.

CRH: Hormona liberadora de corticotropina.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

GF: *Grow factor* (factor de crecimiento).

GHRH: Hormona liberadora de hormona de crecimiento.

HMGB-1: Proteína del grupo 1 de alta movilidad.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

IL: Interleucinas.

INF- $\gamma$ : Interferón gamma.

LAR: Ratio de antisedimentación de los leucocitos.

LB: Linfocito B.

LNK: Linfocito natural killer.

LPS: Proteína ligadora del polisacárido.

LT: Linfocito T.

MCF: Macrófagos.

MIF: Factor inhibidor de la migración.

MPC: Modelo de predicción clínica.

OR: Odds ratio.

p: Valor de p.

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

PG: Prostaglandinas.

RCP: Reacción en cadena de la polimerasa.

RFA: Reactantes de fase aguda.

SOUR: Servicio de observación de urgencia.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Th1: Respuesta inmunitaria tipo 1.

Th2: Respuesta inmunitaria tipo 2.

TLR: Toll-like-receptors.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tisular alfa.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

## **SUMMARY.**

**Title:** Clinical predictive model for the diagnosis of community bacteraemia in the hospital emergency department.

**Introduction and objectives:** Nowadays performing a blood culture in the emergency department depends on the ability of the clinician to suspect the presence of bacteraemia. The objectives of this thesis are several. The first objective is to assess the ability of clinicians to predict clinical bacteraemia. The second objective of this thesis is to create a clinical predictive model (CPM) to detect bacteraemia, to subsequently compare the predictive ability of the clinicians versus the predictive ability of this model. The third objective of this thesis is to validate the new model created in another hospital from our national health system.

**Material and methods:** This is a cross-sectional study which (i) analyses the predictive factors of bacteraemia in an emergency department setting and (ii) establishes a CPM of bacteraemia. Inclusion criteria includes patients over 13 years old who presented to the emergency department at "Hospital Universitario de Guadalajara" between the 1<sup>st</sup> of April 2005 and the 31<sup>st</sup> of March 2007, and who had a blood culture performed. Initially a univariate statistical analysis was done, using as a dependent variable the existence of bacteraemia. Comparison of categorical data was done using a chi-squared or a Fisher's exact test, and for quantitative variables a logistic regression model was used. A CPM that established the exact probability of bacteraemia using the logistic regression formula was developed. The significant variables in the univariate analysis were introduced in a multiple logistic regression model, with a stepwise regression system, using the existence of bacteraemia as a dependent variable. Independent predictor variables of bacteraemia were identified using logistic regression, and an equation was developed using these variables to estimate the specific risk of bacteraemia for each individual patient. We calculated the sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, and ROC curve of the logistic regression model. The validation was performed using the

variables included in the model and proving its association with the presence of bacteraemia in another hospital.

**Results:** In total 693 patients were analysed, of which 149 had bacteraemia. The variables independently associated with the diagnosis of bacteraemia were: diabetes (OR 2.17; 95% CI 1.16 to 4.07;  $p=0.016$ ), treatment with antibiotics prior to blood culture sampling (OR 0.16 ; 95% CI 0.08 to 0.33;  $p=0.00001$ ), having more than 80% neutrophils (OR 3.4; 95% CI 1.88 to 6.28;  $p=0.001$ ), having an onco-haematological disease (OR 1.72, 95% CI 0.98 to 3.02;  $p=0.058$ ), age/10 (OR 1.16, 95% CI 1.02 to 1.31;  $p=0.023$ ) and increased plasmatic fibrinogen/100 (OR 1.2; 95% CI 1.08 to 1.33;  $p=0.0005$ ).

Clinicians were able to predict bacteraemia with a sensitivity of 82.2%, a specificity of 28.9%, a positive predictive value of 0.155 and a negative predictive value of 0.911. The area under the ROC curve was 0.59 (95% CI 0.52 to 0.66).

Using the logistic regression formula, and for a cut-off point of 0.1, the CPM would present a specificity of 27.5%, a sensitivity of 96.7%, a positive predictive value of 0.362 and a negative predictive value of 0.952. The area under the ROC curve would be 0.77 (95% CI 0.72-0.82). Using this CPM would prevent up to 20.3% of blood cultures performed in an emergency setting.

Four hundred and eleven consecutive patients who presented to the emergency department of the "Hospital de Talavera" and who had a blood culture taken were used for external validation of the model. The 6 variables derived from the created CPM were collected prospectively. Only 3 of these 6 variables had a statistically significant association with the presence of bacteraemia: the presence of neutrophilia, with more than 80% neutrophils in the blood differential test, age and previous antibiotic treatment.

These three variables, which had a confirmed association with bacteraemia in both populations, were used to create an CPM called parsimonious model. With this model, the area under the curve for the population of Guadalajara, with a cut-off point of 0.1, was 0.71 (95% CI 0.66 to 0.75), with a sensitivity of 97.2%, a specificity of 23.3%, a negative predictive value of 0.963 and a positive predictive value of 0.281. The area under the curve with this model for the town of Talavera de la Reina and for the same cut-off point was 0.73 (95% CI 0.67 to

0.79), with a sensitivity of 95.7%, a specificity of 36.7%, a positive predictive value of 0.24 and a negative predictive value of 0.98. Using this model 18.3% of blood cultures in the city of Guadalajara and 31.1% of blood cultures in the town of Talavera de la Reina would have been avoided.

The models were validated in both populations, presenting similar ROC curves and a statistically nonsignificant p value.

The model is especially useful in patients that are taking antibiotics and visit the emergency department with suspected bacteraemia.

**Conclusions:** The models created to detect bacteraemia are superior to clinical intuition. Age, onco-haematological disease, diabetes, taking antibiotics prior to blood culture sampling, neutrophilia and increased fibrinogen behave as clinical and epidemiological variables that can predict independently the presence of bacteraemia. This models are useful to prevent blood culture sampling to people with low probability of bacteraemia who present to the emergency department. Both models have been validated in another hospital.





## RESUMEN.

**Título:** Modelo de predicción clínica para el diagnóstico de bacteriemias comunitarias en el servicio de Urgencia hospitalario.

**Introducción y objetivos:** La extracción del hemocultivo en el servicio de Urgencia depende, en el momento actual, de la capacidad del clínico para sospechar la presencia de bacteriemia. Los objetivos de esta tesis son varios. En primer lugar, conocer la capacidad de predicción de bacteriemia del clínico. Posteriormente, crear un modelo de predicción clínica (MPC) para la detección de bacteriemias y comparar la capacidad de predicción del clínico frente a la capacidad de predicción del modelo. Finalmente validar el modelo creado en otro centro hospitalario perteneciente a nuestro Sistema Nacional de Salud.

**Material y métodos:** Estudio transversal analítico, que (i) analiza las variables predictoras de bacteriemias en el servicio de Urgencia y (ii) establece un MPC de bacteriemia. Participan en el estudio sujetos mayores de trece años que acuden al servicio de Urgencia del Hospital Universitario de Guadalajara desde el 1 abril del 2005 hasta el 31 de marzo del 2007, y a quienes se extraen hemocultivos. En un primer momento se ha realizado un estudio estadístico univariante, utilizando como variable dependiente la existencia de bacteriemia. Para la comparación entre las variables categóricas se ha utilizado la prueba de la  $X^2$  o el test exacto de Fisher y para las variables cuantitativas la regresión logística. Posteriormente se ha elaborado un MPC que permite establecer la probabilidad exacta de bacteriemia gracias a la fórmula de regresión logística. Las variables significativas en el análisis univariante se han introducido en un modelo de regresión logística múltiple, de exclusión escalonada paso a paso, utilizando la existencia de bacteriemia como variable dependiente. Tras identificar con la regresión logística los predictores independientes de bacteriemia se ha elaborado una ecuación que permite estimar un riesgo específico de bacteriemia, utilizando éstas variables, para cada paciente. Se ha calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo y curva ROC del modelo de regresión logística. La validación del modelo se ha

realizado utilizando las variables incluidas en dicho modelo y demostrando su asociación con la presencia de bacteriemia en otro centro hospitalario.

**Resultados:** Se analizaron 693 pacientes de los cuales 149 presentaron bacteriemia. Las variables relacionadas de forma independiente con el diagnóstico de bacteriemia fueron: la diabetes (OR 2,17; IC del 95% 1,16-4,07;  $p=0,016$ ), la toma de antibióticos antes del hemocultivo (OR 0,16; IC del 95% 0,08-0,33;  $p=0,00001$ ), tener más de un 80% de neutrófilos (OR 3,4; IC del 95% 1,88-6,28;  $p=0,001$ ), presentar una enfermedad onco-hematológica (OR 1,72; IC del 95% 0,98-3,02;  $p=0,058$ ), la edad/10 (OR 1,16; IC del 95% 1,02-1,31;  $p=0,023$ ) y el incremento del fibrinógeno plasmático/100 (OR 1,2; IC del 95% 1,08-1,33;  $p=0,0005$ ).

Los clínicos demostraron capacidad para predecir las bacteriemias, con una sensibilidad del 82,2%, una especificidad 28,9%, un valor predictivo positivo de 0,155 y un valor predictivo negativo de 0,911. El área bajo la curva ROC fue de 0,59 (IC del 95% 0,52-0,66).

Utilizando la fórmula de regresión logística, y para un punto de corte de 0,1, el MPC presentaría una especificidad del 27,5%, una sensibilidad del 96,7%, un valor predictivo positivo de 0,362 y un valor predictivo negativo de 0,952. El área bajo la curva ROC fue de 0,77 (IC del 95% 0,72-0,82). Utilizando este MPC se evitarían hasta un 20,3% de los hemocultivos que se extraen en la urgencia.

Para la validación externa del modelo, se analizaron en el Hospital de Talavera 411 pacientes consecutivos que acudieron al servicio de Urgencia de dicho centro y en quienes se extrajeron hemocultivos. Se recogieron de forma prospectiva las seis variables derivadas del MPC creado. Únicamente se asociaron con la presencia de bacteriemia de forma estadística tres de las seis variables: la presencia de neutrofilia superior al 80% en la fórmula leucocitaria, la edad y la toma previa de antibióticos.

Se creó un MPC denominado modelo parsimonioso con las tres variables que confirmaron asociación con bacteriemia en ambas poblaciones. El área bajo la curva de este modelo para la población de Guadalajara y con un punto de corte de 0,1 fue de 0,71 (IC del 95% 0,66-0,75), con una sensibilidad del 97,2%, una especificidad de 23,3%, un valor predictivo negativo del 0,963 y un valor

predictivo positivo del 0,281. El área bajo la curva en el caso de la población de Talavera de la Reina y para un mismo punto de corte fue de 0,73 (IC del 95% 0,67-0,79), con una sensibilidad del 95,7%, una especificidad del 36,7%, un valor predictivo positivo de 0,24 y un valor predictivo negativo de 0,98. Utilizando dicho modelo se evitarían un 18,3% de hemocultivos en la población de Guadalajara y un 31,1% de hemocultivos en la población de Talavera de la Reina.

Ambos modelos fueron validados en las dos poblaciones, presentando curvas ROC similares con una p no significativa.

El modelo es especialmente útil en los pacientes que toman antibióticos y que acuden a urgencias con sospecha de bacteriemia.

**Conclusiones:** Los modelos creados son superiores a la intuición del clínico para la predicción de bacteriemias. La edad, la enfermedad onco-hematológica, la diabetes, la toma de antibióticos antes de la extracción del hemocultivo, la neutrofilia y el aumento del fibrinógeno, se comportan como variables clínico-epidemiológicas que de forma independiente predicen la existencia de bacteriemia. Estos MPC se muestran útiles para evitar la extracción de hemocultivos a personas con baja probabilidad de bacteriemia que acuden al servicio de Urgencia. Ambos modelos han sido validados en otro centro hospitalario.



## INTRODUCCIÓN.

La detección de bacteriemias constituye uno de los retos más importantes para el médico. El hemocultivo es la prueba microbiológica por excelencia para la detección de bacterias circulantes en el torrente sanguíneo. Su importancia radica fundamentalmente en su capacidad para obtener información microbiológica exacta que nos permitirá administrar un tratamiento correcto y específico, y que, en muchos casos, determinará el pronóstico y la supervivencia del paciente.

El diagnóstico de bacteriemia es potencialmente útil por varias razones además de las puramente epidemiológicas: por una parte, es un marcador pronóstico que contribuye a delimitar una población con un riesgo mayor de mortalidad y, por otra parte, proporciona la identificación del agente etiológico de la infección lo que permite ajustar el tratamiento antibiótico y su duración. La limitación más relevante del diagnóstico microbiológico es el tiempo que se requiere para disponer del resultado, derivado de las técnicas de procesamiento, cultivo e identificación en el laboratorio <sup>1, 2</sup>. Este tiempo suele variar desde las doce horas hasta varias semanas en las bacterias de lento crecimiento.

El cultivo de la sangre es la prueba de elección para la detección de bacteriemias. Se trata de una prueba que exige una técnica y tiempo determinados, además de personal sanitario entrenado específicamente para ello. Su aplicación en los servicios de Urgencia es, en muchos casos, difícil puesto que estos servicios no reúnen las características necesarias para su adecuada realización debido a, entre otras razones, limitaciones de espacio, tiempo o de personal. En consecuencia, la extracción del hemocultivo en urgencias no es un aspecto trivial o insignificante ya que supone una sobrecarga importante de trabajo para el personal de enfermería, un aumento del coste directo debido al número de viales extraídos y una sobrecarga de tiempo del personal técnico de laboratorio. Asimismo, se incrementa en uno o dos pinchazos el número de extracciones estándar y, debido a la premura en la extracción, se produce un aumento casi de forma constante del número de muestras contaminadas respecto de otros servicios. Tanto al personal médico como de enfermería, así como a los técnicos de laboratorio y al microbiólogo,

les interesa extraordinariamente (i) aumentar la rentabilidad de las extracciones de hemocultivos, es decir, extraer el hemocultivo a quien tenga una alta probabilidad de bacteriemia o que ésta modifique la actitud terapéutica, y (ii) disminuir sensiblemente el número de hemocultivos contaminados, así como el número de hemocultivos estériles.

La sospecha clínica de bacteriemia proporciona cifras de sensibilidad, especificidad y valores predictivos poco satisfactorias <sup>3-5</sup>. De forma general, existen dos enfoques para mejorar el diagnóstico de las bacteriemias: por una parte se ha evaluado la utilidad de parámetros de laboratorio que reflejan la intensidad del fenómeno inflamatorio que acompaña a la bacteriemia como la proteína C reactiva (PCR) <sup>6-8</sup>, las interleucinas (IL) 1, 6 y 8 <sup>9-12</sup>, D-dímero <sup>13</sup>, la procalcitonina (PCT) <sup>14-19</sup> o el factor de necrosis tisular alfa (TNF- $\alpha$ ) <sup>20, 21</sup>. Por otra parte, se pueden elaborar modelos de predicción clínica que, utilizando técnicas de análisis estadístico multivariante, permiten combinar distintas variables con capacidad predictiva e incluir a los pacientes en grupos de riesgo diferente de bacteriemia <sup>22-27</sup>. En este sentido, se han construido varios modelos que se han mostrado útiles cuando se aplican a poblaciones similares a las utilizadas para su desarrollo <sup>28-31</sup>, pero que pierden buena parte de su capacidad de predicción en otros contextos, especialmente en la urgencia hospitalaria <sup>32-34</sup>. La utilidad de estos modelos consiste en identificar, por una parte, a un grupo de pacientes con riesgo muy bajo de bacteriemia, en los que la obtención del hemocultivo sea innecesaria <sup>35, 36</sup> y, por otra parte, en caracterizar a un grupo en el que exista una probabilidad muy alta de bacteriemia que precise utilizar procedimientos diagnósticos y terapéuticos agresivos <sup>37, 38</sup>.

La extracción de hemocultivos en el servicio de Urgencia es habitual debido a la aparición de sintomatología aguda (fiebre, escalofríos, etc.) y a la necesidad de obtención de muestras para cultivo antes de la instauración de tratamiento antibiótico. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la indicación de dicha extracción. La ausencia de un protocolo adecuado y validado o de unas premisas básicas para la obtención de estas muestras deja a criterio exclusivamente del médico responsable del paciente tomar esta decisión. En el servicio de Urgencia hospitalario se debe decidir en un lapso de tiempo relativamente corto si el paciente presenta un cuadro infeccioso viral o

podría tratarse de una infección bacteriana con alto riesgo de bacteriemia. El resultado es que a una gran mayoría de los pacientes valorados en dicho servicio les son extraídos hemocultivos ante la sospecha de un proceso infeccioso, con la consiguiente sobrecarga del servicio de Microbiología y de los profesionales encargados de la atención al paciente.

El objetivo de esta tesis doctoral es elaborar un MPC que permita discriminar los pacientes en los que la rentabilidad del hemocultivo es escasa. Esta herramienta, con un alto valor predictivo negativo de bacteriemia, evitará la extracción innecesaria de hemocultivos en el servicio de Urgencia hospitalario.

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Definimos bacteriemia como la presencia de bacterias viables en la sangre detectada mediante la realización de hemocultivos, una vez descartada la existencia de una contaminación. Su incidencia global se estima entre 106 y 189 episodios por 100.000 personas año<sup>39-41</sup>. Su incidencia con respecto a los pacientes que ingresan en el hospital es de aproximadamente 14,7 a 31,2 episodios por 1.000 ingresos hospitalarios, dependiendo del país y de la población que se analice<sup>42-44</sup>. En la tabla 1<sup>43, 45</sup> se reflejan las principales características de cada tipo de bacteriemia según su lugar de adquisición.

**Tabla 1: Características de las bacteriemias según lugar adquisición**

Población	Incidencia*	Etiología (%)			
		Gram+	Gram-	Hongos	Anaerobios
<b>Comunitaria</b>	2,7-6	31	68	0	1
<b>Asociada a cuidados Sanitarios</b>	3,5	32	64	0,3	3
<b>Nosocomial</b>	6-8,4	65	25	9,5	0,2

\*nº episodios por 1.000 ingresos

En función de su origen, las bacteriemias pueden dividirse en <sup>43, 46-48</sup>:

- **Bacteriemia comunitaria**: Tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras cuarenta y ocho horas de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido.
- **Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios**: Bacteriemia secundaria a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria; la bacteriemia en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres intravenosos; la bacteriemia en pacientes en hemodiálisis crónica y en diálisis peritoneal; y la bacteriemia en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.
- **Bacteriemia nosocomial**: Tiene su origen en el hospital y es detectada en las cuarenta y ocho horas siguientes de hospitalización. La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Las bacteriemias de adquisición nosocomial afectan a diferentes poblaciones de pacientes con características propias (tabla 2 <sup>45</sup>).

**Tabla 2: Principales características de las bacteriemias nosocomiales**

Población	Incidencia	Etiología (%)			
		Gram+	Gram-	Hongos	Anaerobios
UCI	5,9 <sup>a</sup>	60-70	20-35	2	
Catéter IV	2,9-9,7 <sup>b</sup>	45-60	20-40	1-5	
Postquirúrgicos	6,4 <sup>c</sup>	40-55	25-40	1	5
Cáncer y neutropenia febril	24 <sup>d</sup>	69-76	14-31	1-8	1,5
Grandes quemados	17-34 <sup>e</sup>	60	32	8	

a: nº episodios por cada 1.000 días de estancia en UCI

b: nº episodios por 1.000 días de catéter

c: nº episodios por cada 1.000 intervenciones

d: nº episodios por cada 100 episodios de neutropenia febril

e: nº episodios por 1.000 días de catéter vascular central



En Estados Unidos se trata de un problema de magnitud considerable. En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de la sepsis y las bacteriemias. La incidencia de sepsis en la población general se ha incrementado en un 8,7% anual, pasando de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes <sup>49</sup>. Este cambio epidemiológico ha progresado en paralelo a los avances médicos, a la aparición de diferentes tipos de huéspedes y al desarrollo de nuevos antimicrobianos. Se ha estimado que aproximadamente unos 200.000 pacientes/año presentan bacteriemia o fungemia, asociada además a una mortalidad que oscila entre el 20 y el 50% <sup>50</sup>.

Sin embargo, la incidencia en los países del norte de Europa ha disminuido hasta un 23,5% fundamentalmente a expensas de la bacteriemia comunitaria <sup>39</sup>, persistiendo estable el número de bacteriemias nosocomiales y con un leve repunte de las asociadas a cuidados sanitarios. Todo ello acompañado de un aumento progresivo en el número de hemocultivos extraídos en los servicios de Urgencia hospitalarios, con aproximadamente 3,1 millones de hemocultivos anuales <sup>51</sup>.

En España la extracción de hemocultivos en el servicio de Urgencia es una práctica común que no está bien estudiada. Se realizan hemocultivos a 5,2 pacientes adultos de cada 1.000 atenciones en urgencias <sup>52</sup>. Esta cifra es considerablemente menor que la descrita por Epstein et al. <sup>35</sup> en adultos, 248 hemocultivos por cada 1.000 pacientes, y por Waltzman et al. <sup>53</sup> en niños, 47 hemocultivos por cada 1.000 pacientes.

En el servicio de Urgencia del Hospital Universitario de Guadalajara se extrajeron, en los veintitrés meses previos al inicio del presente estudio, un total de 1.913 hemocultivos. Esto supone una media de 2,77 hemocultivos al día. De este total de hemocultivos, un 37,3% fueron extraídos a niños menores de quince años y un 62,6% a adultos. Asimismo, del global de hemocultivos extraídos un 71,8% fueron estériles, un 18,2% fueron contaminados y en un 9,8% se diagnosticó bacteriemia. La rentabilidad fue especialmente escasa en los niños, en quienes se detectó únicamente un 0,63% de bacteriemias.

Estas diferencias que reflejan la variabilidad en la práctica clínica entre centros podrían explicarse por la ausencia de directrices internacionales para la

realización de hemocultivos en el servicio de Urgencia, además de las diferencias inherentes al tipo de pacientes atendidos en cada hospital.

### BACTERIEMIA Y SEPSIS. FISIOPATOLOGÍA.

Existen dos mecanismos fundamentales por los que una bacteria puede llegar a la sangre. La vía directa, donde la bacteria está creciendo e infectando un lugar en contacto directo con el torrente sanguíneo, como es el caso de infecciones intravasculares, véase las endocarditis o las infecciones de catéteres intravasculares, o bien de forma indirecta, donde tras infectar un tejido sigue el camino del sistema linfático hasta llegar a la sangre, como por ejemplo en las neumonías o en las prostatitis agudas. Una vez alcanzado el torrente circulatorio, el organismo desarrolla múltiples mecanismos de defensa con el fin de destruir a los gérmenes. Para ello, juegan un papel primordial la producción de citocinas y proteínas de fase aguda sintetizadas al estimularse el sistema inmune. A este conjunto de respuestas frente a la agresión se le denomina respuesta de fase aguda. Cuando las bacterias escapan a estos mecanismos de control, se produce una bacteriemia significativa.

La primera barrera que nos protege de la invasión microbiana son la piel y mucosas del aparato respiratorio y gastrointestinal. Las células presentadoras de antígenos que residen en el epitelio se encargan de capturar a los antígenos bacterianos y presentarlos a los linfocitos T. Ante traumatismos, quemaduras, la utilización de dispositivos médicos (como sondas vesicales o catéteres intravenosos) este mecanismo de defensa se debilita, lo que favorece la aparición de bacteriemia <sup>54</sup>.

Los neutrófilos son las primeras células encargadas de acudir a la zona de infección, estimuladas por numerosas citocinas entre las que se encuentran IL-8, leucotrieno B4 y la proteína granulocítica tipo 2 quimiotáctica secretadas por macrófagos, monocitos, mastocitos y otras células del sistema inmune. Su misión principal es la de fagocitar a los gérmenes invasores y destruirlos, fundamentalmente a aquellas bacterias extracelulares <sup>55, 56</sup>.

Existen otras células con capacidad fagocítica, como son los macrófagos tisulares, las células dendríticas y las células "natural killer". Los macrófagos

suman a su actividad fagocítica la capacidad para actuar como inmunomoduladores, regulando la migración de otras células del sistema inmune a la zona de la infección y actuando en la interacción entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Los linfocitos T “natural killers” tiene un papel clave en el desarrollo de sepsis grave y bacteriemia, habiéndose demostrado un aumento en su actividad apoptótica como evento primordial en este tipo de cuadros <sup>57</sup>.

Una vez que la invasión bacteriana se produce, se activa el complemento por alguna de sus vías habituales (clásica, alternativa o por su unión a manosa-lectina). El resultado final es la producción de opsoninas con el fin de fagocitar al patógeno, la producción de anafilotoxinas y la creación del complejo de ataque a membrana que se encarga de lisar las membranas de las células bacterianas <sup>58</sup>. Con el fin de evitar una excesiva activación del complemento, con los potenciales daños que ello conlleva, se utilizan proteínas reguladoras (C4bp) que inhiben la vía clásica y la vía de la lectina. Sin embargo, existen bacterias capaces de utilizar esta inmuno-modulación en su beneficio, escapando así a la actividad del complemento. Son capaces de sintetizar inhibidores del complemento, proteasas y proteínas reguladoras del complemento con este fin y poder así producir bacteriemia <sup>59</sup>.

El hígado y el bazo ejercen una función primordial en el conjunto de respuestas del organismo. Por un lado, se encargan de destruir a los microorganismos que alcanzan la circulación portal a través del intestino. Por otro, los hepatocitos sintetizan proteínas de fase aguda, inducen respuestas metabólicas y detectan bajas concentraciones de citocinas circulantes, transmitiendo esta información al sistema nervioso central <sup>54</sup>.

La bacteriemia es, por lo tanto, un fallo en nuestro sistema inmune incapaz de contener la invasión patógena en algún punto de nuestro organismo. Este error puede deberse a la existencia de algún defecto en el propio sistema inmune o bien a la capacidad invasora de la propia bacteria, que le permite evitar nuestra estrategia defensiva inmunitaria. Sin embargo, se desconoce por qué un mismo germen produce bacteriemia en un individuo sin alteraciones inmunitarias y no en otro. Se ha estudiado la base genética de este proceso, identificándose polimorfismos que podrían favorecer la bacteriemia, fundamentalmente en los genes que codifican el TNF $\alpha$  <sup>60</sup>.

El objetivo de los mecanismos de defensa humanos es destruir a los microorganismos sin dañarse a sí mismo. Para ello intentan limitar la infección y la reacción inflamatoria secundaria a las zonas o tejidos donde se produce la invasión por parte de los gérmenes. La respuesta sistémica debe apoyar estas reacciones locales e impedir la extensión de la infección e inflamación a otros tejidos sanos. Este es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se define por la presencia de al menos dos de los criterios incluidos en la tabla 3. Se denominará sepsis en el caso de que este síndrome sea desencadenado por un proceso infeccioso <sup>61</sup> (tabla 4).

**Tabla 3: Definición de síndrome de respuesta inflamatoria (SRIS)**

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>
<b>Generales</b>	Temperatura > 38 °C o < 36 °C FC > 90 lpm o > 2 DE del valor normal Taquipnea Alteración del estado mental Edemas o balance hídrico >20 ml/Kg/24 h Glucemia > 140 mg/dl en ausencia de DM
<b>Inflamatorias</b>	Leucocitos > 12.000 o < 4000/ml Leucocitos con > 10% de células inmaduras PCR > 2 DE del valor normal Procalcitonina > 2 DE del valor normal
<b>Hemodinámicas</b>	PAS < 90 mmHg, PAM <70 o descenso > 40 mmHg
<b>Disfunción de órgano</b>	Hipoxemia arterial (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300) Oligoanuria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h) Aumento de creatinina > 0,5 mg/dl INR > 1,5 o TPTa > 60 s Íleo Plaquetas < 100.000/μL Bilirrubina > 4 mg/dl
<b>Perfusión tisular</b>	Hiperlactatemia > 1 mmol/L Llenado capilar disminuido

PAS: Presión arterial sistólica

FC: Frecuencia cardiaca

DE: Desviación estándar

PAM: Presión arterial media

FR: Frecuencia respiratoria

**Tabla 4: Definición de sepsis, sepsis grave y shock séptico**

<b>Sepsis</b>	Infección documentada o sospechada y SRIS
<b>Sepsis grave</b>	Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano con presencia de alguna de las siguientes: 1. Lactato > límites normales del laboratorio 2. PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 en ausencia de neumonía 3. PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 en presencia de neumonía 4. Cr > 2,0 mg/dl 5. Oliguria (<0,5 ml/Kg/h durante > 2 horas de resucitación) 6. Hipotensión arterial producida por la sepsis 7. Bilirrubina > 2 mg/dl 8. Plaquetas < 100.000/ $\mu$ L 9. INR > 1,5
<b>Shock séptico</b>	Hipotensión > 1 hora a pesar de fluidoterapia con signos de hipoperfusión o disfunción orgánica

Recientemente se han modificado estos conceptos con el fin de identificar y clasificar mejor a aquellos pacientes con sepsis que presentan un peor pronóstico y una mayor probabilidad de evolucionar a sepsis grave y shock séptico. Así, se define sepsis como aquella condición potencialmente mortal de disfunción orgánica causada por un malfuncionamiento o disregulación en la respuesta del organismo frente a la infección. Esta disfunción viene reflejada por un cambio agudo en la puntuación SOFA, con un aumento de al menos dos puntos <sup>62</sup>. El shock séptico se identifica como aquella sepsis que presenta una hipotensión arterial mantenida, precisando de drogas vasopresoras y con aumento del lactato sérico <sup>63</sup>.

Se define como síndrome de disfunción multiorgánica a la progresiva disfunción de cada órgano en un paciente con una patología aguda grave <sup>64</sup>. Estas respuestas se deben al deterioro del metabolismo tisular en el contexto de una microcirculación alterada, en donde la bacteriemia y la toxemia juegan un importante papel, aunque no parecen ser los responsables últimos de estos estados. Es muy probable que existan alteraciones neuroendocrinas directamente implicadas, si bien aún no se conoce el mecanismo íntimo a través del cual dichas alteraciones actúan <sup>65-68</sup>.

## SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA.

La extracción de hemocultivos en el servicio de Urgencia hospitalario sigue siendo la práctica habitual en los pacientes que presentan sintomatología aguda sugerente de infección, previo a la instauración de tratamiento antibiótico. A día de hoy no existen otras opciones diagnósticas en dicho servicio que nos permitan una identificación del patógeno dentro de la práctica clínica habitual. Sí existe la opción de obtener un diagnóstico microbiológico en este tipo de escenarios, y para casos muy seleccionados, de forma indirecta como por ejemplo utilizando la antigenemia de *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila* en orina en el caso de las neumonías.

Como consecuencia de la lentitud en la obtención de resultados, de la baja sensibilidad de los hemocultivos en los pacientes que han tomado antibióticos con anterioridad a su extracción (frecuente en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia) y de la dificultad de crecimiento de determinados microorganismos o de diagnóstico de numerosos procesos, se ha iniciado la búsqueda de nuevos métodos para la detección de bacteriemias e identificación bacteriana.

## MARCADORES BIOLÓGICOS PARA LA DETECCIÓN DE BACTERIEMIA.

Los marcadores biológicos son indicadores medibles y cuantificables utilizados como índices de salud. En este sentido, se está intentando asociar variables analíticas que permitan predecir la presencia de bacteriemia y que sean accesibles en el servicio de Urgencia. Se han usado diversos tipos de marcadores inflamatorios para intentar identificar la etiología de la inflamación, como la PCT, la PCR, la IL-6, la IL-8, la HMGB-1, la presepsina, la proteína ligadora del polisacárido, el receptor scavenger soluble de la hemoglobina, moléculas de adhesión en el plasma, el TNF- $\alpha$  y el ratio antisedimentación de los leucocitos<sup>69-71</sup>.

La **procalcitonina (PCT)** es un péptido sintetizado a partir del gen CALC-I. Esta molécula es un precursor de la calcitonina que ha obtenido resultados notables en los últimos años gracias a su papel como mediador

secundario en el SIRS. Sus niveles se elevan a las dos horas desde el inicio de la infección, permaneciendo elevada hasta veinticuatro horas <sup>72-75</sup>.

Permite distinguir la sepsis como causa de SRIS frente al resto de etiologías y es un marcador relativamente fiable de bacteriemia tanto en niños como en adultos y ancianos <sup>76-78</sup>, tanto en la urgencia como en plantas de hospitalización convencional y unidades de cuidados intensivos <sup>75, 79-86</sup>.

Ha demostrado cierta utilidad en la detección de infección bacteriana invasora en los niños con fiebre sin foco, en la diferenciación entre infección y rechazo agudo en pacientes receptores de trasplantes, en la valoración de la presencia de infección en pacientes intervenidos de cirugía mayor, con diagnóstico de pancreatitis aguda y en la presencia de bacteriemia en los pacientes con cáncer o con enfermedades auto inmunitarias <sup>14, 87-90</sup>.

Sin embargo, los estudios publicados no son todos positivos. Si bien es un marcador útil, su capacidad predictiva en el servicio de urgencias y en los pacientes ingresados con fiebre es moderada <sup>14, 18</sup>. Su utilidad principal en estos casos reside en su valor predictivo negativo, puesto que valores normales hacen poco probable la existencia de bacteriemia <sup>91, 92</sup>.

La **proteína C reactiva (PCR)** es otra variable de laboratorio utilizada habitualmente con el objetivo de diferenciar cuadros infecciosos bacterianos de los víricos. Se trata de una proteína de fase aguda sintetizada en los hepatocitos tras su estímulo por las citoquinas IL-6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral. Su concentración en plasma aumenta hasta alcanzar un máximo a las cuarenta y ocho horas. Su concentración en suero está relacionada con el grado de daño tisular y la actividad del proceso desencadenante. Sin embargo, no ha mostrado eficacia en la discriminación de bacteriemias en pacientes febriles oncológicos ni en pacientes ingresados en servicios de Medicina Interna <sup>79, 90</sup>.

En el servicio de Urgencias la PCR tiene unas limitaciones importantes. Hay muchos pacientes que acuden a los servicios de urgencias con fiebre elevada de menos de veinticuatro horas de evolución, con o sin foco, en los que la PCR no está elevada o lo está mínimamente. Esto es debido a que no han pasado las cuarenta y ocho horas necesarias para alcanzar el pico máximo de concentración. Por lo tanto, en las primeras doce horas, los valores de PCR no son útiles para diferenciar entre los pacientes con o sin bacteriemia,

independientemente de la existencia de un SRIS <sup>93-95</sup>. Su determinación aislada no permite identificar a los pacientes bacteriémicos, aunque sí se ha comprobado cierta asociación cuando sus valores se encuentran elevados <sup>96-98</sup>.

La **interleucina 6 (IL-6)** y la **interleucina 8 (IL-8)** son unas de las más importantes citocinas asociadas con la sepsis, y se han comenzado a estudiar con el fin de determinar si son capaces de predecir bacteriemia. Los macrófagos, los monocitos, los linfocitos y las células endoteliales las liberan en respuesta a un estímulo inflamatorio <sup>99</sup>. La IL-6 es una citocina multifuncional reguladora de las funciones de los linfocitos B y T y de la producción de la PCR como reactante de fase aguda <sup>100</sup>. La IL-8 es una citocina inflamatoria con capacidad de activar a los neutrófilos y aumentar su quimiotaxis <sup>101</sup>. En la respuesta a un proceso de origen infeccioso, las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante para predecir la bacteriemia en los pacientes febriles, en neutropénicos, en oncológicos, en los pacientes con sepsis e incluso han demostrado utilidad como marcadores pronósticos <sup>71, 90, 94, 102-104</sup>. No obstante, su corta vida media, inferior a dos horas, limita en extremo su utilidad en el servicio de Urgencias <sup>105</sup>.

La **proteína de alta movilidad del grupo box-1 (HMGB-1)** es un marcador que se eleva en aquellos pacientes con sepsis grave y en los pacientes bacteriémicos <sup>79</sup>, sin existir relación entre sus niveles y la mortalidad en dichos pacientes <sup>71</sup>.

El **receptor scavenger soluble de la hemoglobina (sCD163)** tiene valor pronóstico en pacientes con bacteriemia, asociándose a una mayor mortalidad <sup>71</sup>. Sin embargo, sus niveles en plasma no se asocian con la presencia de bacteriemia en ninguno de los estudios revisados.

La **presepsina (subtipo soluble CD14)** es una glicoproteína expresada en la membrana de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Ha demostrado utilidad en la detección de bacteriemia en los pacientes con sepsis, si bien no resulta más eficaz que otros parámetros estudiados <sup>106</sup>. Sí es un buen marcador pronóstico en los pacientes con procesos infecciosos <sup>107</sup>.

La **proteína ligadora del polisacárido (LPS)** es una proteína de fase aguda con un papel central en el funcionamiento del sistema inmune innato frente a infecciones bacterianas <sup>108-112</sup>. Su utilidad en la detección de



bacteriemia es baja <sup>79</sup>, si bien sus niveles se encuentran elevados en pacientes con infecciones graves <sup>113-116</sup>.

Existen moléculas de adhesión en el plasma como **sICAM-1** y **sE-selectin** que han demostrado cierta asociación con la presencia de sepsis y bacteriemia, pero que son de difícil aplicación en el servicio de Urgencias <sup>117</sup>.

El **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )** es una citocina implicada en la activación del sistema inmune durante procesos inflamatorios. Se ha estudiado su utilidad como predictor de evolución de sepsis a sepsis grave <sup>103</sup>. Por otro lado, también se han realizado estudios con el fin de evaluar su capacidad para predecir bacteriemias con resultados moderados <sup>94, 104, 118</sup>.

El **ratio de anti sedimentación de los leucocitos (LAR)** refleja un descenso en el peso de los polimorfonucleares secundario a la entrada de agua en su interior producida durante la estimulación de éstas células al activarse el sistema inmune. En pacientes críticos, niveles elevados de este parámetro se asociaban con la presencia de bacteriemia <sup>119</sup>.

Se han propuesto otros marcadores biológicos para la detección de bacteriemia que deberán confirmar sus resultados preliminares en futuros estudio. Estos marcadores son los **mediadores inflamatorios de los lípidos** (que incluyen determinados esfingolípidos, la acilcarnitina, determinados ésteres de ácidos grasos y glicerofosfolina) y el **ácido mirístico** <sup>120, 121</sup>.

## NUEVAS TÉCNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA.

La dificultad existente en el momento actual para predecir que pacientes presentan bacteriemia invita a crear métodos que perfeccionen esta capacidad.

Se han propuesto sistemas informáticos de ayuda a la toma de decisiones utilizando un programa casuístico calibrado, tanto en pacientes con sepsis (**sistema TREAT**) <sup>122</sup> como en pacientes sin esta situación, hospitalizados o que fueron atendidos en el servicio de Urgencia <sup>123, 124</sup>. Estos sistemas han demostrado resultados prometedores al ser capaces de identificar con cierta precisión a los pacientes con bajo riesgo de bacteriemia, sin embargo, deberán ser validados en otros entornos y poblaciones. Asimismo, su coste económico es elevado, lo que limita su aplicabilidad global.

Las **técnicas de detección molecular** se encuentran dentro de las nuevas opciones para el diagnóstico de bacteriemia. En la actualidad, disponemos de dos técnicas, homologadas y aprobadas por las agencias reguladoras, que nos ofrecen formas distintas de enfocar el estudio de los microorganismos productores de sepsis y bacteriemia: LightCycler® SeptiFast Test Mgrade (Roche Diagnostic GMBH, Mannheim, Alemania) <sup>125, 126</sup> y GenoType Blood Culture (Hain Lifescience, Nehren, Alemania) <sup>127</sup>. Estas técnicas, y concretamente el SeptiFast, tienen la posibilidad de detectar múltiples microorganismos con mayor fiabilidad y rapidez que los hemocultivos <sup>1, 128-133</sup>.

Sin embargo, la interpretación de los resultados obtenidos es compleja y puede dar lugar a falsos positivos o negativos. Esto se debe a que, por un lado, se está detectando DNA bacteriano en lugar de patógenos vivos lo que implica un riesgo de contaminación por existencia de “DNA de fondo” en la sangre o a la contaminación de las sondas utilizadas en el propio laboratorio, y, por otro lado, a que no hay un “*gold standard*” de referencia que nos permita confirmar resultados en ese momento preciso, puesto que el “*gold standard*” de este tipo de técnicas sería el hemocultivo. Por estos motivos, mejoras metodológicas en las técnicas moleculares son necesarias antes de descartar el hemocultivo como prueba fundamental en el diagnóstico de bacteriemia <sup>134-137</sup>.

Su papel, en el momento actual y teniendo en cuenta su elevado coste, es el de complemento a los hemocultivos, aumentando la capacidad de detección de microorganismos y disminuyendo el tiempo necesario para la identificación <sup>138, 139</sup>, pudiendo tener especial interés en el diagnóstico de bacteriemias en pacientes que se encuentran en tratamiento antibiótico o en pacientes ingresados en unidades de Cuidados Intensivos <sup>130, 140-142</sup>.

Se han estudiado otras técnicas, pendientes de validar. Un sistema de detección y amplificación de RNA y un **beacon molecular** (NASBAMB) <sup>143</sup>, donde el tiempo necesario para la detección fue de un máximo de tres horas; la **espectroscopia por infrarrojos**, basada en el reflejo de la vibración detectada por espectroscopia infrarroja de la composición proteínica bacteriana <sup>137, 144</sup>; y la **espectrometría de masas**, que utiliza centrifugaciones sucesivas seguidas de lisis de las bacterias por ácido trifluoracético o ácido fórmico <sup>145, 146</sup>.

## INDICACIONES DE HEMOCULTIVOS.

El diagnóstico definitivo de bacteriemia se consigue al aislar y cultivar un germen en las muestras de sangre obtenidas del paciente. Las indicaciones para la extracción de hemocultivos son múltiples y no están estrictamente establecidas. Dependen de muchos factores, como la presencia de fiebre, clínica de focalidad infecciosa y otras muchas variables. Sin embargo, la ausencia de éstos tampoco es impedimento para solicitar la prueba. El hecho de que un paciente no tenga fiebre, no invalida la obtención de hemocultivos.

Precisamente, en este contexto, la impresión del médico juega un papel primordial. Si a pesar de no existir parámetros habituales que expresen la posibilidad de bacteriemia (escalofríos, fiebre, etc.) el médico sospecha de la misma, estaría indicado extraer las muestras.

De forma general, y atendiendo a los protocolos microbiológicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), los hemocultivos deben realizarse en las siguientes situaciones:

- Antes de la administración de la terapia antimicrobiana sistémica.
- Siempre que exista sospecha clínica de infección grave como meningitis, osteomielitis, pielonefritis, infecciones intraabdominales, artritis, infecciones graves de la piel y tejidos blandos, neumonía o endocarditis. Los signos que orientan hacia estas situaciones incluyen fiebre o hipotermia (ésta última fundamentalmente en neonatos y ancianos), escalofríos, leucocitosis o leucopenia, shock, compromiso hemodinámico de causa desconocida o combinaciones de algunos de ellos.
- Siempre que exista sospecha clínica de sepsis.
- Siempre que exista sospecha clínica de fiebre de origen desconocido. Numerosas patologías infecciosas, como la existencia de un absceso oculto, la fiebre tifoidea, la brucelosis o la tularemia pueden debutar como fiebre sin foco.
- En niños pequeños o ancianos con disminución súbita de la vitalidad, puesto que, en estas poblaciones, pueden no presentarse los signos y síntomas típicos de la bacteriemia.

Finalmente, y conforme a las indicaciones y recomendaciones anteriormente expuestas y validadas por la SEIMC, el cultivo de la sangre debe complementarse con el de otros fluidos como líquido cefalorraquídeo, orina, muestras del tracto respiratorio inferior o líquido sinovial en pacientes con sospecha de meningitis, pielonefritis, neumonía o artritis séptica, respectivamente.

## MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN DE BACTERIEMIAS.

La capacidad de predicción de bacteriemia por parte del clínico depende de múltiples factores. Entre las variables objetivas que permiten llevar a cabo esta labor se encuentran parámetros de laboratorio como la PCT, la PCR, los leucocitos, los reactantes de fase aguda, y parámetros propios de cada paciente como la edad, los antecedentes personales y el diagnóstico de presunción. Cada una de estas variables presenta una capacidad de predicción de bacteriemia moderada por lo que poderlas utilizar de forma conjunta aumenta la probabilidad de determinar su existencia. Así, los MPC facilitan tomar una decisión en cuanto a la indicación de una prueba diagnóstica o la actitud ante una determinada patología.

Se han desarrollado modelos para la detección de bacteriemia en diferentes grupos de pacientes y entornos. Bates DW et al.<sup>22</sup> realizaron un estudio con el fin de determinar que variables se asociaban a la presencia de bacteriemia en pacientes hospitalizados y construyeron un MPC con las mismas. Demostraron que una temperatura corporal mayor a 38,7° C°, la presencia de escalofríos, la existencia de una patología grave, el consumo de drogas vía parenteral y la existencia de un abdomen agudo en la exploración física, se asociaban a la presencia de bacteriemia.

Posteriormente, Leibovici L. et al.<sup>29</sup> presentaron otro MPC, de nuevo en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna, y que permitía dividir a los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad de bacteriemia. Las variables que estadísticamente se asociaban a bacteriemia en este tipo de pacientes fueron: niveles disminuidos de albúmina sérica, la presencia de

comorbilidades asociadas, los escalofríos, el fracaso renal y el diagnóstico de sospecha de infección urinaria al ingreso.

Se han creado MPC para pacientes ancianos. Fontanarosa PB. et al.<sup>36</sup> estudiaron las variables que se asocian a bacteriemia en pacientes mayores de sesenta y cinco años que acudieron a un servicio de Urgencia y fueron hospitalizados. La disminución del nivel de conciencia, los vómitos y los leucocitos fueron predictores independientes para la presencia de bacteriemia. Sin embargo, no se pudo establecer un MPC fiable con estas variables que permitiese la detección de bacteriemias en este grupo de pacientes.

El grupo de Lizarralde et al.<sup>2</sup> diseñó un MPC para la detección de bacteriemias adquiridas en la comunidad en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna. Incluyeron, durante un año, a enfermos en quienes se había obtenido hemocultivos en las primeras cuarenta y ocho horas del ingreso. Elaboraron un modelo de predicción derivado de una muestra aleatoria de aproximadamente dos tercios y la validaron en el tercio restante. Asignaron una puntuación a cada variable y formaron cuatro grupos de riesgo calculando en cada uno de ellos la prevalencia de bacteriemia. El modelo construido demostró su utilidad para estimar la probabilidad de bacteriemia en pacientes ingresados en dichos servicios.

Se han creado MPC específicos en función del diagnóstico de sospecha. Las neumonías son uno de los motivos más frecuentes de ingreso hospitalario y de extracción de hemocultivos. Con el fin de determinar a qué pacientes con esta patología era necesario extraer un hemocultivo, Jungyoun Lee et al.<sup>147</sup> crearon un MPC con siete variables que permitía estratificar a estos pacientes en tres grupos de riesgo para bacteriemia. Concluyeron que no era necesario extraer hemocultivos a los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo. En las infecciones de piel y partes blandas también se han estudiado, permitiendo identificar a los pacientes con alto riesgo y así estrechar su vigilancia y realizar un tratamiento más agresivo<sup>148</sup>. Lo mismo ocurre en las pielonefritis agudas, donde el MPC permitía detectar a los pacientes bacteriémicos y así decidir su ingreso para antibioterapia intravenosa<sup>149</sup>.

En los pacientes sépticos es fundamental determinar la presencia de bacteriemia. En este sentido, Bates DW. et al.<sup>30</sup> desarrollaron un MPC con el fin de predecir la presencia de la misma en este tipo de pacientes. De esta

forma, el modelo dividía a los pacientes en dos grupos en función de la probabilidad de bacteriemia. El grupo de menor riesgo presentaba una probabilidad de bacteriemia del 14,5%, mientras que el grupo de alto riesgo presentaba una probabilidad de bacteriemia del 60,6%. Sin embargo, al estratificar los modelos en función de la etiología de la bacteriemia, se objetivó que la capacidad de predicción del modelo para gram positivos era baja, por lo que su utilidad clínica debía ser demostrada en futuros estudios.

Asimismo, Peduzzi et al.<sup>31</sup> estudiaron las variables asociadas con bacteriemia en los pacientes con sepsis. La temperatura corporal elevada, la tensión arterial sistólica baja y la trombopenia fueron las variables que se asociaron con la presencia de bacteriemia. Una vez determinadas estas variables, los pacientes fueron divididos en grupos en función de la probabilidad de bacteriemia según el modelo de predicción creado. El máximo valor predictivo positivo en los grupos fue del 83%, con una especificidad cercana al 100% pero una sensibilidad de sólo el 5%, por lo que no consiguieron validar dicho modelo.

Los resultados de un estudio reciente sobre la capacidad de predicción de un programa informático (TREAT system) se han mostrado prometedores<sup>122</sup>. Este sistema informático utiliza un programa de probabilidad casuística calibrado según las características microbiológicas y demográficas de la población diana, con el fin de predecir la presencia de bacteriemias en pacientes con sepsis. Este sistema demostró ser capaz de estratificar a este tipo de pacientes en función de su riesgo de bacteriemia, permitiendo definir un grupo de bajo riesgo en quienes la extracción de hemocultivos no sería necesaria.

Se han descrito MPC para la predicción de bacteriemias en la edad pediátrica. Así, Ammann RA et al.<sup>23</sup> crearon un algoritmo de predicción de bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia inducida por el tratamiento quimioterápico. Construyeron varios algoritmos de decisión clínica que presentaron una sensibilidad de 95% o más para la detección de bacteriemias, con una especificidad entre el 37% y el 43% y con valores predictivos negativos entre el 96% y el 99% respectivamente.

Mellors JW et al.<sup>28</sup> crearon un modelo de predicción de infección bacteriana en el servicio de Urgencia para pacientes que acudían con fiebre sin

un claro foco. Demostraron que la edad por encima de los cincuenta años, ser diabético, presentar más de 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> o una banda de neutrófilos superior a 1.500/mm<sup>3</sup> y tener una velocidad de sedimentación globular superior a 30 mm/h, se asociaban a la presencia de infección bacteriana en este tipo de pacientes.

Shapiro NI. et al <sup>150</sup> publicaron un artículo con el fin de crear y posteriormente validar un MPC que permitiera predecir la presencia de bacteriemia en los pacientes que acuden a un servicio de Urgencia hospitalario. Recogieron variables epidemiológicas, clínicas y variables de laboratorio y estudiaron cuales se asociaron a bacteriemia, definiéndose tres tipos de criterios en función de su capacidad de predicción. Los criterios mayores fueron una temperatura corporal por encima de 39,5<sup>o</sup> C<sup>o</sup>, la presencia de un catéter intravenoso y la sospecha clínica de endocarditis. Los criterios menores fueron una temperatura corporal entre 38,3<sup>o</sup> y 39,4<sup>o</sup> C<sup>o</sup>, ser mayor de sesenta y cinco años, la presencia de escalofríos y/o vómitos, una tensión arterial menor de 90 mmHg, una neutrofilia superior al 80% del total del recuento leucocitario, una leucocitosis superior a 18.000 leucocitos/ml, presentar más de un 5% de formas inmaduras en el frotis de sangre periférica, un recuento plaquetario inferior a 150.000 plaquetas/ml y una creatinina superior a 2,0 mg/dl. El modelo recomendaba la extracción del hemocultivo ante la presencia de un criterio mayor o dos menores.

En España se han estudiado también las variables asociadas con bacteriemia en el servicio de Urgencias. Tudela P et al. <sup>151</sup> crearon un MPC utilizando la PCT y el índice de Charlson que permitía agrupar a los pacientes en cuatro niveles de probabilidad de bacteriemia. De esta forma delimitaron un grupo de bajo riesgo donde no sería necesario extraer el hemocultivo.

En Taiwán se han publicado recientemente dos artículos en donde se proponen sendos MPC para la detección de bacteriemias en la urgencia. En el primero, Lee CC et al. <sup>152</sup> obtuvieron seis variables que se asociaron de forma significativa e independiente con la presencia de bacteriemia en este entorno: la edad superior a sesenta y cinco años, la presencia de escalofríos o tiritona, una temperatura corporal superior a 39,9<sup>o</sup> C<sup>o</sup>, una urea superior a 20 mg/dl, un ratio urea/creatinina superior a 16 y la presencia de trombopenia (definida como la existencia de menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Crearon un modelo

con estas variables que permitía dividir a la población en tres grupos en función de la probabilidad de presentar bacteriemia.

Su et al.<sup>153</sup> realizaron un estudio similar. Las variables que demostraron ser predictoras de bacteriemia en este caso y con las que crearon su modelo de predicción de bacteriemia fueron: una temperatura corporal igual o superior a 38,3° C°, una frecuencia cardiaca igual o superior a 120 l.p.m., una cifra de linfocitos inferior a 500/μL, una AST superior a 40 UI/L, una PCR superior a 10 mg/dl, una PCT superior a 0,5 ng/dl y el diagnóstico de infección de vías aéreas respiratorias.

El grupo de Takeshima et al.<sup>154</sup> han creado un MPC en Japón para los pacientes que eran valorados en urgencias. Identificaron once variables que se asociaban con la presencia de bacteriemia y adjudicaron una puntuación a cada una de ellas. Con el sumatorio de las puntuaciones, que podría variar entre cero y doce, dividieron a los pacientes en cinco grupos con probabilidad creciente de bacteriemia. Determinaron que una puntuación total igual o superior a dos era suficiente para la extracción del hemocultivo.

Las variables que se asociaron a la presencia de bacteriemia fueron: edad superior a sesenta y cinco años, presencia de escalofríos, vómitos o alteración del nivel de conciencia, una temperatura superior a 38°C, una cifra de tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, la sospecha de foco abdominal como causa de la bacteriemia, una leucocitosis superior a 15.000/μL, una cifra de plaquetas inferior a 150.000/μL, un BUN por encima de 20 mg/dL y una PCR superior a 10 mg/dL.

## TÉCNICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE.

La obtención de la muestra de sangre en el servicio de Urgencia supone un reto. La precariedad de medios y la escasez de personal impiden, en muchas ocasiones, la correcta obtención de dichas muestras. De forma ideal se debería extraer la sangre lo antes posible después del comienzo de la fiebre y los escalofríos, o siempre que se sospeche una infección grave. No obstante, en el caso de las bacteriemias continuas (típicas de la endocarditis u otras infecciones intravasculares y de las primeras semanas de la fiebre tifoidea o de



la brucelosis), el momento de la extracción de la muestra de sangre es indiferente.

En caso de tratarse de una bacteriemia intermitente, presente en diferentes infecciones, o de una bacteriemia transitoria, que suele producirse después de manipulaciones urológicas, dentales, gastrointestinales o en cirugías menores, la muestra de sangre debe extraerse lo más cerca posible del pico febril.

El hemocultivo se obtiene de una vena, puesto que la utilización de sangre arterial no ha demostrado ventajas sobre la venosa y, siempre que sea posible, antes de la administración de antibióticos. Se considera una extracción para hemocultivo a la sangre extraída de una única venopunción, independientemente de los frascos en los que sea inoculada. Habitualmente se utilizan dos frascos de cultivo (aerobio y anaerobio). La extracción no debe realizarse a través de catéteres intravenosos o intraarteriales salvo en los casos de sospecha de bacteriemia asociada a catéter, en los cuales, se procederá a la obtención de una muestra en paralelo de una vena periférica con el fin de comparar ambos resultados y otorgar fiabilidad al crecimiento del hemocultivo extraído del catéter. Cada muestra de sangre se obtendrá de lugares de venopunción diferentes a fin de alcanzar una alta rentabilidad, detectándose hasta el 95% de las bacteriemias.

El tiempo que debe transcurrir entre la extracción de las muestras varía en función del paciente y de la bacteriemia que sospechemos. Sin lugar a dudas, aquellos pacientes graves que requieren de un tratamiento antibiótico inmediato y aquellos en los que sospechemos bacteriemias continuas, serán los candidatos ideales para extraer las muestras de diferentes zonas de venopunción con escasos minutos de margen. Ante la sospecha de bacteriemia intermitente, y si la situación del paciente lo permite, lo óptimo sería extraer los hemocultivos a intervalos de tiempo de una a varias horas antes de iniciar el tratamiento antibiótico (si lo requiere). La extracción debe realizarse lo antes posible después de la aparición de los síntomas (fiebre, escalofríos, etc.) teniendo en cuenta que las bacterias son eliminadas rápidamente de la sangre por las células del sistema retículo endotelial. Por esta misma razón no se recomiendan extracciones separadas por periodos de tiempo concretos, al contrario, se ha demostrado que se obtienen similares resultados cuando se

extraen los hemocultivos simultáneamente que cuando se extraen separados por periodos de tiempo arbitrarios durante veinticuatro horas.

La práctica común en los servicios de urgencias, es aprovechar la canalización de la vía periférica para la extracción de hemocultivos, además de la analítica correspondiente. Este método demostró un mayor número de falsos positivos en las muestras obtenidas en el momento de la canalización del catéter frente a las muestras obtenidas mediante la venopunción aséptica específica <sup>155</sup>.

Una correcta asepsia de la piel es fundamental, puesto que uno de los principales problemas que nos encontramos a la hora de interpretar los resultados del cultivo es la posible contaminación con las bacterias cutáneas durante la extracción. Con una técnica aséptica correcta, el número de hemocultivos contaminados no debe exceder del 3%. La utilización de solución de yodo, o bien clorhexidina con alcohol, ha demostrado una menor incidencia de hemocultivos contaminados que la povidona yodada <sup>156, 157</sup>.

El número de extracciones considerado óptimo para la documentación de un episodio de bacteriemia depende de la situación clínica del paciente, la urgencia en iniciar el tratamiento antibiótico y la sospecha diagnóstica del médico responsable. Se recomienda extraer dos hemocultivos, con el fin de aumentar la probabilidad de detectar la bacteriemia, si bien estudios están demostrando que la extracción de una única muestra puede ser coste eficiente <sup>158</sup>. A este respecto hay que tener en cuenta que existen múltiples gérmenes que se pueden considerar como contaminantes si aparecen en una única muestra, mientras que su presencia en dos o más muestras confirma la bacteriemia y la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico o más pruebas diagnósticas. Lo habitual es obtener dos muestras de sangre para cultivar. Con ello, en la mayoría de las infecciones habituales que producen bacteriemia, obtendremos un diagnóstico etiológico. La extracción de tres muestras estaría justificada en aquellos casos de bacteriemia continua (como puede ser el caso de una endocarditis), donde sospechamos una alta rentabilidad del hemocultivo. Cuatro muestras no suelen estar indicadas, si bien existen ciertas excepciones como pueden ser aquellos pacientes en los que sospechamos como agente etiológico un contaminante habitual (Ej. SCN en pacientes con endocarditis protésicas o dispositivos intravasculares) o bien cuando la terapia

antibiótica ya ha comenzado. Sin embargo, debemos tener cuidado con el número de muestras ya que está claramente probado el aumento de falsos positivos a medida que aumenta el número de muestras obtenidas.

El volumen recomendado por cada venopunción en adultos es de un mínimo de 10 ml, ya que con volúmenes menores se ha demostrado una disminución del índice de positividad. Se considera que el índice de positividad aumenta entre el 3 y el 5% por cada mililitro adicional de sangre cultivada. Sin embargo, la recomendación de elevar el volumen de sangre por extracción no se aplica, en cierta medida, por la anemia que se puede provocar al paciente y para mantener la proporción de volumen sangre/medio de cultivo. La recomendación es extraer aproximadamente 20 ml por muestra. En neonatos y niños, el volumen de sangre para detectar la bacteriemia debe ser proporcional al peso y a la edad. Para menores de un mes, unos 0,5 ml; para niños de entre un mes y treinta y seis meses, de 1 a 4 ml; y para mayores de treinta y seis meses más de 4 ml <sup>159, 160</sup>.

Una vez transportado el frasco al laboratorio de Microbiología, se introduce en un detector automático de forma que cuando se detecte un crecimiento positivo se aspirarán de 3 a 5 ml de sangre del frasco y se introducirán en un tubo estéril, depositando una gota en un portaobjetos para realizar una tinción con la técnica de Gram (tabla 5). Si no se observan microorganismos puede ser útil realizar una segunda tinción con naranja de acridina que es capaz de detectar un número mayor de bacterias. Esta técnica ha demostrado su utilidad en bacteriemias por *Brucella* y *Campylobacter*.

Independientemente del resultado en la tinción de Gram, con la muestra obtenida se procederá a realizar subcultivos en diferentes medios (agar sangre, agar chocolate y agar sangre enriquecido) que se incubarán en diferentes atmósferas (aerobia, con 5% de CO<sub>2</sub> y anaerobia, respectivamente) y en diferentes períodos de tiempo (veinticuatro horas el agar sangre y el agar chocolate, y entre dos y tres días el agar sangre enriquecido en anaerobiosis). Asimismo, en función del resultado del Gram se procederá a subcultivar la muestra en medios de cultivo específicos para el organismo que se sospecha.

La interpretación de los resultados es, en muchos casos, compleja. La contaminación de la muestra puede ocurrir a pesar de una correcta y meticulosa obtención de la sangre, lo que nos puede conducir a la aparición de

falsos positivos. Si bien es verdad que el número de botellas en las que crece un mismo germen es clínicamente significativo para la validez del cultivo, este dato no es por sí mismo definitivo en el caso de los contaminantes habituales 161, 162.

Los contaminantes más frecuentes son *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.* y otros que forman parte de la flora saprofítica de la piel, si bien su presencia de forma repetida en los hemocultivos pudiera reflejar verdadera patología en casos seleccionados, por lo que será fundamental la información clínica.

El crecimiento de gérmenes pasadas las primeras setenta y dos horas también nos debe obligar a sopesarlos como contaminantes, salvo que se trate de bacterias de lento crecimiento.

Finalmente, cualquier crecimiento debe de estar apoyado por la sospecha diagnóstica, la clínica y la situación del paciente. Un crecimiento de un patógeno en un hemocultivo debe como mínimo obligar al médico a depurar el diagnóstico al máximo antes de concluir que se trata de una contaminación o un error del laboratorio.

**Tabla 5: Identificación preliminar de microorganismos de hemocultivos basada en la tinción Gram**

Tinción de Gram		Identificación preliminar
<b>Cocos</b>	Gram positivo en racimos	TSI, DNAsa o coagulasa, novobiocina Antibiograma en agar Mueller Hinton
	Gram positivo en diplos o cadenas	Optoquina, bacitracina, bilis-esculina Antibiograma en agar sangre
	Gram negativo	Antibiograma en agar chocolate incubado en CO <sub>2</sub> ( <i>Neisseria</i> )
<b>Bacilos</b>	Gram positivo y corineformes	Esculina Antibiograma en agar sangre
	Gram negativo	Pruebas bioquímicas de identificación Antibiograma en agar Mueller Hinton
<b>Cocobacilos</b>	Gram negativo	Antibiograma en agar chocolate incubado en CO <sub>2</sub> ( <i>Haemophilus</i> )
<b>Levaduras</b>		Agar Saboureaud+cloranfenicol+/- cicloheximida
<b>Flora mixta</b>	Gram positivo y Gram negativo	Agar sangre+ácido nalidíxico Agar MacConkey

## JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El hemocultivo es la prueba clave para la identificación del microorganismo responsable de la bacteriemia. Asimismo, permite la obtención de un antibiograma para poder realizar un tratamiento antibiótico dirigido. Sin embargo, entre sus principales desventajas están (i) el tiempo que debe transcurrir entre la toma de la muestra y la obtención del resultado y (ii) el personal necesario y tiempo efectivo para tomar la muestra en óptimas condiciones <sup>2</sup>.

En el servicio de Urgencia hospitalario se toman hemocultivos ante la sospecha de bacteriemia a criterio del clínico responsable del paciente. Sin embargo, no existe un protocolo establecido, lo que conduce a numerosas preguntas entre el personal médico y el de enfermería como, por ejemplo, si extraer hemocultivos a pacientes con menos de 38° C° o si ya han empezado con un tratamiento antibiótico.

La incidencia aproximada de bacteriemias en el servicio de Urgencia es del 10 episodios por cada 1.000 pacientes que acuden a dicho servicio <sup>163</sup>. Existe, por lo tanto, un elevado número de hemocultivos extraídos por año, con el consiguiente aumento del coste, tiempo y trabajo que ello representa. A modo de ejemplo, en el servicio de Urgencia del Hospital Universitario de Guadalajara se extrajeron, desde marzo de 2003 a febrero de 2005, 1.913 hemocultivos (una media de 2,77 hemocultivos al día), con una rentabilidad escasa especialmente en los niños (0,63% de bacteriemias) y, en nuestra opinión, con un porcentaje de hemocultivos estériles excesivamente alto (71,8%).

A la vista de estos datos, podemos inferir que se extraen hemocultivos a pacientes a los cuales no se debería por su baja probabilidad de presentar bacteriemia. Por ello creemos que es necesario encontrar una herramienta que nos permita detectar el mayor número de las mismas en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia, puesto que se trata de una situación clínica grave que no debe quedar sin diagnóstico, pero que a su vez sea capaz de limitar la extracción de hemocultivos en los casos en que no sean necesarios. En definitiva, se necesita un método eficaz que nos permita detectar todas las

bacteriemias presentes en el servicio de Urgencia y al mismo tiempo disminuir el número de hemocultivos allí extraídos.

Se han estudiado variables analíticas que pudieran predecir la bacteriemia de forma aislada y específica, pero ninguna ha demostrado por el momento su utilidad en el servicio de Urgencia. Esto se debe, fundamentalmente, al tiempo que se precisa para obtener su resultado y a que no tienen especificidad suficiente para la identificación del microorganismo responsable. De esta forma, no es posible iniciar un tratamiento dirigido y beneficiarse así de las ventajas en cuanto a coste y efectos secundarios para el paciente y disminución de resistencias bacterianas que ello conlleva.

La elaboración de un modelo de predicción clínica basado en variables clínicas y analíticas sencillas de obtener (antecedentes personales, la historia clínica, la exploración física y una analítica de urgencia) y que permita diferenciar aquellos pacientes con muy bajo riesgo de bacteriemia en donde la rentabilidad del hemocultivo es escasa <sup>2, 164</sup>, puede ser una herramienta eficaz en el servicio de Urgencia hospitalario.

Este tipo de modelos clínicos de predicción ya han sido estudiados y establecidos en otros ámbitos de la medicina y para patologías concretas con excelentes resultados. Así, la escala de Wells <sup>165</sup> o la escala de Ginebra <sup>166</sup> permiten determinar la probabilidad de que un paciente presente una enfermedad tromboembólica. También se utilizan escalas de medida en el pronóstico de los pacientes con patologías concretas, como por ejemplo la escala de Fine en el pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad <sup>167</sup>.

Por lo tanto, y debido a la enorme variabilidad que existe entre los médicos a la hora de solicitar la extracción de hemocultivos en los servicios de urgencias y el alto número de los mismos, un modelo de predicción sencillo, con variables objetivas, permitiría acotar y definir de forma más precisa aquellos pacientes que sí se beneficiarían de dicha extracción y reducir así el número total de extracciones.

En resumen, se trata de facilitar al clínico un método breve que tenga un alto valor predictivo negativo de bacteriemia a fin de reducir el número de hemocultivos que se obtienen en la actualidad, reduciendo costes y optimizando la eficacia del trabajo del servicio, y que permita detectar la práctica totalidad de las bacteriemias en el servicio de Urgencia hospitalario.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

1. El clínico es capaz de predecir la presencia de bacteriemia antes de indicar la extracción del hemocultivo.
2. La utilización de un modelo de predicción clínica para bacteriemias en el servicio de Urgencia hospitalario permite definir en qué pacientes con sospecha de bacteriemia es rentable la extracción del hemocultivo. Este modelo, utilizando variables clínicas y variables biológicas, será más eficaz que la propia capacidad del clínico en la predicción de bacteriemias en dicho servicio.
3. El modelo de predicción clínica creado, y posteriormente validado en otro centro, mantendrá su capacidad para predecir la posibilidad de bacteriemia y la rentabilidad en la extracción del hemocultivo.





## **OBJETIVOS.**

1. Conocer la capacidad de predicción de bacteriemia del clínico antes de la extracción del hemocultivo (probabilidad pre-prueba).
2. Crear un modelo de predicción clínica que nos permita calcular la probabilidad de bacteriemia y la rentabilidad de la extracción del hemocultivo, en los pacientes con sospecha de bacteriemia que acuden al servicio de Urgencia hospitalario.
3. Comparar la capacidad de diagnóstico de bacteriemia del modelo de predicción clínica creado frente a la capacidad de diagnóstico de bacteriemia del médico responsable de decidir la extracción del hemocultivo.
4. Validar el modelo de predicción clínica en otro centro hospitalario similar perteneciente a nuestro Sistema Nacional de Salud.



## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DEL ESTUDIO.

#### HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA.

El hospital de Guadalajara es un hospital universitario integrado en la red sanitaria pública de la comunidad autónoma de Castilla la Mancha, con cuatrocientas catorce camas de hospitalización. Cubre el área sanitaria de la provincia de Guadalajara, que consta doscientos ochenta y ocho municipios, con una superficie total de 12.212,09 kilómetros cuadrados.

El servicio de Urgencia de dicho hospital es la puerta de entrada de la mayor parte de los ingresos del hospital. Durante el periodo que duró la inclusión de pacientes en el estudio constaba de seis boxes para la atención a adultos, un box pediátrico con tres camas, una sala de triaje, dos salas de reanimación (una de ellas pediátrica), una sala de tratamiento (con diez-doce sillones), una sala de traumatología y otra sala de cirugía.

Asimismo, en el hospital existe una zona de hospitalización correspondiente a la urgencia denominada “hospital de día”, en donde ingresan durante unas horas aquellos pacientes que precisan de un tratamiento u observación determinados y que no requieren hospitalización convencional. El plazo máximo de estancia en esta unidad es de veinticuatro horas, a partir de las cuales, el paciente debe ser dado de alta si su situación clínica lo permite o ingresar en camas de hospitalización convencional.

El personal que trabajaba en el servicio de Urgencia durante el periodo del estudio se dividía en:

- Personal Facultativo: la plantilla constaba de dieciocho facultativos especialistas de área de urgencias, con turno de mañanas y aproximadamente cinco guardias mensuales que comenzaban a las 15:00 horas y finalizaban a las 08:00 horas de la mañana siguiente. En cada guardia figuraban dos facultativos. Además, el hospital de día estaba supervisado por un facultativo, quedando a cargo de los médicos de urgencias a partir de las 15:00 horas.
- Residentes: tres residentes de primer año de cualquier especialidad médica realizaban un turno de mañanas en la urgencia hasta las 15:00

horas, para posteriormente comenzar la guardia en donde había un residente de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria o un residente de tercer, cuarto o quinto año de Medicina Interna o bien un residente de tercer o cuarto año de Geriátrica a cargo de cuatro residentes de primer año.

- Personal de Enfermería: los turnos de mañana y tarde constaban de siete a nueve enfermeras o enfermeros y de cuatro a cinco auxiliares de enfermería distribuidos en los boxes, además de una enfermera o enfermero y un auxiliar por cada sala del área quirúrgica. En el turno de noche se reducía el número a cuatro enfermeras o enfermeros y tres auxiliares de enfermería en los boxes de médicas, y una enfermera o un enfermero y un auxiliar de enfermería para las dos salas de cirugía.

El Hospital Universitario de Guadalajara cuenta con diferentes servicios que prestan apoyo al servicio de Urgencia. Dentro del área médica se encuentran los servicios de Medicina Interna, Aparato Digestivo, Hematología, Alergología, Geriátrica y Oncología además de las secciones de Cardiología, Neumología, Nefrología, Endocrinología y Neurología todas ellas dependientes del servicio de Medicina Interna.

Dentro del área quirúrgica se encuentran los servicios de Cirugía General y Aparato Digestivo, Traumatología, Urología y Dermatología. No existían en el momento del estudio los servicios de Cirugía Vasculat, Cirugía Plástica y Cirugía Maxilofacial, sí operativos a día de hoy.

#### POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE GUADALAJARA.

La provincia de Guadalajara, a la que da cobertura el hospital, tenía 174.999 habitantes según datos censales del Instituto Nacional de Estadística del año 2001. La población censal en el año 2012 es de 259.537 habitantes. El 32,3% de dicha población se encuentra concentrado en la ciudad de Guadalajara, capital de la provincia, mientras que el resto de la misma se distribuye en los restantes municipios. El 75% de estos presentan poblaciones inferiores a los doscientos habitantes.

Las características de la población son heterogéneas. Mientras que en la zona urbana existe una población adulta y cuyo medio de vida son los pequeños negocios y turismo, en la zona rural se condensa una población geriátrica que se dedica o se ha dedicado a la agricultura y ganadería. Hasta un 15,7% de la población es inmigrante.

#### HOSPITAL GENERAL DE TALAVERA DE LA REINA.

El hospital “Nuestra Señora del Prado” es un hospital general integrado en la red sanitaria pública de la comunidad autónoma de Castilla la Mancha. Dispone de trescientas treinta camas de hospitalización. Cubre el área sanitaria de Talavera de la Reina, municipio perteneciente a la provincia de Toledo, con una superficie total de 185,83 kilómetros cuadrados.

Los ingresos hospitalarios se realizan fundamentalmente a través del servicio de Urgencia del hospital. Los facultativos de dicho servicio eran los responsables de la primera atención al paciente, la solicitud de pruebas complementarias y diagnóstico inicial. En caso de que el paciente reuniera criterios de ingreso o precisase de consulta por parte del especialista, se solicitaba interconsulta al servicio correspondiente en horario de 08:00 a 15:00 horas, o bien al internista de guardia de planta a partir de las 15:00 horas. En el caso de los pacientes menores de diez años, el servicio consultor era el servicio de Pediatría.

Durante el periodo de estudio, el servicio de Urgencia constaba de un box de reanimación con dos puestos disponibles y preparados para reanimación pediátrica, un box de atención pediátrica, una sala de triaje, dos boxes para atención al paciente del área médica, cuatro boxes de consultas rápidas, cuatro boxes de diagnóstico dotados con dos camas cada uno, una sala de tratamiento dotada con diez-doce sillones, quince camas de observación, una sala de traumatología y una sala de cirugía.

Por otro lado, se dispone de una unidad de corta estancia dependiente del propio servicio de Urgencia en donde ingresan durante unas horas aquellos pacientes que precisan de un tratamiento u observación determinados y que no requieren hospitalización convencional. El plazo máximo de estancia en esta

unidad es de veinticuatro horas, a partir de las cuales, el paciente debe ser dado de alta si su situación clínica lo permite o ingresar en camas de hospitalización convencional.

El personal del servicio de Urgencia durante el periodo del estudio se dividía en:

- Personal Facultativo: la plantilla constaba de veintiséis facultativos especialistas de área de urgencias, distribuidos en dos turnos (mañana y tarde) y aproximadamente cinco guardias mensuales que comenzaban a las 15:00 horas y finalizaban a las 08:00 horas de la mañana siguiente. En cada guardia figuraban tres facultativos. Además, el hospital de día estaba supervisado por un facultativo, quedando a cargo de los médicos de urgencias a partir de las 20:00 horas.
- Residentes: tres residentes de primer año de las especialidades de Medicina Interna, Medicina Familiar y Comunitaria, Medicina Intensiva y Neumología realizaban guardias en el servicio a partir de las 15:00 horas.
- Personal de Enfermería: los turnos de mañana y tarde constaban de cinco a siete enfermeras o enfermeros y de tres a cinco auxiliares de enfermería distribuidos en los boxes de médicas, cirugía y traumatología. En el turno de noche se reducía el número a cuatro enfermeras o enfermeros y tres auxiliares de enfermería en los boxes de médicas. Una enfermera o enfermero era el responsable de la unidad de corta estancia en cada uno de los tres turnos del día.

El Hospital General de Talavera de la Reina cuenta con diferentes servicios que prestan apoyo al servicio de Urgencia. Dentro del área médica se encuentran los servicios de Medicina Interna, Cardiología, Neumología y Hematología, además de las secciones de Aparato Digestivo, Oncología, Nefrología, Endocrinología, Neurología, Reumatología, Alergología y Dermatología todas ellas dependientes del servicio de Medicina Interna.

Dentro del área quirúrgica se encuentran los servicios de Cirugía General y Aparato Digestivo, Traumatología y Urología. Asimismo, existía una sección de Cirugía Vascul ar dependiente de servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

## POBLACIÓN DEL MUNICIPIO DE TALAVERA DE LA REINA.

El municipio de Talavera de la Reina, al que da cobertura el hospital, pertenece a la provincia de Toledo. Tiene una población de 87.676 habitantes según datos censales del Instituto Nacional de Estadística en enero del año 2013. El 94% de dicha población se encuentra concentrado en la propia ciudad de Talavera de la Reina, mientras que el resto de la misma se distribuye en otras localidades y núcleos urbanos como el Casar de Talavera, Gamonal, Talavera la Nueva, el barrio de Santa María o la colonia Nuestra Señora del Prado. La agricultura, la industria local y el turismo son las piedras angulares de la economía de Talavera de la Reina.

La población es relativamente homogénea. Un 90,1% de la misma es de nacionalidad española. Se trata de una población adulta con una edad media elevada en gran parte debido a la existencia de numerosas residencias geriátricas en donde se institucionalizan ancianos procedentes, en muchos casos, de comunidades limítrofes como Madrid o Castilla León.

### METODOLOGÍA.

Se trata de un estudio transversal analítico en dos etapas, con recogida prospectiva de variables epidemiológicas, clínicas y biológicas.

En la primera etapa hemos creado un MPC basado en la regresión logística. Para ello, se han incluido en el estudio a los enfermos mayores de trece años que acudieron al servicio de Urgencia del Hospital Universitario de Guadalajara desde el 1 abril del 2005 hasta el 31 de marzo del 2007 y a quienes se extrajeron hemocultivos en dicho servicio. La decisión de la obtención de los hemocultivos fue responsabilidad del médico encargado de la atención en urgencias. Se evaluó a los pacientes exclusivamente durante su estancia en el servicio de Urgencia, donde se recogieron las variables con carácter prospectivo.

En una segunda etapa se ha procedido a validar el MPC creado en un medio y una población diferente. Para ello, se incluyeron a todos los pacientes mayores de trece años que acudieron al servicio de Urgencia del Hospital

Nuestra Señora del Prado entre el 1 de junio de 2012 y 1 de febrero de 2013 y a quienes se extrajeron hemocultivos. El facultativo de urgencias responsable del paciente era el encargado de decidir la extracción del hemocultivo. Se recogieron de forma prospectiva las variables que habían demostrado su asociación de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la presencia de bacteriemia a lo largo de la primera etapa.

#### PRIMERA ETAPA: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA.

La primera etapa se ha financiado con una beca FISCAM AN/2005/33. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de investigación clínica y por el comité ético del Hospital Universitario de Guadalajara.

Se ha cumplimentado un protocolo en el que se recogían *(i)* datos demográficos (edad y sexo), *(ii)* la existencia de comorbilidades (infección por VIH, neutropenia, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad neurológica, enfermedad onco-hematológica, presencia de marcapasos, sonda vesical), *(iii)* variables de la historia clínica (escalofríos, postración, tiempo con fiebre y administración de antibiótico previa a la extracción del hemocultivo), *(iv)* la exploración física (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial) así como *(v)* variables biológicas (leucocitos, neutrófilos, plaquetas, fibrinógeno, PCR). En el protocolo se recogieron otras variables, algunas de ellas no incluidas en el análisis estadístico, pero útiles en la evolución del paciente.

Los médicos encargados de la atención al paciente en el servicio de Urgencia realizaron un diagnóstico clínico y establecieron una probabilidad pre-prueba (baja, media o alta) de bacteriemia.

En todos los casos se obtuvieron dos pares de hemocultivos seriados, extrayendo mediante técnica estéril no más de 20 ml de sangre venosa, que se inocularon en medios de cultivo aerobio y anaerobio. Los viales de hemocultivos se procesaron mediante el sistema Bactec 9240 (Becton-Dickinson), sistema totalmente automático y no invasor, de agitación continua, que se compone de una incubadora, un detector y un ordenador. El CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo bacteriano reacciona con un material



fluorescente situado en el fondo del frasco del hemocultivo, lo que modula la cantidad de luz que es absorbida por un fotosensor. Los fotosensores miden el nivel de fluorescencia, que se corresponde con la cantidad de CO<sub>2</sub> producida por el microorganismo. Esta medida es interpretada por el sistema de acuerdo con unos parámetros programados, realizando una lectura de todos los frascos cada 10 minutos. Un sistema luminoso de alarma indica los frascos positivos detectados en cada lectura.

Los microorganismos aislados se identificaron mediante las técnicas microbiológicas convencionales descritas previamente en el apartado de introducción (técnicas para la obtención de las muestras de sangre).

Se definió bacteriemia como el aislamiento de microorganismos de patogenicidad reconocida en uno o más hemocultivos de un paciente en un contexto clínico compatible. Se ha considerado como ausencia de bacteriemia aquellos hemocultivos estériles, en donde no existió aislamiento microbiológico, y a los hemocultivos en los que se aisló bacterias consideradas contaminantes. Definimos como hemocultivos contaminados a aquellos que reunían al menos una de las siguientes características:

1. El servicio de Microbiología informaba el aislamiento como contaminante.
2. El aislamiento en una de las botellas del hemocultivo de un *Staphylococcus coagulasa negativo*, siendo estéril la otra botella del par correspondiente.
3. El aislamiento de flora polimicrobiana procedente de la piel.
4. El aislamiento de flora no patógena, como por ejemplo, algunas especies de *Corynebacterium sp.*
5. El aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo (epidermidis, warneri, hominis o haemolyticus)* en las dos botellas del hemocultivo en pacientes que no fuesen portadores de prótesis cardiaca valvular metálica, prótesis articulares o marcapasos <sup>45, 168, 169</sup>.

Las variables cumplimentadas de forma prospectiva en el protocolo del estudio fueron:

- Variables demográficas:

- Fecha de nacimiento: con esta variable seremos capaces de calcular la edad real del paciente en el momento de la extracción del hemocultivo.
- Sexo: género del sujeto incluido en el estudio.
- Existencia de comorbilidades:
  - Infección por VIH: definida como la existencia de criterios serológicos de infección por VIH, independientemente de encontrarse el paciente en tratamiento antirretroviral en el momento del estudio o en fracaso terapéutico o virológico.
  - Neutropenia: neutrófilos < de 500 cel/mm<sup>3</sup> en el momento de la extracción del hemocultivo.
  - Diabetes mellitus: definida según los criterios de la ADA, independientemente de tratarse de un tipo 1 o 2, o de si se encontraba en tratamiento insulínico o con antidiabéticos orales.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): definido como obstrucción crónica a flujo aéreo y diagnosticado mediante espirometría, independientemente del grado de severidad.
  - Enfermedad neurológica: definida como cualquier enfermedad que presentara como base daño a nivel del sistema nervioso central y que tuviera repercusión clínica en el momento del hemocultivo.
  - Enfermedad onco-hematológica: pacientes diagnosticados de patología oncológica activa en el momento del estudio, independientemente de si se encontraban en tratamiento específico, bien paliativo o con intención curativa. Se incluían en esta variable a aquellos pacientes con patología hematológica tumoral activa como, por ejemplo, pacientes con diagnóstico de síndromes linfoproliferativos o leucemias, no incluyéndose dentro de esta variable pacientes con anemia de la etiología que fuera ni ninguna otra patología hematológica no tumoral.
  - Presencia de marcapasos y/o prótesis cardiaca: definida como existencia de implantación de marcapasos o prótesis valvular, independientemente de la fecha de dicha intervención y del motivo exacto.

- Presencia de sonda vesical: definida como la presencia de sonda vesical en el momento de la extracción del hemocultivo, excluyendo a aquellos pacientes que fueron sondados en urgencias después de la extracción del mismo.
- Otras: presencia de cualquier otra patología o situación que, a juicio del clínico, pudiera estar en relación con la posible presencia de bacteriemia si bien no exista una relación descrita en la literatura.
- Variables de la historia clínica:
  - Escalofríos: definidos como la sensación subjetiva del paciente de presentar temblor generalizado o tiritona durante su estancia en urgencias o peri-extracción, es decir, inmediatamente antes o después de la extracción del hemocultivo, descartándose si los escalofríos se produjeron con un desfase de horas con respecto a la extracción.
  - Postración: definida como la necesidad del paciente de guardar reposo en cama o incapacidad para realizar sus actividades habituales debido a la presencia de fiebre.
  - Tiempo con fiebre: se define como el número de horas desde la constatación con termómetro del aumento de la temperatura corporal hasta la extracción del hemocultivo.
  - Administración de antipiréticos: definido como la administración de antipiréticos previo a la extracción del hemocultivo.
  - Administración del antibiótico: definido como la administración de antibioterapia previo a la extracción del hemocultivo y exactamente qué antibiótico fue administrado.
  - Tiempo de administración del antibiótico: tiempo en horas transcurrido desde la administración de la primera dosis de antibioterapia hasta la extracción del hemocultivo.
- Variables de la exploración física:
  - Temperatura: grados centígrados de temperatura corporal medidos mediante la escala de Celsius y obtenida mediante un termómetro por el personal de enfermería en el momento previo a

la extracción del hemocultivo, o como mínimo, a su llegada a urgencias.

- Frecuencia cardíaca: número de latidos por minuto del paciente en el momento previo a la extracción del hemocultivo. El dato se obtenía bien mediante la medición con monitor, o mediante la técnica manual habitual.
  - Frecuencia respiratoria: número de respiraciones por minuto que presentaba el paciente con carácter previo a la toma del hemocultivo. Su medición se realizaba observando, con la mano sobre el pecho del paciente y encontrándose este en decúbito supino, los movimientos de inspiración y espiración torácicos.
  - Tensión arterial: presión arterial sistólica y diastólica del paciente en el momento previo a la toma del hemocultivo, obtenida mediante esfigmomanómetro, manual o digital, por el personal de enfermería.
- Variables biológicas: estas variables se midieron en la analítica realizada durante su estancia en urgencias.
    - Leucocitos: número total de leucocitos/ $\mu$ L obtenidos mediante análisis de una muestra de sangre del paciente. Valores normales entre 4.000 y 12.000 leucocitos.
    - Neutrófilos: porcentaje de polimorfonucleares del total de leucocitos.
    - Plaquetas: número total de plaquetas/ $\text{mm}^3$  obtenidas mediante análisis de una muestra de sangre del paciente en el momento previo a la extracción del hemocultivo. Valores normales entre 150.000 y 450.000.
    - Fibrinógeno: determinación de fibrinógeno en mg/dL medida por laboratorio central de una muestra de sangre del paciente, obtenida con carácter previo a la extracción del hemocultivo. Valores normales entre 150.000 y 450.000.
    - Proteína C reactiva: determinación de PCR ultrasensible en mg/L medida por laboratorio central de una muestra de sangre del paciente obtenida con carácter previo a la extracción del hemocultivo. Valores normales inferiores a 5. El punto de corte de

30 mg/L se estableció conforme a los resultados obtenidos en estudios en donde se utilizó la PCR como marcador de sepsis en neonatos o de infección neonatal <sup>8, 170, 171</sup> y como marcador de la presencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes que acudieron al servicio de Urgencia hospitalario <sup>172</sup>.

- Otras variables:

- Probabilidad pre-prueba del clínico: probabilidad que el médico otorga a la posibilidad de bacteriemia del paciente que está examinando, con carácter previo a la extracción de hemocultivos. Se dividía en orden de probabilidad creciente en baja, media y alta.
- Juicio diagnóstico: diagnóstico sindrómico emitido por el médico responsable, una vez recibidas todas las pruebas complementarias.
- Diagnóstico categorizado: define exactamente el tipo de infección que presentaban los pacientes. Se asignó un valor a cada tipo de cuadro:
  1. Neumonía.
  2. Infecciones del tracto urinario.
  3. Infecciones intraabdominales.
  4. Síndrome febril sin claro foco.
  5. Gastroenteritis aguda.
  6. Infecciones de piel y partes blandas.
  7. Infecciones respiratorias de vías bajas sin condensación neumónica.
  8. Infecciones de sistema nervioso central.
  9. Otro tipo de cuadros infecciosos no incluidos en los grupos previos.
- Boxes o Servicio de Observación de Urgencias: lugar físico donde se atienden a los pacientes que acuden al servicio de Urgencia. Es en estas habitaciones donde se procede a la extracción del hemocultivo.
- Plan: decisión del médico responsable del paciente en relación con el alta o ingreso del mismo, a la vista de su situación clínica y

diagnóstico. Esta variable además discrimina entre los ingresos, según si lo hicieron en planta, hospital de día o unidad de Cuidados Intensivos.

- Volumen extraído: cantidad exacta de sangre extraída para la realización del hemocultivo medida en cm<sup>3</sup>.
- Tipo de médico: define la categoría del médico (facultativo especialista de área o médico interno residente) que indicó la obtención del hemocultivo.
- Día de la semana: define el día (laborable o festivo) en que se extrajo el hemocultivo. Los días festivos incluían desde el viernes a las 15:00 horas hasta el lunes a las 08:00 horas y también los festivos acordes al calendario laboral de la comunidad de Castilla la Mancha, incluidos el día previo desde las 15:00 horas.

## SEGUNDA ETAPA: HOSPITAL GENERAL DE TALAVERA DE LA REINA.

Con el fin de validar el MPC para bacteriemia se recogieron, de forma prospectiva y en un centro hospitalario similar al nuestro (Hospital Nuestra Señora del Prado), aquellas variables que se habían incluido en el MPC de regresión logística creado en la primera etapa.

En todos los casos se obtuvieron dos pares de hemocultivos seriados en idénticas condiciones en las que se obtuvieron en la primera etapa. El procesamiento y las técnicas de identificación fueron las mismas a las utilizadas en la primera etapa. Se mantuvieron las definiciones de bacteriemia, hemocultivos estériles y hemocultivos contaminados utilizadas durante la primera etapa.

Las variables cumplimentadas en el protocolo del estudio, de forma prospectiva, fueron:

- Fecha de nacimiento: con esta variable seremos capaces de calcular la edad real del paciente en el momento de la extracción del hemocultivo.
- Diabetes mellitus: definida según los criterios de la ADA, independientemente de tratarse de un tipo 1 o 2, o de si se encontraba en tratamiento insulínico o con antidiabéticos orales.

- Enfermedad onco-hematológica: pacientes diagnosticados de patología oncológica activa en el momento del estudio, independientemente de si se encontraban en tratamiento específico, bien paliativo o con intención curativa. Se incluían en esta variable aquellos pacientes con patología hematológica tumoral activa como, por ejemplo, pacientes con diagnóstico de síndromes linfoproliferativos o leucemias, no incluyéndose dentro de esta variable pacientes con anemia de la etiología que fuera ni ninguna otra patología hematológica no tumoral.
- Administración del antibiótico: definido como la administración de antibioterapia previo a la extracción del hemocultivo y exactamente qué antibiótico fue administrado.
- Neutrófilos > 80%: presencia de un porcentaje de polimorfonucleares superior al 80% del total de leucocitos.
- Fibrinógeno: determinación de fibrinógeno en mg/dL medida por laboratorio central de una muestra de sangre del paciente obtenida con carácter previo a la extracción del hemocultivo. Valores normales de 150.000 y 450.000.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### VARIABLES.

En el estudio estadístico descriptivo, las variables continuas se expresan con la mediana y el intervalo intercuartil y las categóricas con el porcentaje. Inicialmente se ha realizado un estudio estadístico univariante, utilizando como variable dependiente la existencia de bacteriemia. La comparación entre variables categóricas se ha realizado con la prueba de la  $X^2$  y el test exacto de Fisher, según correspondiese. Para realizar comparaciones entre medias de las variables continuas, inicialmente se ha realizado una prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la bondad del ajuste de cada variable; cuando los valores se ajustaban a una distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student o el Análisis de la Varianza. En caso de fuerte asimetría o ausencia de normalidad se utilizaron test no paramétricos. Todos los contrastes

fueron de dos colas y se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p$  inferior a 0,05.

## MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.

Se han elaborado dos MPC con el fin de determinar, en la población estudiada, el riesgo de bacteriemia: (i) el modelo basado en la regresión logística y (ii) el modelo parsimonioso.

Para la elaboración del modelo basado en la regresión logística se han utilizado únicamente aquellas variables de las que se dispusiera del resultado en más del 80% de los casos. Las variables significativas en el análisis univariante se han introducido en un modelo de regresión logística múltiple de exclusión escalonada paso a paso, utilizando la existencia de bacteriemia como variable dependiente. Para su inclusión en el modelo de regresión, se ha procedido en ocasiones a la dicotomización de las variables continuas. Para seleccionar el valor de corte, se han dividido los valores de las variables en deciles y se ha determinado el porcentaje de pacientes con bacteriemia de cada decil. El punto de corte se ha seleccionado en función del decil en el que se observó una modificación substancial de la prevalencia de bacteriemia. Los valores hallados se han redondeado a una cifra que resultara sencilla de recordar y utilizar. En el caso de no existir ningún decil con variación evidente de la probabilidad de la variable dependiente, se han utilizado como valores de corte los propuestos por otros autores o, en su defecto, el valor de la mediana. La fórmula de regresión logística utilizada permite determinar la probabilidad exacta de bacteriemia en los sujetos a estudio.

El modelo parsimonioso se creó a partir de las variables que demostraron ser capaces de predecir, de forma independiente y significativa, la presencia de bacteriemia en las dos poblaciones a lo largo de las dos etapas del estudio. Este modelo se derivó a partir de la población de Guadalajara utilizando la fórmula de regresión logística y se aplicó en la población de Talavera de la Reina.

Se han comparado los MPC creados con la probabilidad pre-prueba de los clínicos encargados de decidir la extracción del hemocultivo.



La calibración de los dos modelos se ha evaluado con la  $X^2$  de Pearson y con la prueba de Hosmer-Lemeshow y, la discriminación, con el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad positivo y negativos y curva ROC con su intervalo de confianza del 95%. Los datos se han analizado con los paquetes estadísticos SPSS 23.0 y Stata 13.1.

Los modelos creados se validaron con posterioridad en ambas poblaciones. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante con las variables incluidas en los MPC creados, utilizando como variable dependiente la presencia de bacteriemia. Se ha realizado el cálculo de la curva ROC, sensibilidad y especificidad en ambas poblaciones. Se ha comparado los valores de estas determinaciones con el fin de confirmar dicha validación. Se determinó si la semejanza en estos valores al aplicar el modelo en ambas poblaciones podía ser debida al azar o no. Se consideró que el modelo de predicción se validaba si el área bajo la curva en los dos centros no eran sustancialmente diferentes ( $p > 0,05$ ).

Con respecto a la discriminación de ambos modelos, su mejor medida global la proporciona el área bajo la curva de eficacia diagnóstica. Un área de 1 representa una capacidad de discriminación perfecta, mientras que un área de 0,5 es equiparable a la obtenida por azar; se admite que un modelo útil debe tener un área bajo la curva mayor de 0,7<sup>173, 174</sup>. La existencia de valores inferiores en el grupo de validación implica que el modelo pierde capacidad de discriminación cuando se aplica a pacientes diferentes de los empleados en su derivación.

La posible colinealidad entre las variables se ha analizado mediante el factor de inflación de la variancia y la tolerancia, considerando que existía colinealidad para alguna variable si el valor del primero era mayor de 2,5 y el de la tolerancia menor de 0,4.

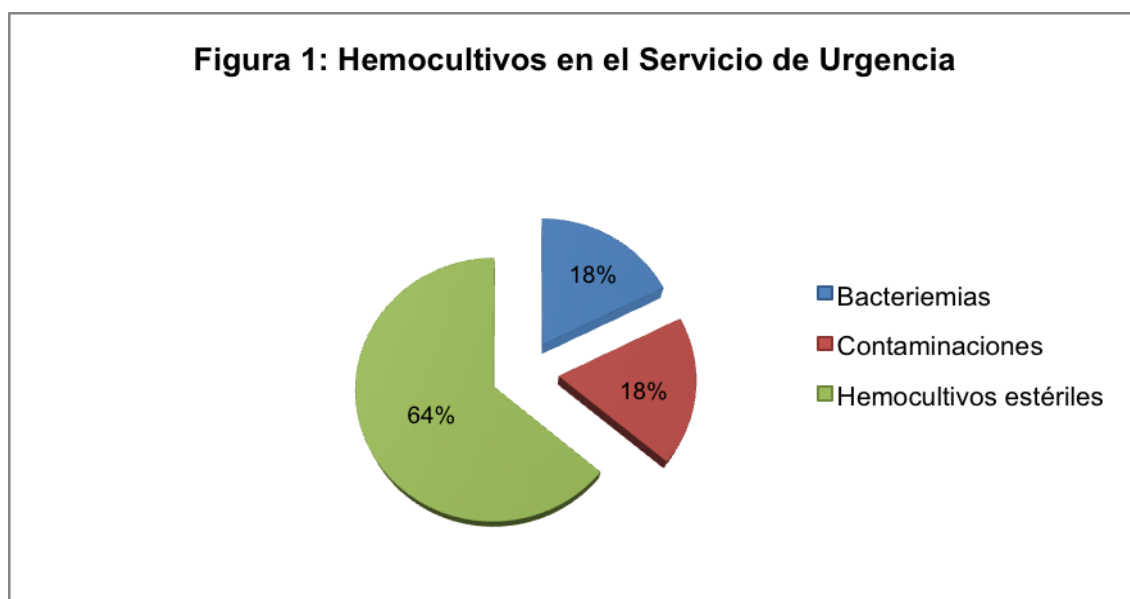


## RESULTADOS.

### PRIMERA ETAPA: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA.

#### HEMOCULTIVOS EN EL SERVICIO DE URGENCIA.

El número de hemocultivos extraídos en urgencias en personas mayores de trece años, durante el periodo comprendido entre el 1 de abril del 2005 y el 31 de marzo de 2007, fue de 1.613. Se detectaron 285 bacteriemias (17,7%). El número de contaminaciones fue de 296 (18,3%) y el número de hemocultivos estériles fue de 1.032 (64%) (figura 1). La incidencia de bacteriemia en nuestro servicio de Urgencia hospitalaria fue de 142 bacteriemias adquiridas en la comunidad/año.



Esto supone una incidencia de bacteriemia adquirida en la comunidad de 282 bacteriemias de cada 20.958 ingresos desde el servicio de Urgencia en dos años, es decir, 13,45 bacteriemias por cada 1.000 ingresos/año.

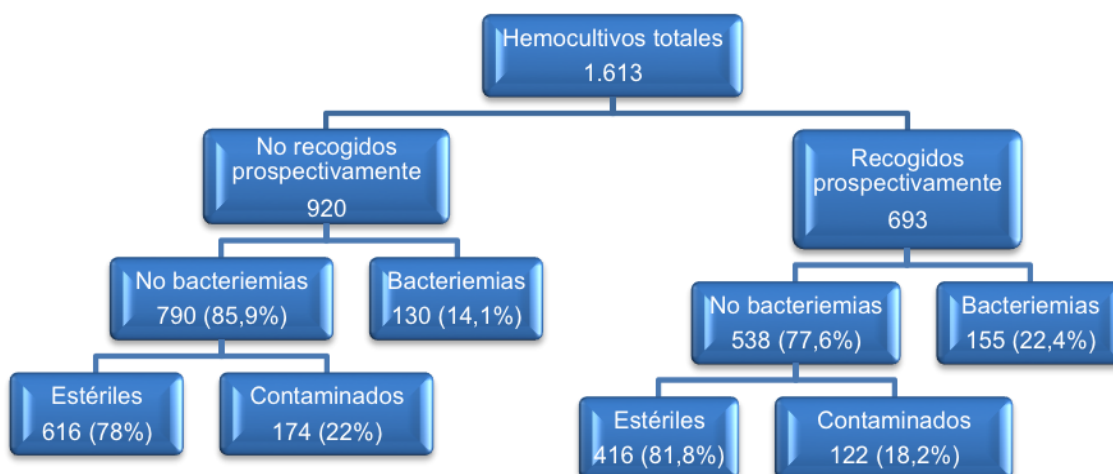
Hay que subrayar que la muestra de 693 hemocultivos que va a ser analizada a partir de ahora, se recogió de los 1.613 hemocultivos extraídos por el servicio de Urgencia en dos años. Por lo tanto, en total se analizaron de forma prospectiva el 42,96% de los hemocultivos recogidos en urgencias

durante todo este periodo. Destacar que se incluyeron 659 pacientes en el estudio, por lo que en algunos casos, a un mismo paciente, se le extrajeron dos o más hemocultivos en diferentes momentos de su estancia en urgencias o incluso al acudir en días diferentes al servicio de Urgencia.

En la figura 2 se refleja el diagrama de flujo donde se describe la recolección de los hemocultivos a lo largo de todo el trabajo. En el grupo de pacientes incluidos en nuestro estudio prospectivo se confirmaron 155 (22,4%) bacteriemias. Asimismo, del total de hemocultivos sin bacteriemia 416 (81,8%) fueron estériles mientras que se detectaron 122 (18,2%) hemocultivos contaminados.

Hay que subrayar que se objetivaron más bacteriemias en el grupo de pacientes incluidos en el estudio que en el grupo no incluido. Concretamente, en los pacientes incluidos en el estudio se objetivaron 155 (22,4%) bacteriemias, frente a las 130 (14,1%) en los pacientes no incluidos (OR 1,75; IC 95% 1,35 a 2,27;  $p < 0,001$ ).

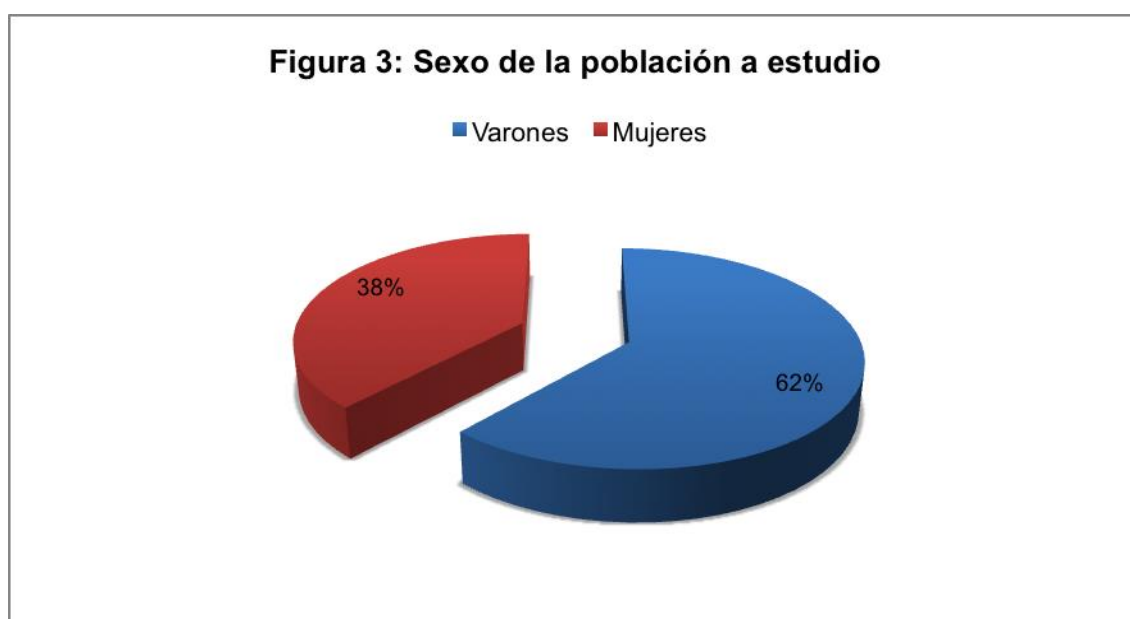
**Figura 2: Diagrama de flujo de la recolección de los hemocultivos**



## VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL ESTUDIO.

Las variables descriptivas de nuestro estudio se aprecian en las tablas que se exponen a continuación.

Entre los antecedentes personales cabe destacar que la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo intercuartil: 40-75 años), con predominio del sexo masculino (61,8%) sobre el femenino (38,2%), tal y como se refleja en la figura 3. En el grupo de pacientes no incluido en el estudio y a quienes se extrajo hemocultivos en el servicio de Urgencia, la edad media fue de 60 años (intervalo intercuartil: 36-71 años). Asimismo, existía predominio masculino (62%) frente al femenino (38%). Estos datos reflejan la semejanza entre ambos grupos de pacientes.



Las enfermedades y situaciones que, dentro de los antecedentes personales, pueden aumentar el riesgo para la presencia de bacteriemia se reflejan en la tabla 6 y en su histograma correspondiente (figura 4). En dicha tabla, "n" refleja el número de sujetos que presentaban el antecedente personal en cuestión y su porcentaje correspondiente frente al total de sujetos incluidos en el estudio. Hay que tener en cuenta que un mismo sujeto podía presentar

varios antecedentes personales a la vez (por ejemplo: ser diabético y tener una enfermedad oncológica).

Destacar que en 329 (47,6%) de los pacientes, a los que se les extrajo hemocultivo, no presentaban ningún factor de riesgo entre sus antecedentes personales.

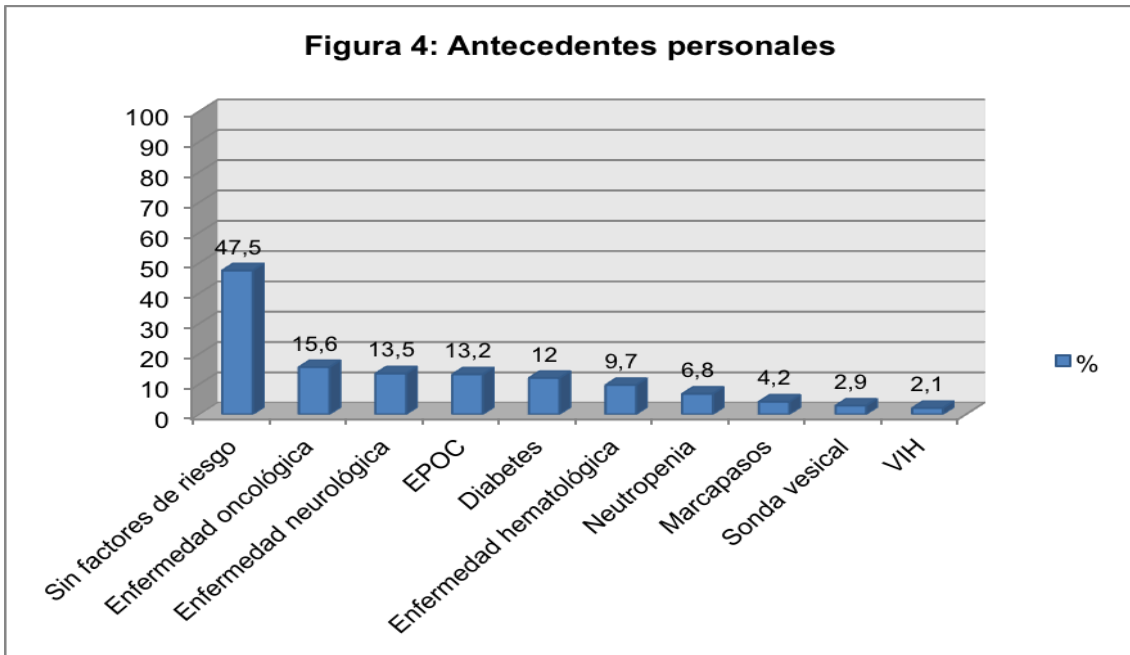
La enfermedad oncológica fue el antecedente personal más frecuentemente encontrado, reflejándose en 103 (15,6%) pacientes, seguido de la enfermedad neurológica con 89 (13,5%) pacientes. La enfermedad hematológica se detectó en 64 (9,7%) de los pacientes. Al unir la enfermedad oncológica y la hematológica, se agruparon 167 (25,3%) pacientes.

La presencia de marcapasos y sondaje vesical permanente se objetivaron en 28 (4,2%) y 19 (2,9%) pacientes respectivamente.

Únicamente 14 (2,1%) de los pacientes presentaban un diagnóstico de VIH. Sin embargo, la prevalencia de VIH fue bastante alta teniendo en cuenta que existe una prevalencia del 0,2% de VIH diagnosticados en el Hospital Universitario de Guadalajara.

**Tabla 6: Antecedentes personales**

Variable	n	%
Sin factores de riesgo	329	47,5
Enfermedad oncológica	103	15,6
Enfermedad neurológica	89	13,5
EPOC	88	13,2
Diabetes	80	12
Enfermedad hematológica	64	9,7
Neutropenia	45	6,8
Marcapasos	28	4,2
Sonda vesical	19	2,9
VIH	14	2,1

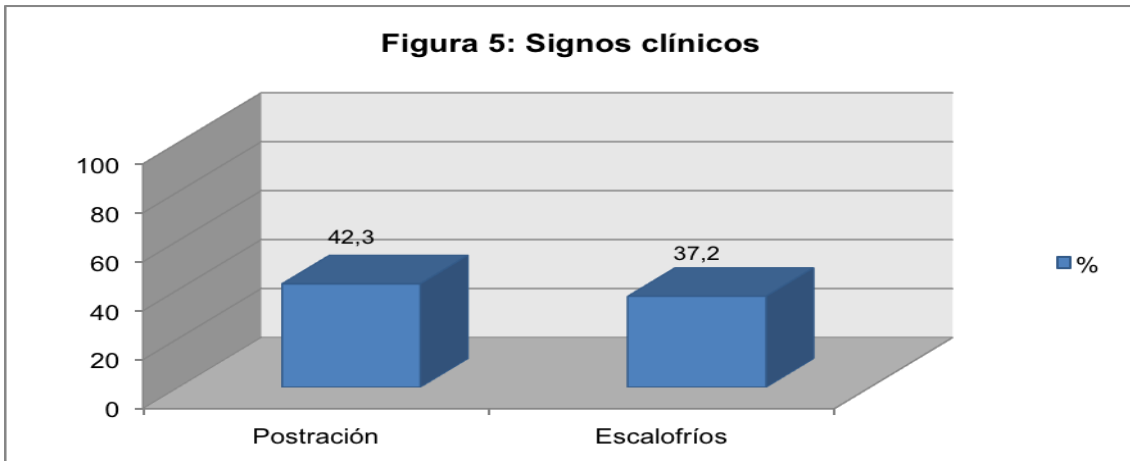


En las siguientes tablas el número de sujetos a los que se determinó una variable en cuestión se refleja como “n”. Por otro lado, el porcentaje que acompaña a “n” en las tablas, refleja la proporción de sujetos en los que se encontró esa variable frente al total de sujetos en quienes se midió.

Dentro de los signos físicos clásicos asociados a bacteriemia, como son la postración y los escalofríos, cabe destacar que se presentaron en 256 y 232 del total de los sujetos en quienes se midió. De estos, un 42,3% presentó postración y un 37,2% escalofríos. Estos datos se reflejan en la tabla 7 e histograma adjunto (figura 5).

**Tabla 7: Signos clínicos**

Variable	n	%
Postración	256	42,3
Escalofríos	232	37,2

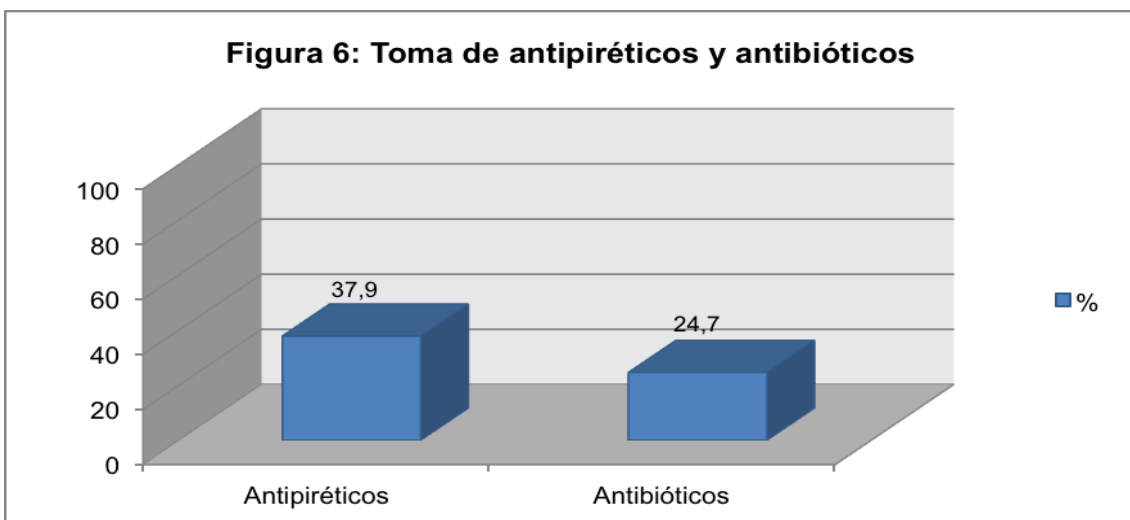


La administración de antipiréticos y antibióticos previo a la extracción del hemocultivo ocurrió en 131 y en 152 de los sujetos en quienes se midió estas variables. De estos, un 37,9% tomó antipiréticos, mientras que un 24,7% había recibido al menos una dosis de antibiótico previo a la extracción del hemocultivo (tabla 8 y figura 6).

La mediana de tiempo que llevaban con fiebre antes de acudir al servicio de Urgencia fue de 24 horas (intervalo intercuartil: 10-72 horas).

**Tabla 8: Toma de antipiréticos y antibióticos**

Variable	n	%
Antipiréticos	131	37,9
Antibióticos	152	24,7

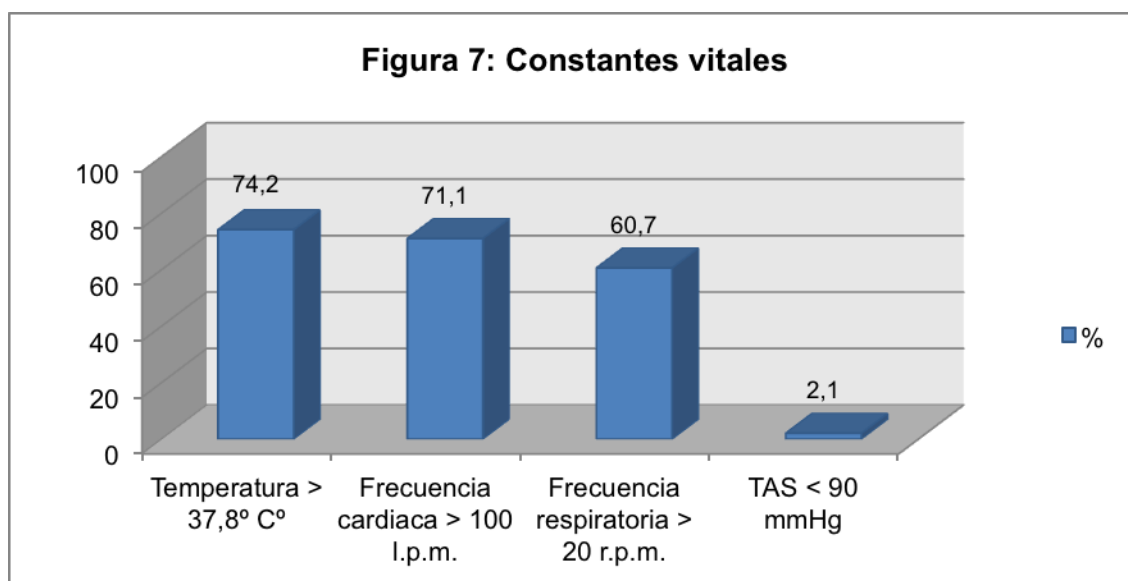




Las constantes vitales se reflejan en la tabla 9 y su histograma correspondiente (figura 7). La fiebre (temperatura corporal superior a 37,8° C°) se encuentra presente en el 74,2% de los pacientes de los que se determinó la temperatura a su llegada al servicio de Urgencia. Por lo tanto, a 189 (25,8%) de los sujetos se les extrajo hemocultivo a pesar de encontrarse afebriles. Hasta un 71,1% de los pacientes presentaba taquicardia en el momento de la extracción. Únicamente en 2,1% de los casos se objetivó hipotensión arterial significativa que podría traducir la presencia de un shock séptico.

**Tabla 9: Constantes vitales**

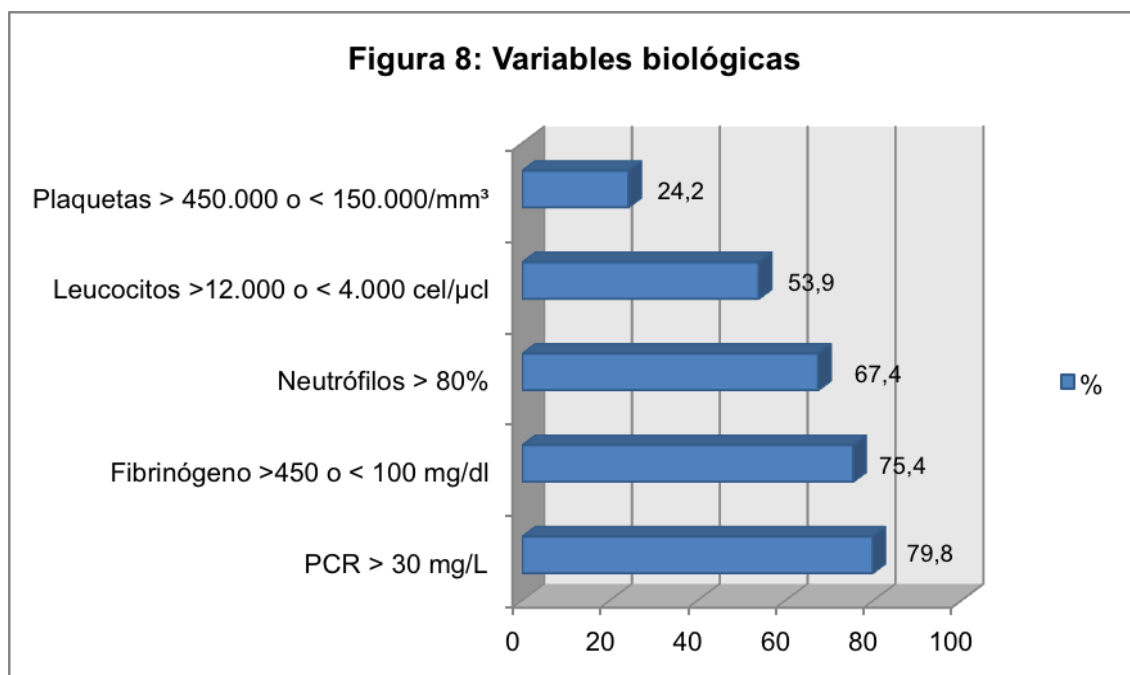
Variable	n	%
Temperatura > 37,8° C°	503	74,2
Frecuencia cardiaca > 100 l.p.m.	472	71,1
Frecuencia respiratoria > 20 r.p.m.	292	60,7
TAS < 90 mmHg	14	2,1



Las variables biológicas que se recogieron fueron las expuestas en la tabla 10 junto con su histograma correspondiente (figura 8). Se objetivó leucocitosis franca o leucopenia en el 53,9% de los sujetos. En el 67,4% existía neutrofilia y en el 75,4% el fibrinógeno se encontraba fuera de rango habitual. La PCR se hallaba elevada en 79,8% pacientes del total de aquellos a los que se determinó esta variable.

**Tabla 10: Variables biológicas**

Variable	n	%
PCR > 30 mg/L	83	79,8
Fibrinógeno > 450 o < 100 mg/dl	341	75,4
Neutrófilos > 80%	440	67,4
Leucocitos > 12.000 o < 4.000 cel/ $\mu$ L	357	53,9
Plaquetas > 450.000 o < 150.000/mm <sup>3</sup>	158	24,2

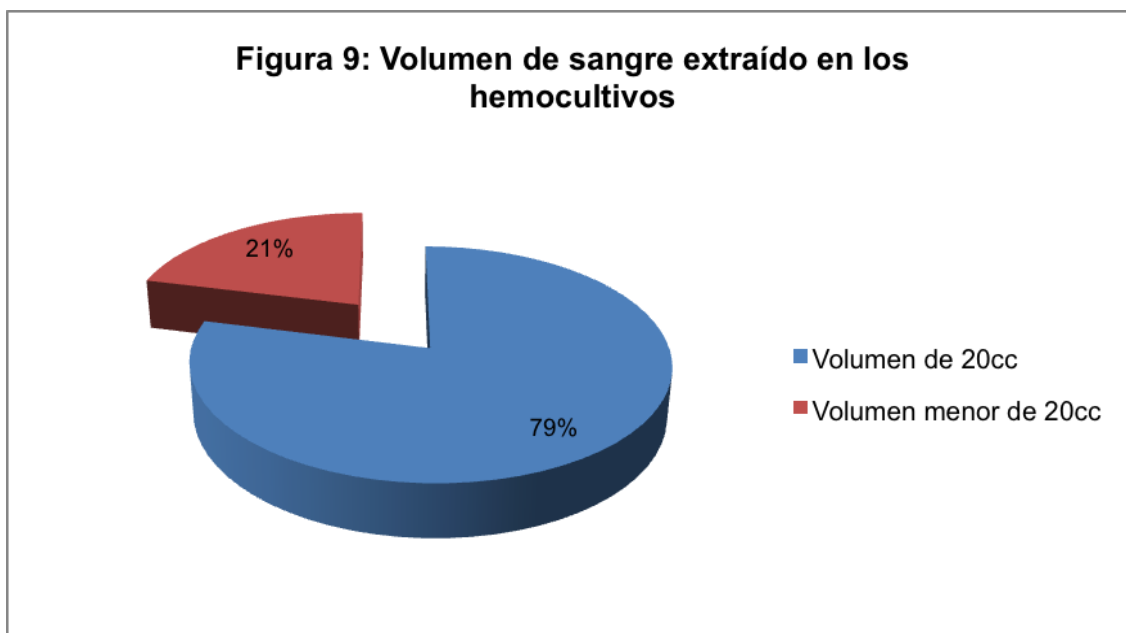


Otro tipo de variables recogidas con el fin de determinar su asociación con la presencia de bacteriemia fueron el volumen de sangre extraído en cada hemocultivo, el tipo de médico que indicó la extracción del mismo (adjunto o residente) y el día de la semana en que se extrajo (laborable o festivo).

El volumen de sangre debía ser de veinte centímetros cúbicos por extracción, tal y como recomienda la SEIMC en la técnica de extracción de hemocultivos (ver introducción). Esta variable se determinó en 478 casos. En 377 (78,9%) de ellos se extrajo dicha cantidad. Estos datos se reflejan en la tabla 11 y figura 9.

**Tabla 11: Volumen de sangre extraído en los hemocultivos**

Volumen de sangre	n	%
Volumen de 20 cm <sup>3</sup>	377	78,9
Volumen menor de 20 cm <sup>3</sup>	101	21,1
<b>Total</b>	<b>478</b>	<b>100</b>



La indicación de la extracción del hemocultivo (tabla 12 y figura 10) correspondía al clínico encargado del paciente. Hasta en 513 de los casos se determinó esta variable. Un 71% de estos hemocultivos extraídos fueron solicitados o indicados por los residentes.

**Tabla 12: Extracción de hemocultivos en función de categoría profesional**

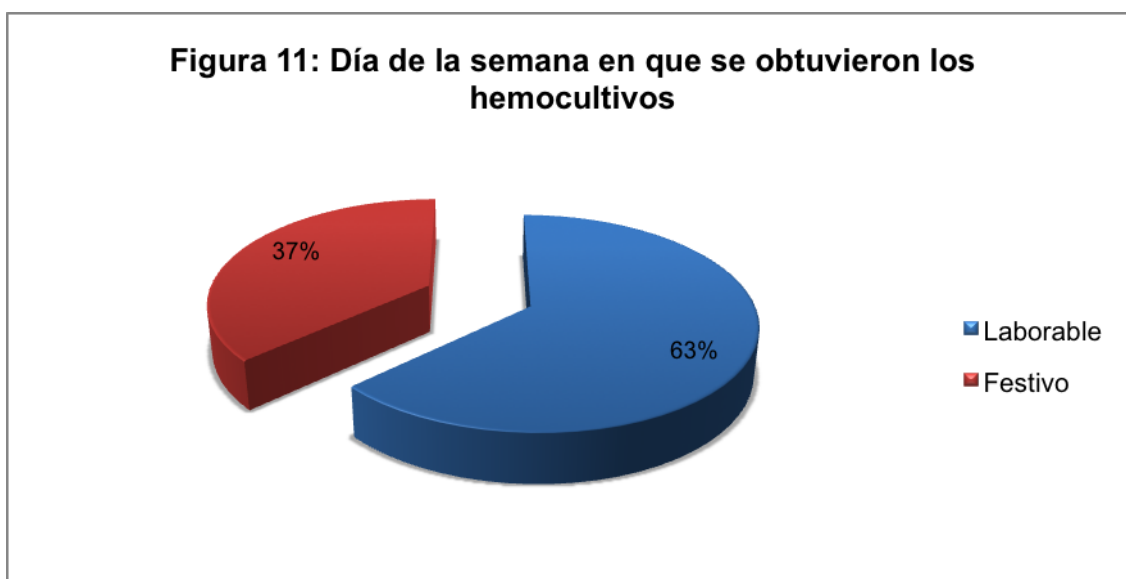
<b>Médico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Residente	362	71
Adjunto	151	29
<b>Total</b>	<b>513</b>	<b>100</b>



El día de la semana en que se obtuvieron los hemocultivos podría influir en el resultado de los mismos, al no existir microbiólogos de guardia los días festivos en nuestro centro. Esta variable fue recogida en todos los casos. Un total de 438 (63%) hemocultivos se extrajeron en días laborables según el calendario laboral de Castilla la Mancha, mientras que 255 (37%) se extrajeron en días festivos. Estos datos se reflejan en la tabla 13 y figura 11.

**Tabla 13: Día de la semana en que se obtuvieron los hemocultivos**

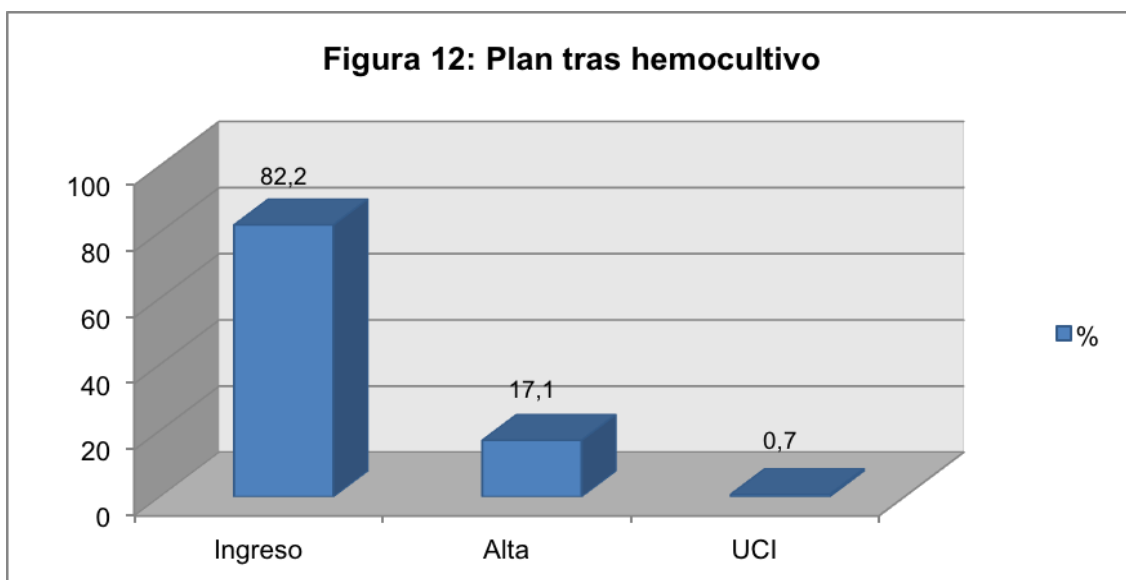
Día de la semana	n	%
Laborable	438	63
Festivo	255	37
<b>Total</b>	<b>693</b>	<b>100</b>



Tras la realización del hemocultivo y el juicio diagnóstico correspondiente, se decidió qué hacer o cuál sería la derivación del paciente, tal y como se refleja en la tabla 14. Del total de pacientes a los que se recogió esta variable, 504 (82,2%) ingresaron en camas de hospitalización convencional, 105 (17,1%) fueron dados de alta, mientras que 4 (0,7%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (figura 12).

**Tabla 14: Plan tras hemocultivo**

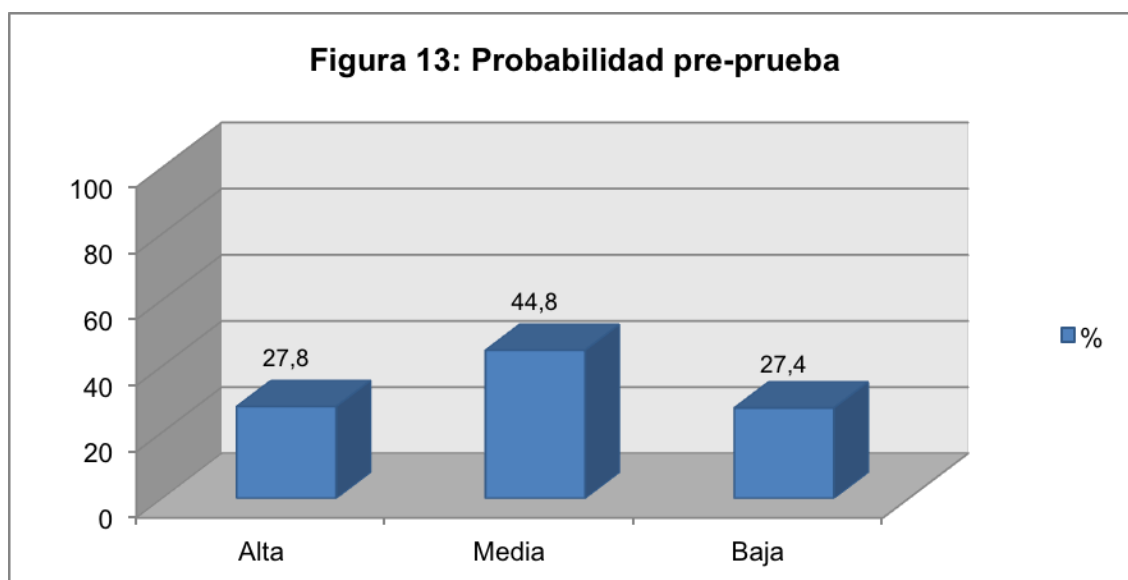
Variable	n	%
Ingreso	504	82,2
Alta	105	17,1
UCI	4	0,7
<b>Total</b>	<b>613</b>	<b>100</b>



La probabilidad pre-prueba que asignó el clínico se encuentra representada en la tabla 15 y en su histograma adjunto (figura 13). En 239 (44,8%) de los casos se asignó una probabilidad media a la posibilidad de que el hemocultivo fuese positivo. En 146 (27,4%) y en 148 (27,8%) se asignó una probabilidad baja o alta respectivamente.

**Tabla 15: Probabilidad pre-prueba**

Variable	n	%
Alta	148	27,8
Media	239	44,8
Baja	146	27,4
<b>Total</b>	<b>533</b>	<b>100</b>



Los diagnósticos finales y los focos clínicos del total de la serie de hemocultivos, es decir, de todos los pacientes incluidos, se resumen en la tabla 16 y diagrama sectorial adjunto (figura 14).

El número de hemocultivos extraídos en función del diagnóstico de presunción asignado en el momento de la obtención del hemocultivo en el servicio de Urgencia, varía de unas patologías a otras.

El diagnóstico de neumonía, con 191 (27,6%), fue el que claramente presentó un mayor número de hemocultivos extraídos, seguido de la infección urinaria con 129 (18,6%) de las extracciones. El diagnóstico que menor solicitud de hemocultivos en la urgencia presentó fue el de meningitis, con solo 9 (1,3%) hemocultivos. Destacar que en 35 (5,1%) de los hemocultivos extraídos no existía un diagnóstico específico.

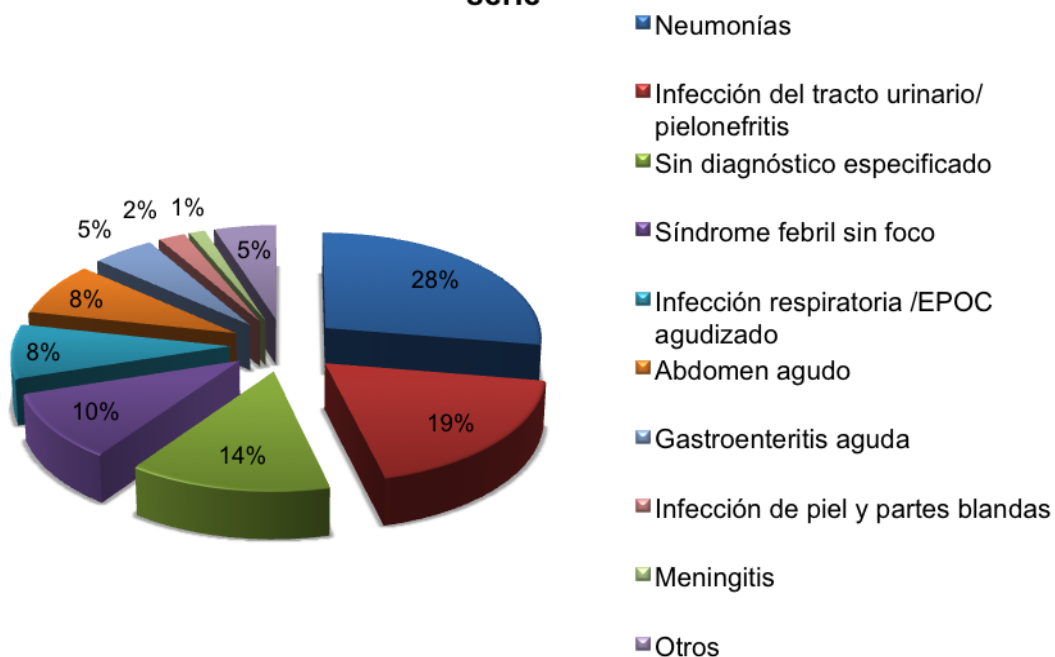
**Tabla 16: Diagnósticos y focos clínicos del total de la serie**

Diagnósticos en S. Urgencia	Serie global	
	n	%*
Neumonías	191	27,6
Infección del tracto urinario/pielonefritis	129	18,6
Sin diagnóstico especificado	95	13,7
Síndrome febril sin foco	71	10,2
Infección respiratoria /EPOC agudizado	57	8,2
Abdomen agudo	56	8,1
Gastroenteritis aguda	35	5,1
Infección de piel y partes blandas	15	2,2
Meningitis	9	1,3
Otros	35	5,1
<b>Total</b>	<b>693</b>	<b>100</b>

\* Porcentaje de hemocultivos extraídos en función del diagnóstico



**Figura 14: Diagnósticos y focos clínicos del total de la serie**

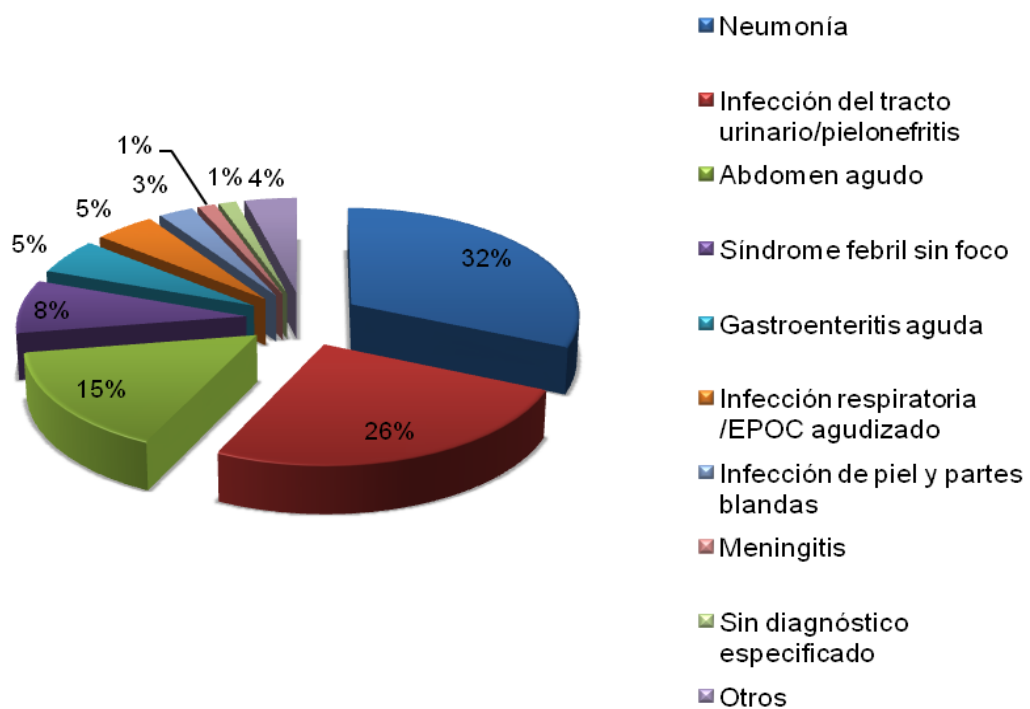


Por otro lado, del total de pacientes incluidos en el estudio, existen una serie de diagnósticos clínicos que se asociaron con mayor frecuencia a la presencia de bacteriemia (tabla 17 y diagrama 15). Concretamente estos diagnósticos fueron los de neumonía con 47 (32%) bacteriemias, la infección urinaria con 38 (26%) bacteriemias y el abdomen agudo con 23 (15%) bacteriemias. Asimismo, la infección de piel y partes blandas y la meningitis fueron las entidades clínicas que menos se asociaron a la presencia de bacteriemia con únicamente 4 (3%) y 2 (1%) bacteriemias respectivamente. Hasta en 6 (4%) bacteriemias se diagnosticaron procesos alternativos (otitis aguda y absceso periamigdalino), mientras que en 2 (1%) bacteriemias no existía un diagnóstico especificado.

**Tabla 17: Diagnósticos y focos clínicos en las bacteriemias**

Diagnósticos en S. Urgencia	Bacteriemias	
	n	%
Neumonía	47	32
Infección del tracto urinario/pielonefritis	38	26
Abdomen agudo	23	15
Síndrome febril sin foco	12	8
Gastroenteritis aguda	8	5
Infección respiratoria /EPOC agudizado	7	5
Infección de piel y partes blandas	4	3
Meningitis	2	1
Sin diagnóstico especificado	2	1
Otros	6	4
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

**Figura 15: Diagnósticos y focos clínicos en las bacteriemias**

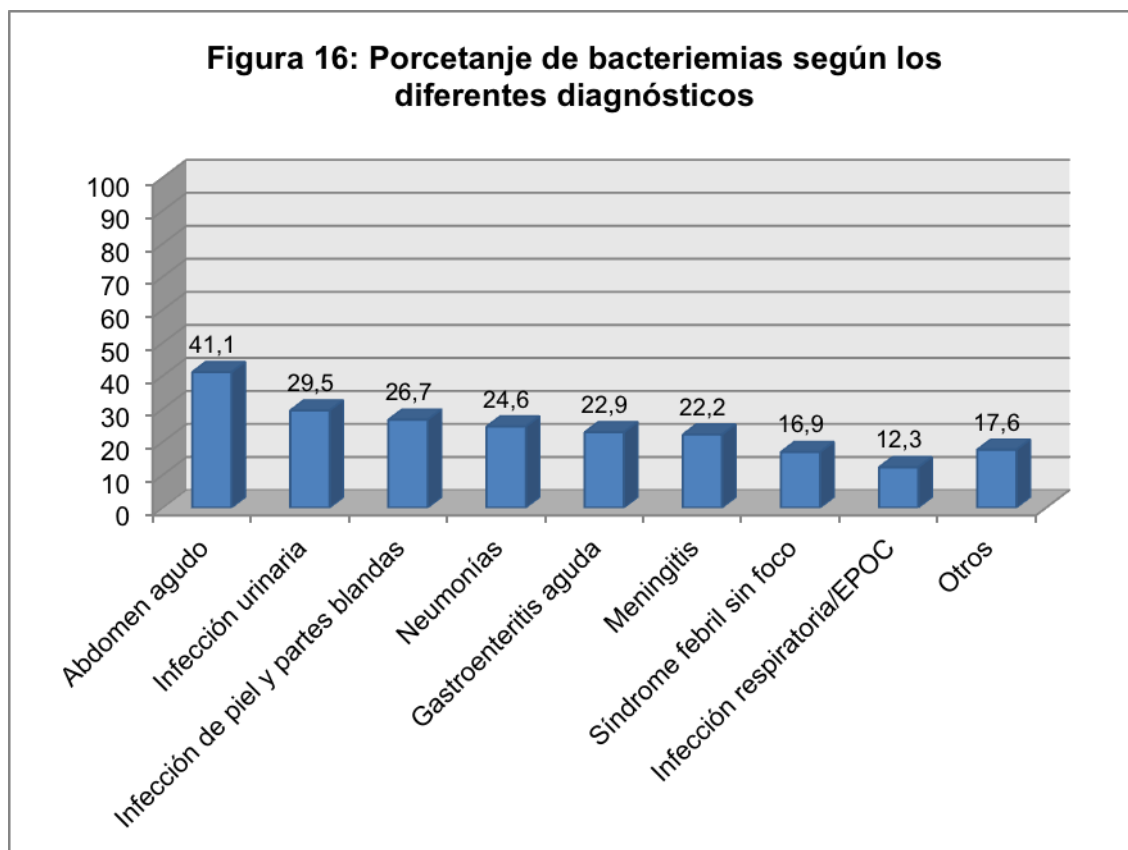


La rentabilidad del hemocultivo en función del diagnóstico clínico del paciente se refleja en la tabla 18 e histograma adjunto (figura 16). Los diagnósticos más rentables a la hora de extraer un hemocultivo fueron el abdomen agudo con un 41,1% de bacteriemias, seguido de la infección urinaria (29,5%) e infección de piel y partes blandas (26,7%).

**Tabla 18: Porcentaje de bacteriemias según los diferentes diagnósticos**

Diagnóstico	n	%*
Abdomen agudo	56	41,1
Infección del tracto urinario/pielonefritis	129	29,5
Infección de piel y partes blandas	15	26,7
Neumonías	191	24,6
Gastroenteritis aguda	35	22,9
Meningitis	9	22,2
Síndrome febril sin foco	71	16,9
Infección respiratoria /EPOC agudizado	57	12,3
Otros	34	17,6

\* Porcentaje de bacteriemias en función del diagnóstico

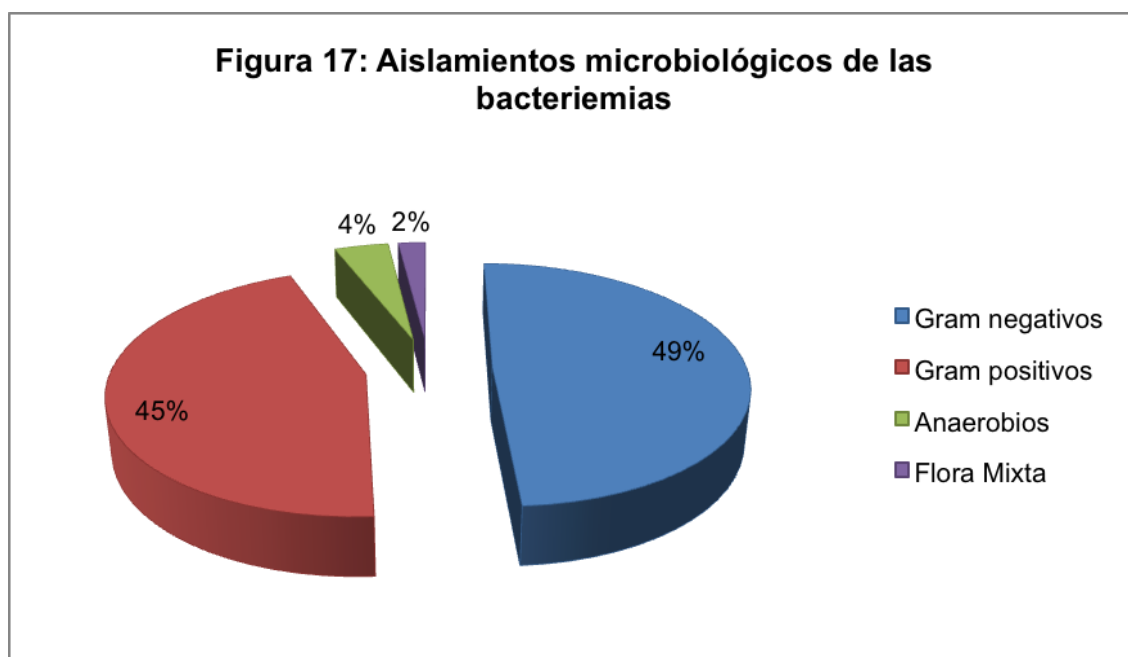


## AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS HEMOCULTIVOS.

Los aislamientos microbiológicos de los hemocultivos se recogen en las tablas 19 (figura 17) y 20 (figuras 18, 19, 20 y 21). Las frecuencias relativas según las características microbiológicas fueron: bacilos gram negativos con 73 (49%) bacteriemias, gram positivos con 67 (44,9%) bacteriemias, anaerobios con 6 (4%) bacteriemias y flora mixta con 3 (2,1%) bacteriemias.

**Tabla 19: Aislamientos microbiológicos de las bacteriemias**

Microorganismos	n	%
Gram negativos	73	49
Gram positivos	67	44,9
Anaerobios	6	4
Flora Mixta	3	2,1
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

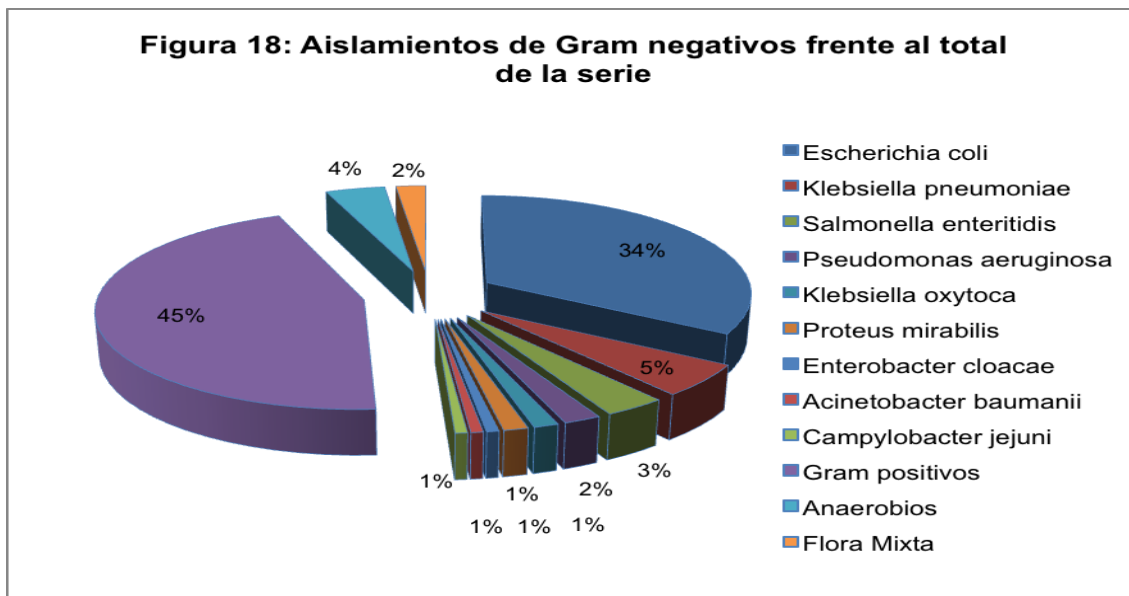


El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* con 50 (35,5%) aislamientos totales, lo que explica el predominio del foco urinario y abdominal como causa de bacteriemia. El *Streptococcus pneumoniae* creció en 46 (30,9%) de los hemocultivos, ocupando la segunda posición en orden de frecuencia. Estos datos guardan relación con los obtenidos en el análisis de bacteriemias en función del diagnóstico o foco clínico de la infección.

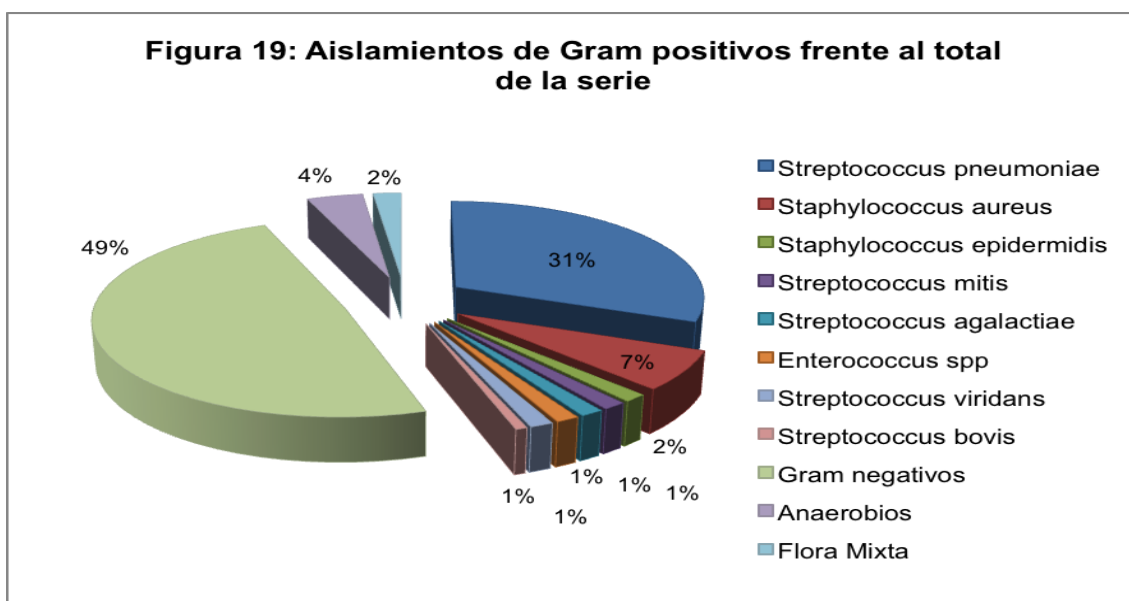
**Tabla 20: Aislamientos microbiológicos en pacientes con bacteriemia**

<b>Microorganismos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gram negativos</b>	<b>73</b>	<b>49</b>
<i>Escherichia coli</i>	50	33,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	5,4
<i>Salmonella enteritidis</i>	5	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,7
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	0,7
<b>Gram positivos</b>	<b>67</b>	<b>44,8</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46	30,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1,3
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1,3
<i>Enterococcus spp</i>	2	1,3
<i>Streptococcus viridans</i>	2	1,3
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,7
<b>Anaerobios</b>	<b>6</b>	<b>4</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	2
<i>Clostridium perfringens</i>	2	1,3
<i>Fusobacterium</i>	1	0,7
<b>Flora Mixta</b>	<b>3</b>	<b>2,1</b>
<i>E. coli</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	1	0,7
<i>E. coli</i> y <i>Clostridium perfringens</i>	1	0,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Salmonella enteritidis</i>	1	0,7
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

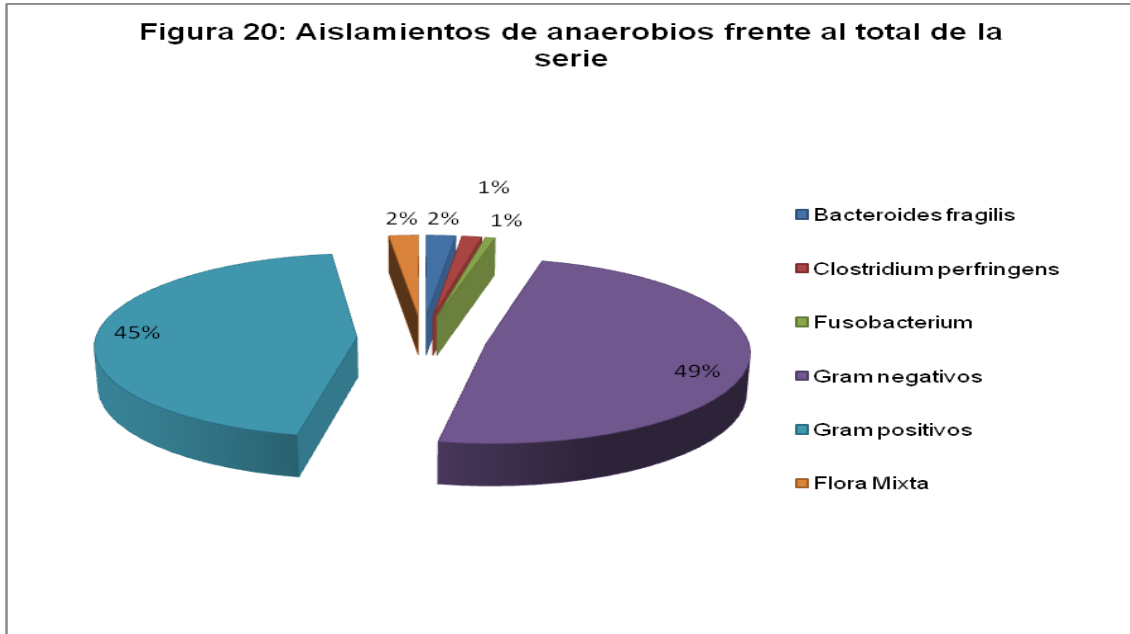
Las bacterias gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* se aislaron en 8 (5,4%) y 3 (2 %) de las ocasiones, respectivamente.



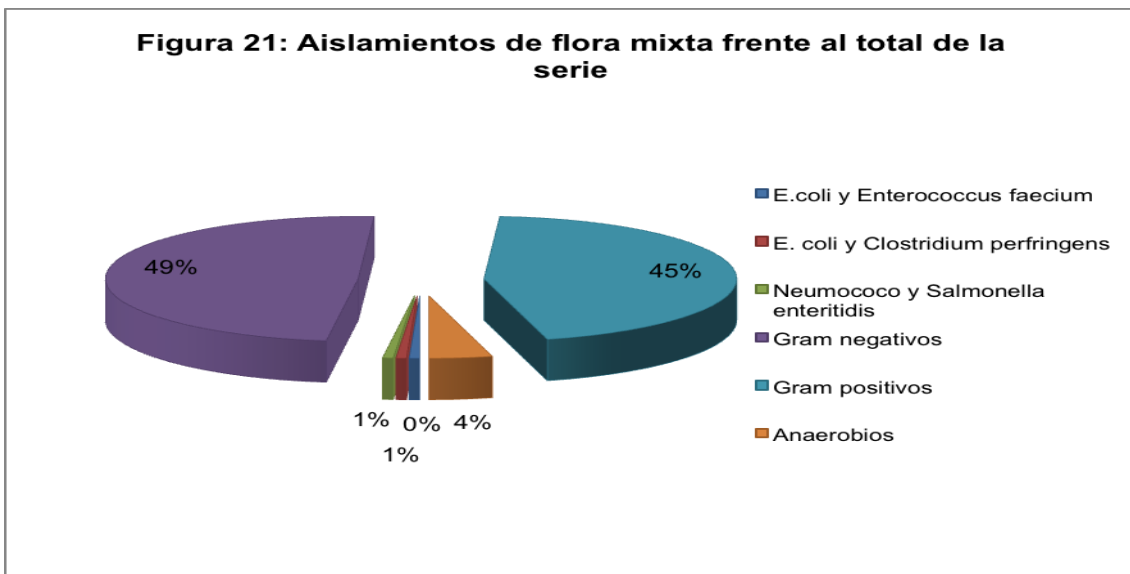
Entre las bacterias gram positivas también hay que resaltar, además del alto porcentaje de *Streptococcus pneumoniae*, el aislamiento en 10 (6,7%) hemocultivos de *Staphylococcus aureus meticilin sensible* no habiéndose documentado ningún aislamiento por *Staphylococcus aureus meticilin resistente*.



Los anaerobios detectados fueron exclusivamente *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* en 3 (2%), 2 (1,3%) y 1 (0,7%) de los hemocultivos respectivamente.



Destaca, entre la flora mixta, el aislamiento conjunto de *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella enteritidis* en 1 (0,7%) de las bacteriemias. Otras asociaciones que se han detectado fueron *Escherichia coli* con *Enterococcus faecium* en 1 (0,7%) de los casos y de nuevo *Escherichia coli* con *Clostridium perfringens* en 1 (0,7%) de los casos.

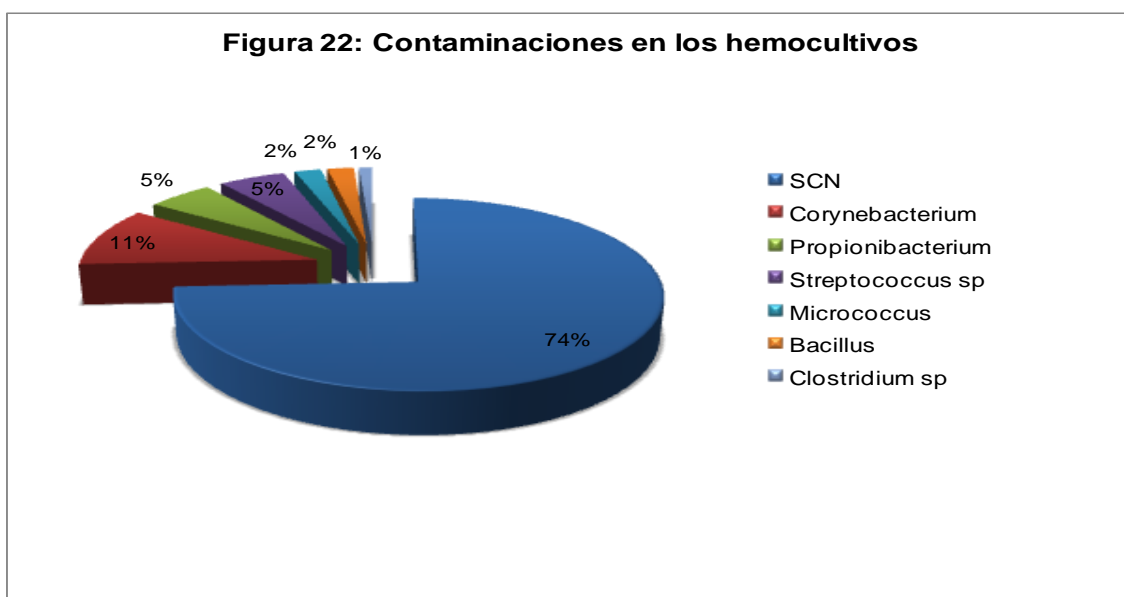


Los contaminantes que se aislaron en los hemocultivos se exponen en la tabla 21 y figura 22. El *Staphylococcus coagulasa negativo* fue el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló, hasta en 72 (74,2%) de los casos, seguido del grupo *Corynebacterium* con 10 (10,3%) contaminaciones y el *Propionibacterium* con 5 (5,2%) contaminaciones. El grupo *Streptococcus sp.* apareció como contaminante en 5 (5,2%) de los aislamientos. Destacar el aislamiento de un *Clostridium perfringens* (1%) que se interpretó como contaminación al no existir una clínica compatible con infección por este organismo.

**Tabla 21: Contaminantes en los hemocultivos**

Microorganismo	n	%
SCN	72	74,2
<i>Corynebacterium</i>	10	10,3
<i>Propionibacterium</i>	5	5,2
<i>Streptococcus sp.</i>	5	5,2
<i>Micrococcus</i>	2	2,1
<i>Bacillus</i>	2	2,1
<i>Clostridium sp.</i>	1	1
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

**Figura 22: Contaminaciones en los hemocultivos**





## ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Se ha realizado un análisis univariante enfrentando las variables categóricas, las cuantitativas y la probabilidad pre prueba que otorgó el facultativo responsable de la extracción del hemocultivo en el servicio de Urgencia, frente a la presencia de bacteriemia.

Las variables que se asociaron a la presencia de bacteriemia con este tipo de análisis fueron: la diabetes, la toma de antibióticos antes de la extracción del hemocultivo, la probabilidad pre-prueba antes de la extracción del hemocultivo, la TA menor de 90 mmHg, el porcentaje de neutrófilos mayor de un 80%, la edad, las plaquetas, el fibrinógeno y la proteína C reactiva. En negrita se destacan las variables que se asociaron a bacteriemia de forma significativa.

## VARIABLES CATEGÓRICAS.

Las variables categóricas se exponen en las tablas 22 a 27. Las variables correspondientes a los antecedentes personales se reflejan en la tabla 22. De entre todos ellos, únicamente la diabetes mellitus multiplica por 2,4 la posibilidad de bacteriemia en aquellos pacientes a los que se extraen hemocultivos en el servicio de Urgencia. El resto de los antecedentes personales no muestran ninguna asociación con la existencia de bacteriemia en este tipo de pacientes.

Destacar que incluso estados de inmunosupresión, típicos del VIH o la enfermedad onco-hematológica activa, o la presencia de material extraño, como el sondaje vesical permanente o la presencia de marcapasos, no demostraron guardar relación con la presencia de bacteriemia.

**Tabla 22: Variables Categóricas: Antecedentes personales**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
VIH	28,6%	22%	0,56	1,4	0,44 a 4,58
Enf. Neurológica	27%	21,5%	0,249	1,35	0,81 a 2,24
Enf. Hematológica	29,7%	21,4%	0,132	1,55	0,87 a 2,34
Enf. Oncológica	21,4%	22,4%	0,815	0,94	0,56 a 1,57
Marcapasos	28,6%	21,9%	0,408	1,42	0,61 a 3,30
Sonda Vesical	21,1%	22,2%	0,902	0,93	0,31 a 2,855
EPOC	18,2%	22,7%	0,34	0,76	0,43 a 1,35
<b>Diabetes</b>	<b>37,5%</b>	<b>20%</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2,4</b>	<b>1,46 a 3,93</b>
Enf. Onco-Hematológica	26,4%	21%	0,172	1,35	0,88 a 2,06
Sexo (Hombres)	20,1%	23,8%	0,25	0,81	0,56 a 1,17

En la tabla 23 se reflejan los signos clínicos clásicos de bacteriemia, como son los escalofríos y la postración. No hemos encontrado una asociación estadística en el análisis univariante entre estos signos y la presencia de bacteriemia.

**Tabla 23: Variables categóricas: Signos clínicos**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Escalofríos	21,6%	23,3%	0,62	0,91	0,61 a 1,34
Postración	22,3%	22,5%	0,7222	0,93	0,64 a 1,37

La asociación entre la toma de antibióticos previo a la extracción del hemocultivo y la presencia de bacteriemia viene reflejada en la tabla 24. La presencia de esta variable en los pacientes a quienes se extrajo hemocultivo en el servicio de Urgencia disminuye la posibilidad de presentar bacteriemia en un 73%, en el análisis univariante. Es decir, aquellos pacientes que tomaron

antibióticos antes de acudir a urgencias multiplicaban por 0,27 la posibilidad de detectar bacteriemia en sus hemocultivos.

**Tabla 24: Variables categóricas: Antibioterapia previa**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Antibióterapia previa	9,2%	27,4%	<0,0001	0,27	0,15 a 0,48

Las constantes vitales vienen reflejadas en la tabla 25. En el análisis univariante, únicamente la TA menor de 90 mmHg se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia.

**Tabla 25: Variables categóricas: Constantes vitales**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
TA < 90 mmHg	42,9%	20,9%	0,05	2,84	0,97 a 8,32
T° > 37,7°C	21,2%	20,3%	0,8	1,06	0,7 a 1,6
FC > 100 l.p.m.	21,8%	19,3%	0,47	1,17	0,77 a 1,78
FR > 20 r.p.m.	21,8%	18%	0,31	1,27	0,80 a 2,03

Las variables biológicas vienen descritas en la tabla 26. La presencia de más de un 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria multiplicaba por 2,8 la posibilidad de bacteriemia de forma estadísticamente significativa. Asimismo, los niveles elevados o disminuidos de fibrinógeno la multiplicaban por 1,9 y la presencia de una PCR mayor de 30 mg/L la multiplicaba por 3,96.

Por otro lado, los niveles de plaquetas, la leucocitosis y la neutropenia no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia.

**Tabla 26: Variables categóricas: Variables biológicas**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Neutropenia <sup>1</sup>	27,3%	21,8%	0,399	1,34	0,67 a 2,68
Leucocitosis <sup>2</sup>	23,2%	21,6%	0,62	1,1	0,76 a 1,58
<b>Neutrófilos &gt; 80%</b>	<b>28%</b>	<b>12,2%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,8</b>	<b>1,76 a 4,42</b>
Plaquetas <sup>3</sup>	27,8%	21,2%	0,081	1,44	0,96 a 2,16
<b>Fibrinógeno<sup>4</sup></b>	<b>30,8%</b>	<b>18,9%</b>	<b>0,015</b>	<b>1,9</b>	<b>1,13 a 3,23</b>
<b>PCR &gt; 30 mg/DI</b>	<b>39,8%</b>	<b>14,3%</b>	<b>0,028</b>	<b>3,96</b>	<b>1,08 a 14,51</b>

1. Neutropenia: < 500 neutrófilos/ml

2. Leucocitosis > 12.000 o < 4.000/ $\mu$ L

3. Plaquetas < 150.000 o > 450.000/mm<sup>3</sup>

4. Fibrinógeno < 100 a > 450 mg/dL

En la tabla 27 se describen las variables correspondientes al volumen de sangre, categoría profesional del médico que indicó la obtención del hemocultivo y día de la extracción del mismo. Ninguna de estas variables demostró asociación estadística significativa con la presencia de bacteriemia. Destacar que el día de la semana en que se obtuvo la muestra de hemocultivo podría influir en la presencia de bacteriemia al no existir los días festivos un microbiólogo de guardia, de forma que las muestras quedaban almacenadas en una estufa para su posterior siembra el primer día laborable.

**Tabla 27: Variables categóricas: Volumen de sangre, categoría profesional del médico que indicó el hemocultivo y día de la extracción**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Volumen de sangre <sup>1</sup>	14%	14,6%	0,84	0,95	0,56 a 1,60
Médico adjunto	15,2%	15,9%	0,87	0,93	0,54 a 1,56
Día laborable	21,3%	22%	0,91	0,99	0,68 a 1,45

1. Volumen de sangre de 20cc

## VARIABLES CUANTITATIVAS.

Las variables cuantitativas se exponen en las tablas 28 y 29. En la tabla 28 se describen la edad de los pacientes incluidos en el estudio y las constantes vitales de los mismos, categorizadas como variables cuantitativas. En el análisis univariante, la edad demostró relación estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia. Por contra, los valores de las constantes vitales no demostraron dicha asociación al expresarlas como variables cuantitativas.

**Tabla 28: Variables Cuantitativas: Edad y constantes vitales**

Variable	n bacteriemia/n sin bacteriemia	Media (DE) bacteriemia	Media (DE) sin bacteriemia	p
<b>Edad</b>	<b>149/544</b>	<b>63,3 (18,6)</b>	<b>56,4 (21,5)</b>	<b>0,0001</b>
Tiempo con fiebre	128/407	62,6 (191,7)	53,9 (81,4)	0,47
TAS	142/523	130,4 (24,7)	132,2 (24,7)	0,438
TAD	142/523	69,8 (15,6)	71,5 (13,9)	0,255
Temperatura	143/538	38,3 (0,86)	38,3 (0,85)	0,321
FC	140/524	102,8 (20,9)	100,2 (18,3)	0,191
FR	98/384	23,8 (11,0)	22,3 (7,6)	0,354

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

Edad en años

Tiempo con fiebre en horas

Temperatura en grados centígrados

DE: Desviación estándar

Las variables biológicas expresadas de forma cuantitativa se recogen en la tabla 29. Los valores de las plaquetas, el fibrinógeno y la PCR demostraron asociación estadística con la presencia de bacteriemia en los hemocultivos extraídos a los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, la cifra absoluta de los leucocitos y los neutrófilos no se asociaron de forma estadística con la presencia de bacteriemia.

**Tabla 29: Variables cuantitativas: Variables biológicas**

Variable	n Bacteriemia/n sin bacteriemia	Media (DE) bacteriemia	Media (DE) sin bacteriemia	p
Leucocitos	149/513	12.751 (7.888)	12.185 (7.525)	0,285
Neutrófilos	149/506	11.196 (7.311)	10.252 (10.893)	0,321
<b>Plaquetas</b>	<b>149/505</b>	<b>210.130 (116.474)</b>	<b>241.212 (119.034)</b>	<b>0,005</b>
<b>Fibrinógeno</b>	<b>126/326</b>	<b>689 (246)</b>	<b>596 (220)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PCR</b>	<b>36/69</b>	<b>216,8 (136)</b>	<b>107,4 (105)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

PCR: Proteína C reactiva

DE: Desviación estándar

### REINGRESOS TRAS LA EXTRACCIÓN DEL HEMOCULTIVO.

El total de pacientes que fueron dados de alta tras la extracción del hemocultivo fue de ciento cuatro (15% del total de los sujetos incluidos). De estos, en once (10,8%) se demostró finalmente la presencia de bacteriemia, reingresando únicamente dos de ellos (18,2%). Los pacientes dados de alta en los que no se demostró bacteriemia fueron noventa y tres (92,5%), de los que reingresaron siete (7,5%) (tabla 30).

**Tabla 30: Reingresos tras la extracción del hemocultivo**

		Bacteriemia		Total	
		Si	No		
Reingreso	Si	Recuento	2	7	9
		%	18,2%	7,5%	8,7%
Reingreso	No	Recuento	9	86	95
		%	81,8%	92,5%	91,3%
Total		Recuento	11	93	104
		%	100%	100%	100%

Los gérmenes aislados en estos once pacientes fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella enteritidis*. Los diagnósticos principales al alta

fueron neumonía, infección del tracto urinario, fiebre sin foco y gastroenteritis aguda. En uno de los casos no existía diagnóstico concreto y en otro el diagnóstico era dolor abdominal.

No se demostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de bacteriemia y el reingreso de los pacientes dados de alta (tabla 31).

**Tabla 31: Relación entre reingresos y presencia de bacteriemia**

Variable	Bacteriemias	Sin bacteriemia	p	OR	IC 95% OR
Reingreso	2	7	0,235	2,7	0,49 a 15,2

#### PROBABILIDAD PRE-PRUEBA DEL CLÍNICO.

La tabla 32 describe la probabilidad pre-prueba que concedió el clínico encargado del caso en el servicio de Urgencia, para la existencia de bacteriemia. En el análisis univariante, y de forma significativa, el hecho de que el clínico decidiera otorgar una alta probabilidad pre prueba multiplicaba por 1,89 la posibilidad de bacteriemia frente a la probabilidad pre prueba media y baja. En el caso de que se decidiese por una probabilidad pre prueba media y alta, también de forma significativa, multiplicaba por 1,88 la posibilidad de bacteriemia frente a la probabilidad pre prueba baja.

**Tabla 32: Variables categóricas: Probabilidad pre-prueba**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Probabilidad Media y Alta vs Baja	15,5%	8,9%	0,048	1,88	1,0 a 3,5
Probabilidad Alta vs Media y Baja	19,6%	11,4%	0,014	1,89	1,13 a 3,16

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, se incluyeron únicamente 409 hemocultivos de los 693 totales. Esta disminución en el número de hemocultivos que se incluyeron en dicho análisis obedece a que no se disponía en ellos de todas las variables teóricamente recogidas en el momento de la extracción del hemocultivo. Por ello, se utilizaron exclusivamente aquellos sujetos que sí tenían recogidas todas las variables.

Las variables relacionadas de forma independiente con el diagnóstico de bacteriemia fueron: la diabetes, la toma de antibióticos antes del hemocultivo, tener más de un 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria, presentar una enfermedad onco-hematológica, la edad y el incremento del fibrinógeno plasmático (tabla 33).

Destacar la inclusión de la variable enfermedad onco-hematológica en el modelo, a pesar de presentar una  $p$  de 0,058 ( $> 0,05$ ). Esto fue motivado por la modificación en más de un 10% del  $\beta$  de las otras variables con su inclusión en el análisis. Por otro lado, dicha variable tiene un especial interés clínico al incluir a pacientes inmunodeprimidos, portadores de catéteres centrales y que en numerosas ocasiones precisan de atención en el hospital de día oncológico y por lo tanto con un potencial riesgo de bacteriemia. Asimismo, otros modelos de predicción clínica la incluyen y desde el punto de vista estadístico alcanzó una significación prácticamente significativa.

**Tabla 33: Variables relacionadas de forma independiente con la presencia de bacteriemia**

Variables	$\beta$	E.E.	p	OR (IC95%OR)
Diabetes	0,78	0,32	0,0156	2,17 (1,16 a 4,07)
Toma de antibiótico	-1,84	0,37	< 0,00001	0,16 (0,08 a 0,33)
Neutrófilos>80%	1,24	0,31	0,0001	3,44 (1,88 a 6,28)
Fibrinógeno/100	0,18	0,05	0,0005	1,20 (1,08 a 1,33)
Edad/10	0,15	0,06	0,0236	1,16 (1,02 a 1,31)
Enf. Onco-hematológica	0,54	0,29	0,0585	1,72 (0,98 a 3,02)

E.E.: Error estándar

$\beta$ : Coeficiente beta



## MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.

Las variables que de forma independiente demostraron capacidad para predecir la presencia de bacteriemia fueron las que se utilizaron para la creación del MPC. Como método de ejecución se aplicó la fórmula de regresión logística con dichas variables.

Se comparó la eficacia en la detección de bacteriemias del modelo creado con la capacidad de detección de la misma que presentaron los médicos responsables de la extracción del hemocultivo.

Debemos tener en cuenta que la prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test, por lo que éstos no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes, razón de probabilidad o cociente de probabilidades (ver anexo II).

Los cocientes de probabilidad no están influidos por la prevalencia de bacteriemia, a diferencia de los valores predictivos. En realidad, la prevalencia de bacteriemia (incluyendo todos los hemocultivos extraídos durante dos años) es menor que en nuestra muestra, por lo que el valor predictivo negativo sería mayor, lo que mejoraría los resultados de nuestro modelo al aplicarlo a la población real que acude al servicio de Urgencia. Dicho de otra forma, nuestro modelo sería más eficaz en la población real, donde existe una prevalencia menor de bacteriemia que en la población en la que se derivó y validó el modelo.

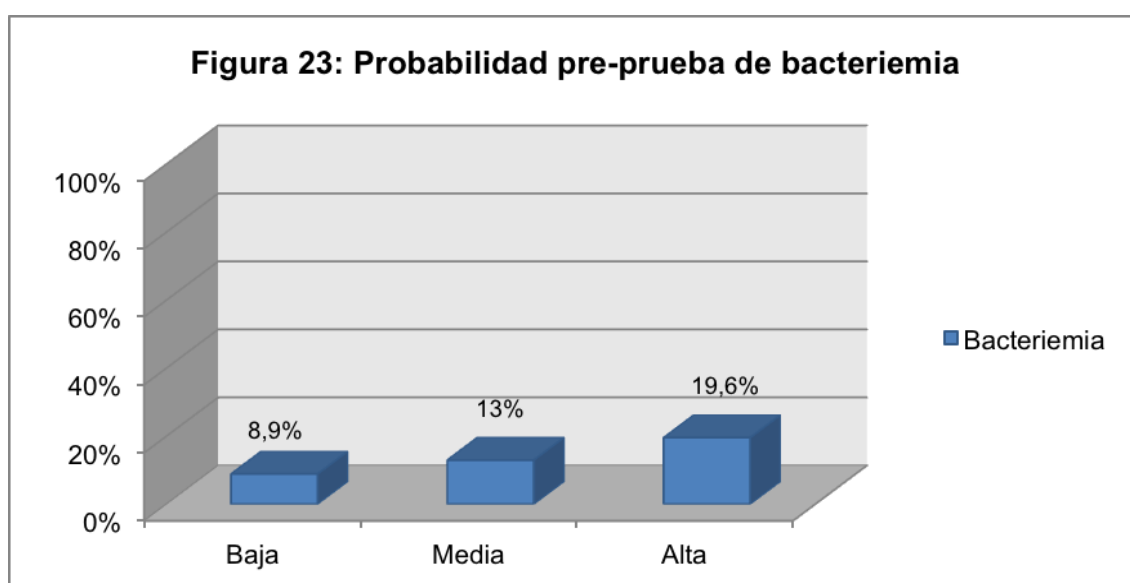
Por otro lado, es importante subrayar que el conjunto de las seis variables incluidas en el modelo multivariante explican, en la regresión logística, el 24% de la variabilidad de la bacteriemia ( $R^2$  de Nagelkerke: 0,236). Existen, por tanto, otros factores que contribuyen en mayor o menor medida a la bacteriemia y que o bien no han sido incluidos en el modelo o bien son desconocidos.

## PROBABILIDAD PRE-PRUEBA DE LOS CLÍNICOS.

El estudio realizado ha demostrado que los médicos son capaces de predecir la presencia de bacteriemia. Durante el estudio se incluyeron los 533 pacientes en que se recogió la variable “probabilidad pre-prueba de bacteriemia”. En función de una clasificación pre-prueba (antes del hemocultivo) de la probabilidad de bacteriemia como baja, media o alta, ésta se produjo en el 8,9%, 13% y 19,6% de los pacientes (test de tendencia lineal:  $p=0,007$ ) que finalmente demostraron presentar bacteriemia (tabla 34 y figura 23).

**Tabla 34: Clasificación pre-prueba de la probabilidad de bacteriemia**

			Probabilidad pre-prueba			Total
			Baja	Media	Alta	
Bacteriemia	Si	Recuento	13	31	29	<b>73</b>
		%	8,9%	13%	19,6%	<b>13,7%</b>
	No	Recuento	133	208	119	<b>460</b>
		%	91,1%	87%	80,4%	<b>86,3%</b>
Total		Recuento	<b>146</b>	<b>239</b>	<b>148</b>	<b>533</b>
		%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>



Con el fin de simplificar la determinación de esta probabilidad pre-prueba, basada en la intuición del clínico para la detección de bacteriemia, se unieron las categorías de probabilidad pre-prueba media y alta. De esta forma, la intuición del clínico presentó una sensibilidad del 82,2% y una especificidad del 28,9% con un valor predictivo positivo de 0,155, un valor predictivo negativo de 0,911, un cociente de probabilidad positivo de 1,156 y un cociente de probabilidad negativo de 0,616. Utilizando exclusivamente la probabilidad pre-prueba se ahorraría la extracción de un 24,9% de los hemocultivos en urgencias (tabla 35).

Hay que subrayar que éste es un análisis univariante. La intuición del clínico no tiene sensibilidad suficiente, dejando sin diagnosticar un número significativo de bacteriemias. Es decir, a pesar de un elevado número de falsos positivos, no diagnosticamos un número sustancial de bacteriemias. Todo esto además con una prevalencia baja de un 13,7%.

**Tabla 35: Tabla de contingencia de la clasificación pre-prueba del clínico**

		Bacteriemia		Total	
		Si	No		
Probabilidad pre-prueba	Media y alta	Recuento	60	327	<b>387</b>
		%	82,2%	71,1%	<b>73%</b>
	Baja	Recuento	13	133	<b>146</b>
		%	17,8%	38,9%	<b>27%</b>
Total		Recuento	<b>73</b>	<b>460</b>	<b>533</b>
		%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Sensibilidad: 82,2%

Especificidad: 28,9%

Valor predictivo positivo: 0,155

Valor predictivo negativo: 0,911

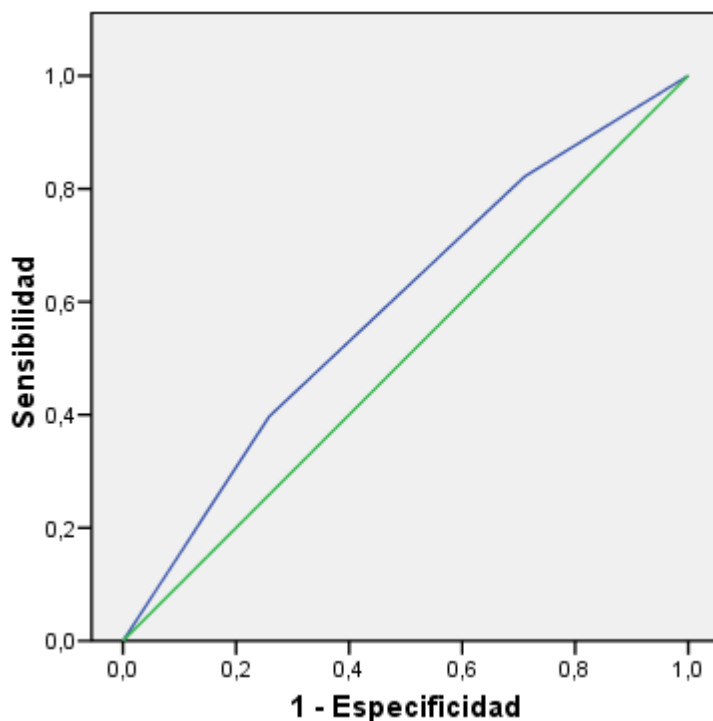
Coficiente de probabilidad positivo: 1,156

Coficiente de probabilidad negativo: 0,616

Prevalencia 13,7%

La curva de eficacia diagnóstica (curva ROC) correspondiente, demostró un área bajo la curva de 0,59 (IC del 95%: 0,52-0,66), con significación estadística ( $p=0,013$ ) (figura 24).

Figura 24: Curva ROC de la probabilidad pre-prueba del clínico



#### MODELO BASADO EN LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

La fórmula de regresión logística permite determinar la probabilidad de bacteriemia de los sujetos utilizando las variables obtenidas durante el análisis multivariante. Dicha fórmula es:

$$Y = 1 / 1 + e^{-n}$$

$$n: a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 \dots + b_e X_e$$

En nuestro modelo basado en la regresión logística, las variables edad, existencia de diabetes, toma de antibióticos antes del hemocultivo, tener más de un 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria, presentar una enfermedad onco-hematológica e incremento del fibrinógeno plasmático, representarían las distintas variables o “x”. Informan sobre la probabilidad que tiene el paciente de presentar una bacteriemia. Es decir, determinan la probabilidad de tener un hemocultivo positivo.

Gracias a la fórmula de regresión logística, y con un punto de corte de 0,1 obtendremos una especificidad del 27,5% con una sensibilidad del 96,7% (tabla 36), lo que nos permite descartar casi todas las bacteriemias en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia hospitalario. Con este punto de corte evitaríamos el 20,3% de los hemocultivos extraídos en dicho servicio a costa de un 3,3% de falsos negativos (aproximadamente tres hemocultivos negativos por cada cien hemocultivos positivos).

El área bajo la curva ROC para el MPC basado en la fórmula de regresión logística fue de 0,77 (IC del 95%, 0,72-0,82) con significación estadística ( $p < 0,0001$ ) (figura 25).

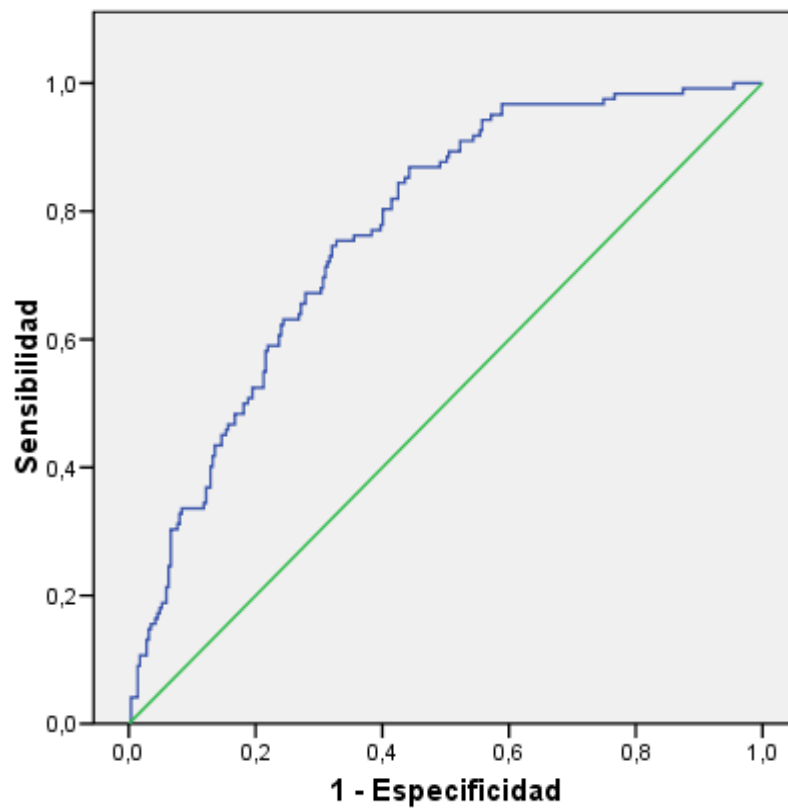
**Tabla 36: Tabla de contingencia del MPC basado en la regresión logística**

		Bacteriemia		Total	
		Si	No		
MPC regresión logística	Hemocultivo +	Recuento	118	208	<b>326</b>
		%	96,7%	72%	<b>79,7%</b>
	Hemocultivo -	Recuento	4	79	<b>83</b>
		%	3,3%	28%	<b>20,3%</b>
Total		Recuento	<b>122</b>	<b>287</b>	<b>409</b>
		%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

MPC: Modelo de predicción clínica  
 Sensibilidad: 96,7%  
 Especificidad: 27,5%  
 Valor predictivo positivo: 0,362

Valor predictivo negativo: 0,952  
 Cociente de probabilidad positivo: 1,333  
 Cociente de probabilidad negativo: 0,12  
 Prevalencia 29,8%

**Figura 25: Curva ROC del MPC basado en la fórmula de regresión logística**

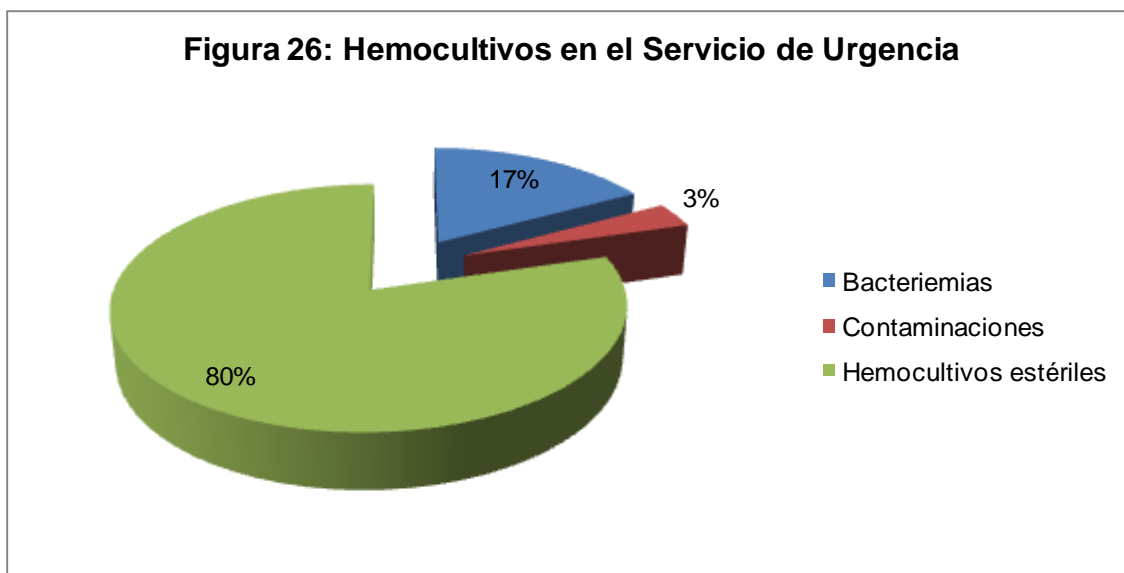


## SEGUNDA ETAPA: HOSPITAL GENERAL DE TALAVERA DE LA REINA.

### HEMOCULTIVOS EN EL SERVICIO DE URGENCIA.

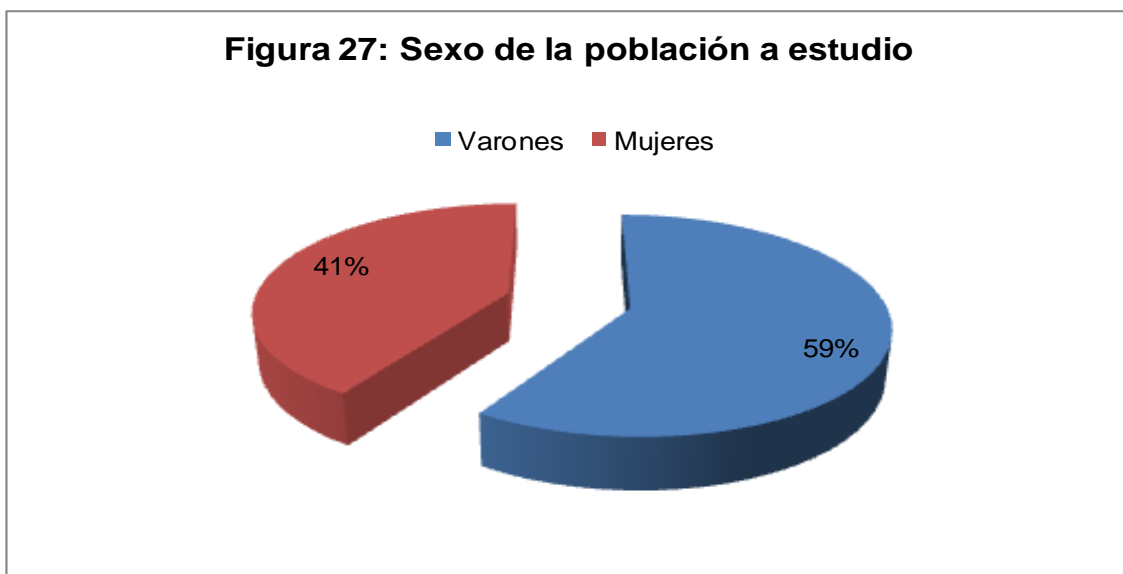
El número de hemocultivos extraídos en personas mayores de trece años, durante el periodo comprendido entre el 11 de julio del 2012 y el 3 de diciembre de 2012, fue de 411. El número de bacteriemias fue de 70 (17%). El número de contaminaciones fue de 14 (3,4%) y el número de hemocultivos estériles fue de 327 (79,6%), tal y como se refleja en la figura 26.

La incidencia de bacteriemia en el servicio de Urgencia fue de 140 bacteriemias adquiridas en la comunidad/año.



La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de setenta y cuatro años, algo mayor que la de la población incluida durante la primera etapa del estudio.

La distribución por género sí fue similar a la de la población de la primera etapa, con predominio del sexo masculino (59,1%) sobre el femenino (40,9%), tal y como se refleja en la figura 27.



#### VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL ESTUDIO.

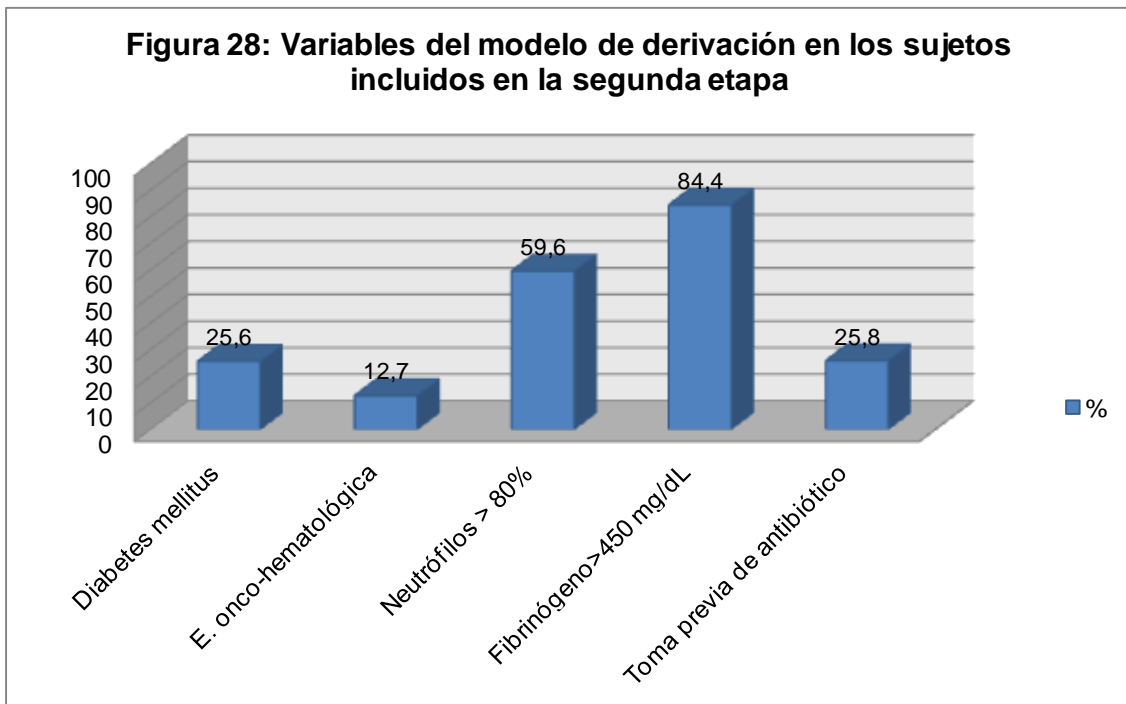
Durante esta segunda etapa se recogieron de forma prospectiva las seis variables que se incluyeron en el modelo de derivación creado durante la primera etapa, y que habían demostrado ser capaces de predecir la presencia de bacteriemia de forma independiente y significativa.

Del total de los pacientes incluidos, 105 (25,6%) eran diabéticos, 52 (12,7%) presentaban enfermedad onco-hematológica, 245 (59,6%) tenían más de un 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria y 347 (84,4%) presentaban un fibrinógeno superior a 450 mg/dL. Asimismo, 106 (25,8%) de los sujetos habían tomado antibiótico antes de la extracción del hemocultivo. Estos datos se reflejan en la tabla 37 e histograma adjunto. La variable edad no se incluye en la tabla, puesto que no se puede reflejar como un porcentaje.



**Tabla 37: Variables del modelo de derivación en la población de la segunda etapa**

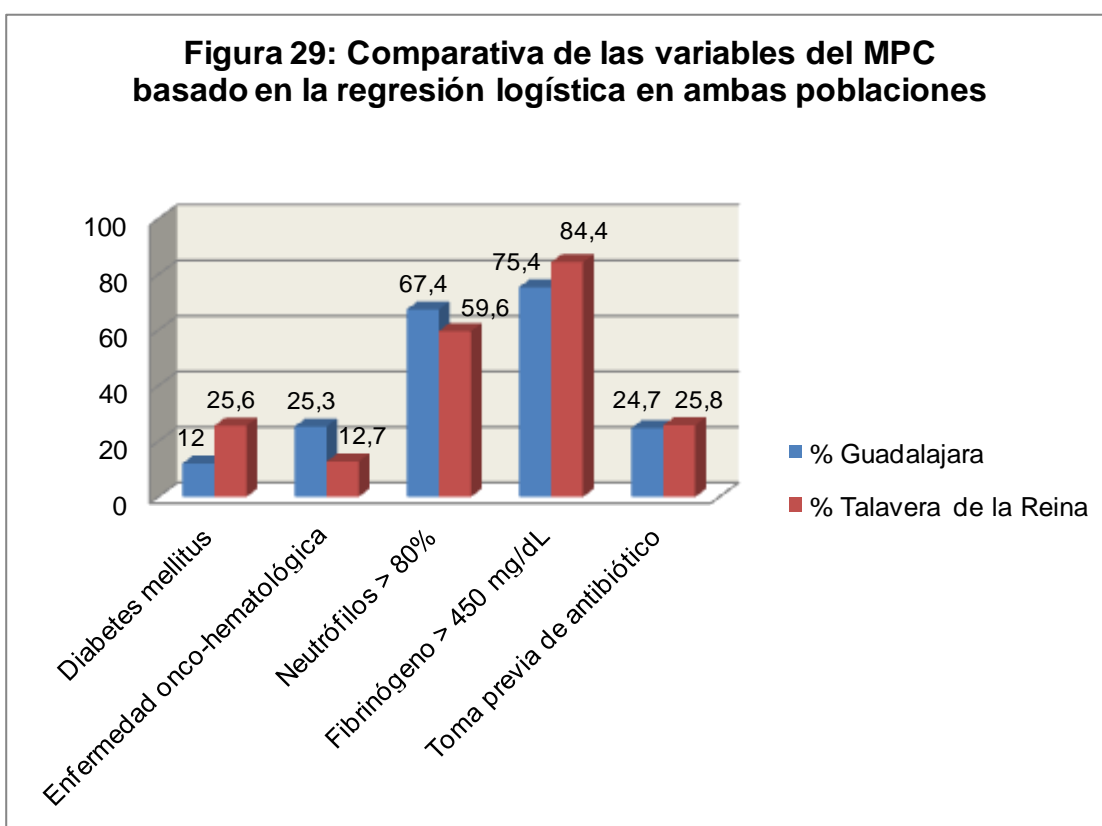
Variable	n	%
Diabetes mellitus	105	25,6%
Enfermedad onco-hematológica	52	12,7%
Neutrófilos > 80%	245	59,6%
Fibrinógeno > 450 mg/dL	347	84,4%
Toma previa de antibiótico	106	25,8%



En la tabla 38 y figura adjunta se exponen de forma comparativa las variables que conforman el MPC basado en la regresión logística y su distribución en ambas poblaciones.

**Tabla 38: Comparativa de las variables del MPC basado en la regresión logística en ambas poblaciones**

Variable	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
Diabetes mellitus	80	12%	105	25,6%
Enfermedad onco-hematológica	167	25,3%	52	12,7%
Neutrófilos > 80%	440	67,4%	245	59,6%
Fibrinógeno > 450 mg/dL	341	75,4%	347	84,4%
Toma previa de antibiótico	152	24,7%	106	25,8%

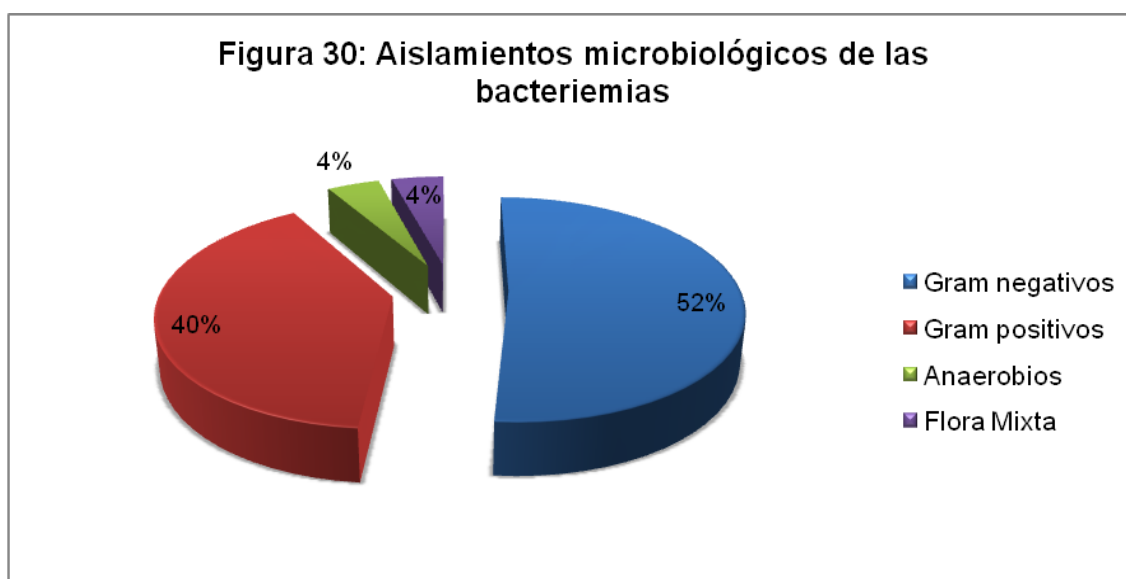


## AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS HEMOCULTIVOS.

Los aislamientos microbiológicos de los hemocultivos recogidos durante esta etapa se reflejan en las tablas 39 (figura 30) y 40 (figuras 31, 32, 33 y 34). Las frecuencias relativas según las características microbiológicas fueron: bacterias gram negativas con 36 (51,4%) bacteriemias, gram positivas con 28 (40%) bacteriemias, anaerobios con 3 (4,3%) bacteriemias y flora mixta con 3 (4,3%) bacteriemias.

**Tabla 39: Aislamientos microbiológicos de las bacteriemias**

Microorganismos	n	%
Gram negativos	36	54,1
Gram positivos	28	40
Anaerobios	3	4,3
Flora Mixta	3	4,3
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>



El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* con 24 (34,3%) de los aislamientos totales. Se detectó bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y por *Streptococcus pneumoniae* en 7 (10%) y 6 (8,6%)

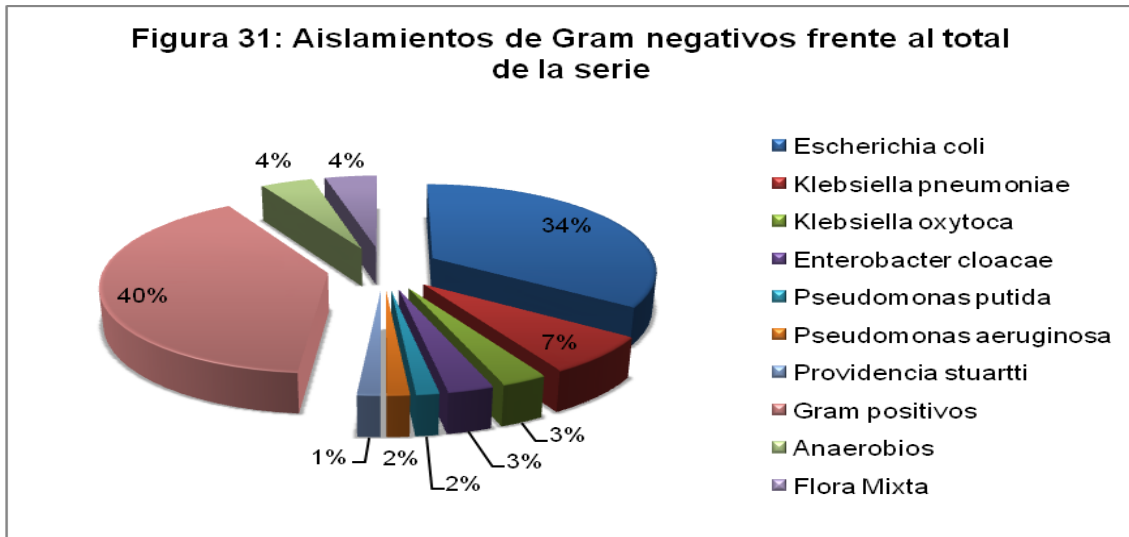
casos respectivamente, ocupando así la segunda y tercera posición en orden de frecuencia.

**Tabla 40: Aislamientos microbiológicos en pacientes con bacteriemia**

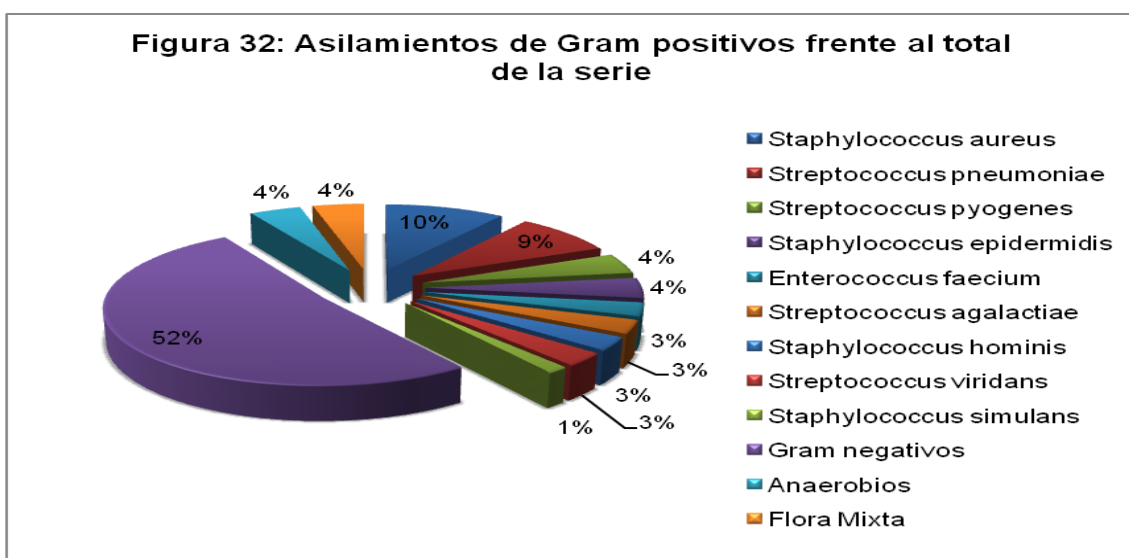
<b>Microorganismos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gram negativos</b>	<b>36</b>	<b>51,4</b>
<i>Escherichia coli</i>	24	34,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	7,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,9
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,4
<i>Providencia stuartii</i>	1	1,4
<b>Gram positivos</b>	<b>28</b>	<b>40</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	8,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	4,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	4,3
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2,9
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2,9
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2,9
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	1,4
<b>Anaerobios</b>	<b>3</b>	<b>4,3</b>
<i>Bacteroides stercoris</i>	1	1,4
<i>Clostridium sordeii</i>	1	1,4
<i>Fusobacterium</i>	1	1,4
<b>Flora Mixta</b>	<b>3</b>	<b>4,3</b>
<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter anginosus</i> y <i>Clostridium perfringens</i>	1	1,4
<i>Streptococcus viridans</i> y <i>Prevotella melaninogenica</i>	1	1,4
<i>Staphylococcus hominis</i> y <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Las bacterias gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* se aislaron en 5 (7,1%) y 1 (1,4%) de las ocasiones, respectivamente. Gérmenes menos frecuentes en la práctica clínica habitual

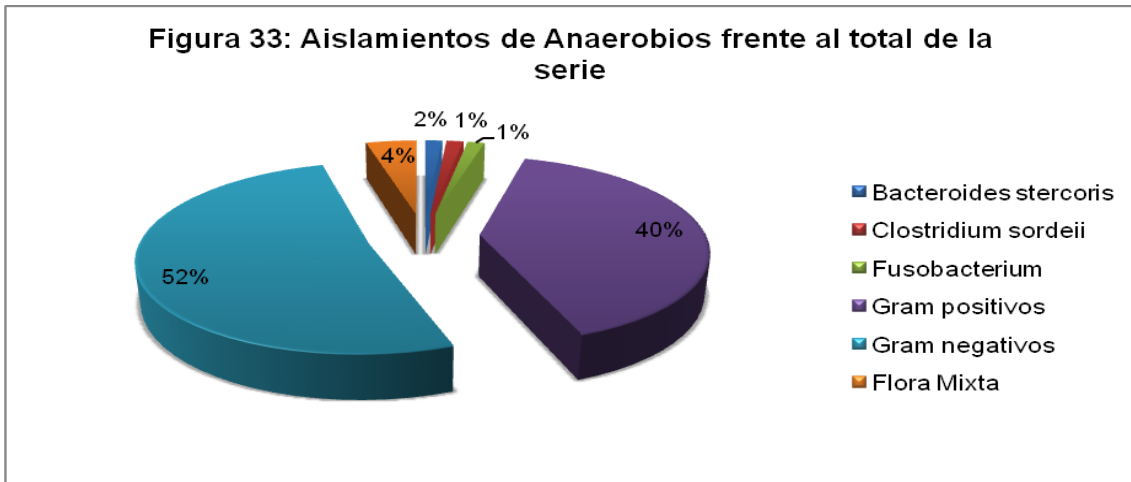
como *Klebsiella oxytoca* o *Pseudomonas putida* se aislaron en 2 (2,9%) y 1 (1,4%) casos respectivamente, frente al total de la serie.



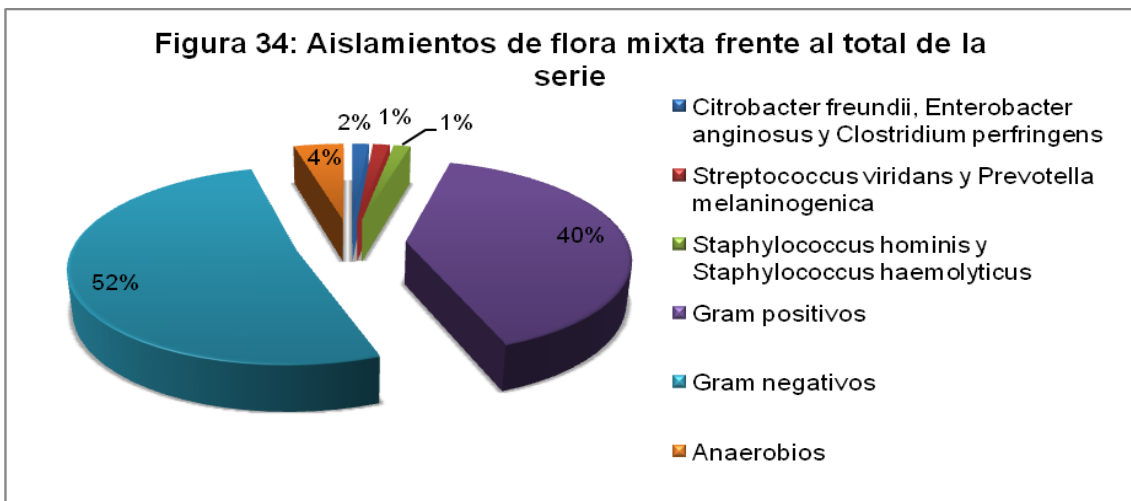
Entre las bacterias gram positivas hay que resaltar el aislamiento de dos SAMR dentro del total de *Staphylococcus aureus* obtenidos. Por otro lado, *Streptococcus pneumoniae* fue el segundo germen de este grupo en orden de frecuencia. La familia de *Enterococcus* fue la quinta en orden de frecuencia, con 2 (2,9%) aislamientos, siendo en todos los casos *Enterococcus faecium* el responsable de la bacteriemia.



Los anaerobios aislados fueron *Bacteroides stercoris*, *Clostridium sordeii* y *Fusobacterium*.



El aislamiento de flora mixta se produjo en tres ocasiones. Los gérmenes implicados fueron *Citrobacter freundii*, *Enterobacter anginosus* y *Clostridium perfringens* en uno de los casos, *Streptococcus viridans* y *Prevotella melaninogenica* en el segundo y *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus haemolyticus* en el tercero. En los dos primeros casos el diagnóstico fue de peritonitis fecaloidea, en uno por una apendicitis aguda perforada y en el otro de etiología desconocida, mientras que en el tercer caso no se especificaba el diagnóstico.

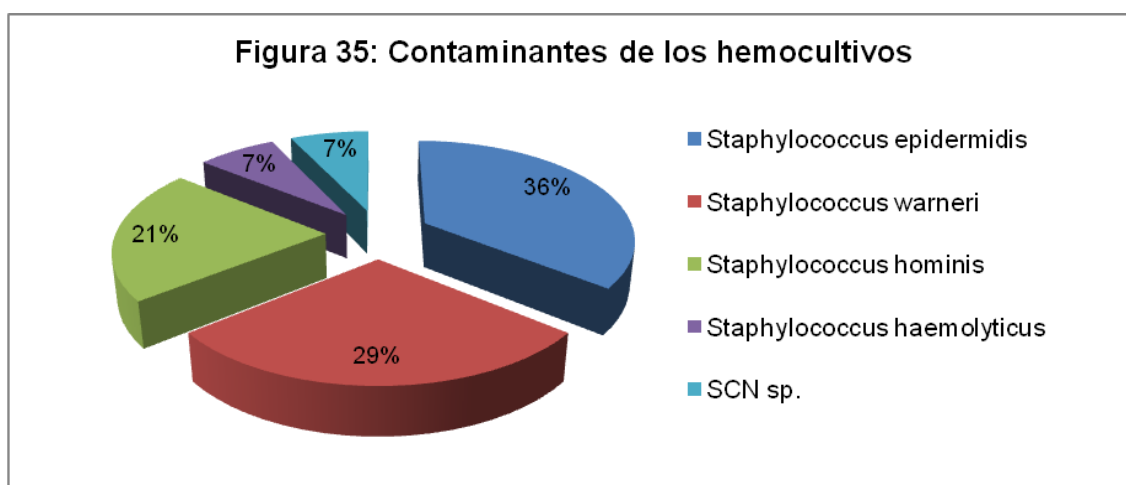


Los contaminantes que se aislaron en los hemocultivos se exponen en la tabla 41 y figura 35. La familia de *Staphylococcus coagulasa negativo* fueron responsables de 14 (100%) de las contaminaciones encontradas. De estos el *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló con 5 (35,7%) aislamientos, seguido del *Staphylococcus warneri* con 4 (28,6%) y el *Staphylococcus hominis* con 3 (21,5%) aislamientos. En 1 (7,1%) caso no se logró identificar el tipo de SCN que creció en el hemocultivo.

Destacar que el crecimiento de *Staphylococcus epidermidis* y de *Staphylococcus hominis* en estos hemocultivos se interpretó como una contaminación al no existir un cuadro clínico compatible, a diferencia de los aislamientos interpretados como verdaderas bacteriemias, en donde existía una situación clínica acorde con el mismo.

**Tabla 41: Contaminantes en los hemocultivos**

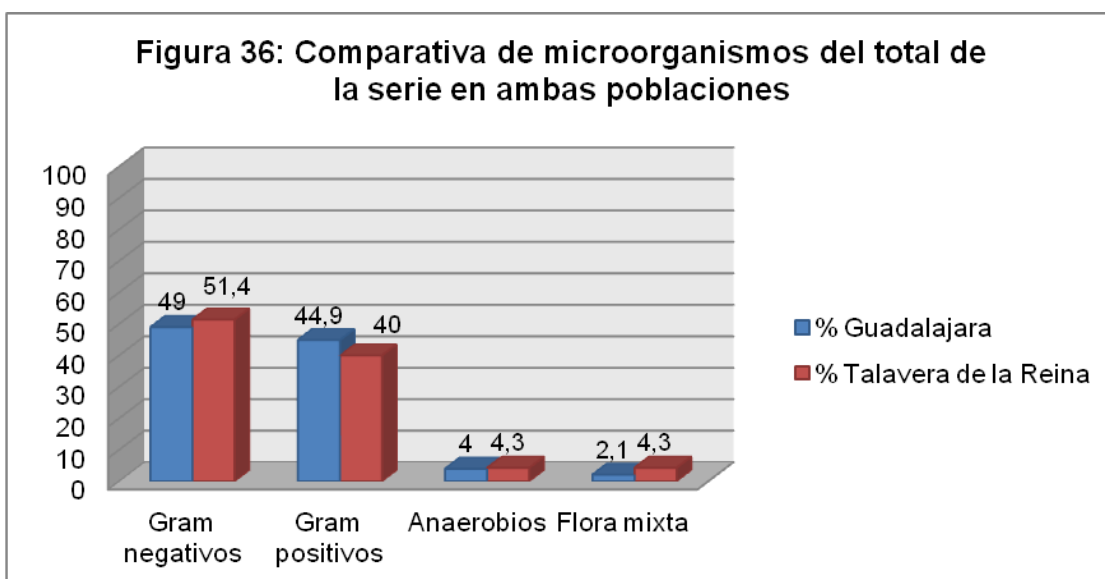
Microorganismo	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	35,7
<i>Staphylococcus warneri</i>	4	28,6
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	21,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	7,1
SCN sp.	1	7,1
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>



En las tablas 42, 43, 44, 45 y 46 y figuras adjuntas se muestran, de forma comparativa, los diferentes aislamientos recogidos en las dos poblaciones que intervienen en el estudio.

**Tabla 42: Comparativa de microorganismos del total de la serie en ambas poblaciones**

Microorganismo	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
Gram negativos	73	49	36	51,4
Gram positivos	67	44,9	28	40
Anaerobios	6	4	3	4,3
Flora mixta	3	2,1	3	4,3
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>	<b>70</b>	<b>100</b>



Las bacterias gram negativas son la más frecuentes en ambas poblaciones con 73 (49%) y 36 (51,4%) de los aislamientos respectivamente. Dentro de ellas, son *Escherichia coli* con 50 (33,5%) y 24 (34,4%) aislamientos y *Klebsiella pneumoniae* con 8 (5,4%) y 5 (7,1%) aislamientos,

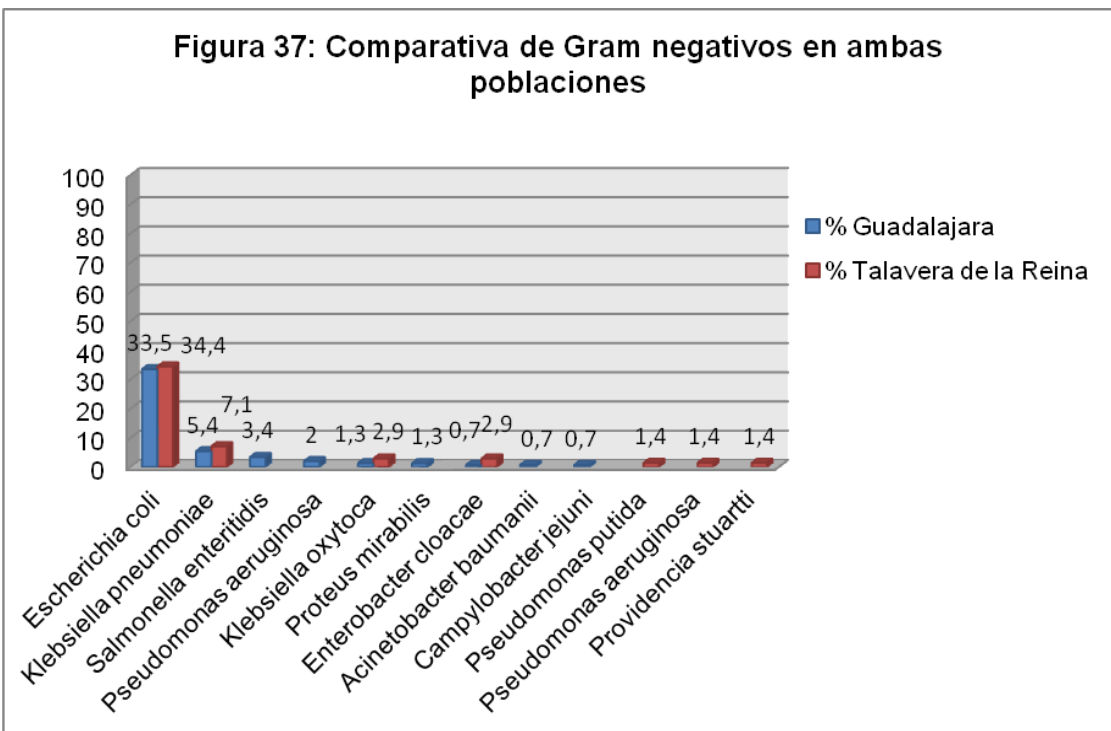


las más frecuentes.

**Tabla 43: Comparativa de Gram negativos en ambas poblaciones**

Microorganismo	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	50	33,5	24	34,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	5,4	5	7,1
<i>Salmonella enteritidis</i>	5	3,4		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,3	2	2,9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,3		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,7	2	2,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,7		
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	0,7		
<i>Pseudomonas putida</i>			1	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1	1,4
<i>Providencia stuartii</i>			1	1,4

**Figura 37: Comparativa de Gram negativos en ambas poblaciones**

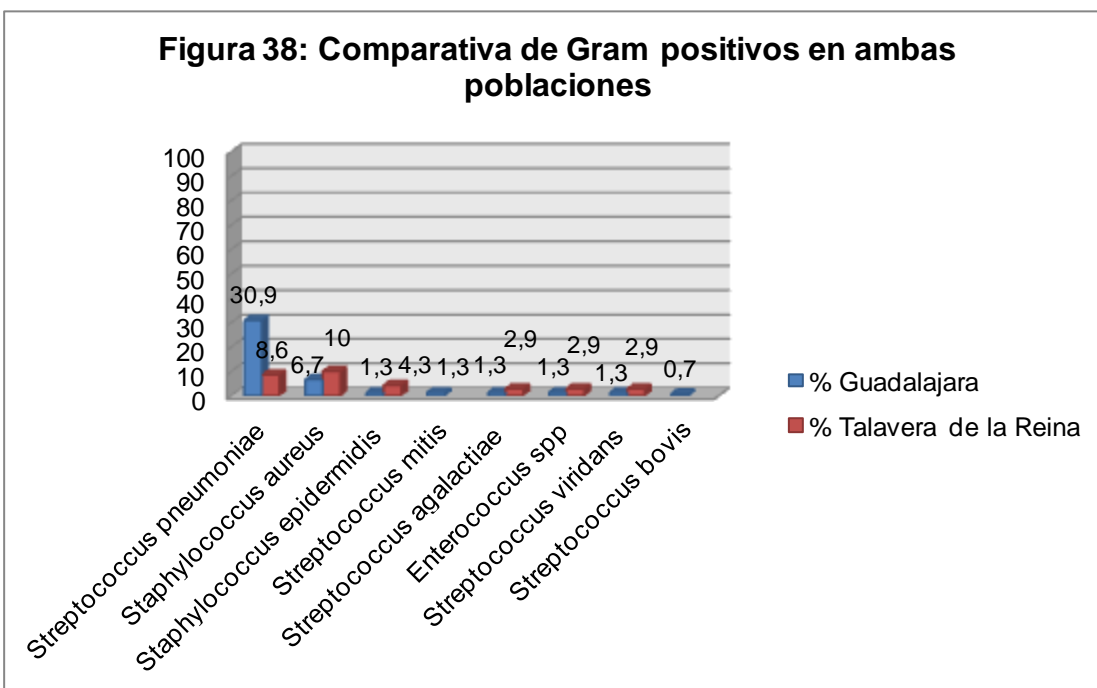


Las bacterias gram positivas se aislaron en 67 (44,9%) y 28 (40,1%) respectivamente en ambas poblaciones. La bacteria más frecuentemente aislada en la población de Guadalajara fue *Streptococcus pneumoniae* con 46 (30,9%) casos, mientras que en Talavera de la Reina se aisló en 6 (8,6%) casos. En esta población fue el *Staphylococcus aureus* con 7 (10%) aislamientos el gram positivo más frecuente.

**Tabla 44: Comparativa de Gram positivos en ambas poblaciones**

Microorganismo	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46	30,9	6	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6,7	7	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1,3	3	4,3
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,3		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1,3	2	2,9
<i>Enterococcus spp</i>	2	1,3	2	2,9
<i>Streptococcus viridans</i>	2	1,3	2	2,9
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,7		

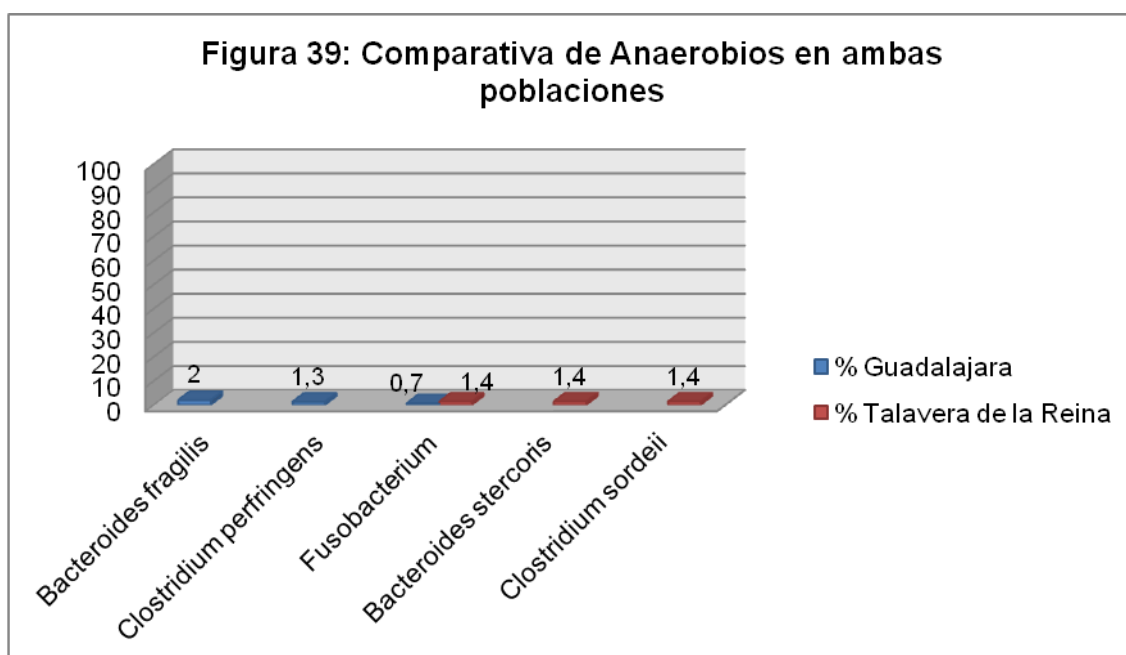
**Figura 38: Comparativa de Gram positivos en ambas poblaciones**



Las bacterias anaerobias se detectaron en los hemocultivos únicamente en 6 (4%) y 3 (4,3%) de las ocasiones en ambas poblaciones. El único anaerobio presente en ambas poblaciones fue *Fusobacterium* con 1 (0,7%) aislamiento en la población de Guadalajara y 1 (1,4%) aislamiento en la población de Talavera de la Reina.

**Tabla 45: Comparativa de Anaerobios en ambas poblaciones**

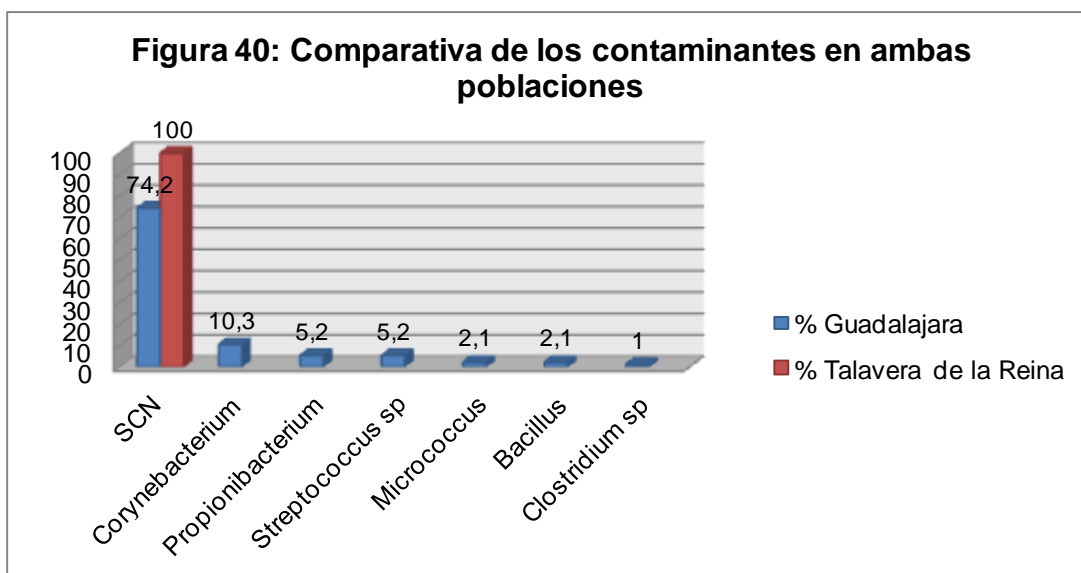
Microorganismo	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	2		
<i>Clostridium perfringens</i>	2	1,3		
<i>Fusobacterium</i>	1	0,7	1	1,4
<i>Bacteroides stercoris</i>			1	1,4
<i>Clostridium sordeii</i>			1	1,4



El contaminante que con más frecuencia se aisló en los hemocultivos en ambas poblaciones fue la familia de *Staphylococcus coagulasa negativa*. Mientras que en la población de Guadalajara se aisló en 72 (74,2%) ocasiones, en la población de Talavera de la Reina fue el único contaminante descrito con 14 (100%) aislamientos.

**Tabla 46: Comparativa de los contaminantes en ambas poblaciones**

Microorganismo	Población			
	Guadalajara		Talavera de la Reina	
	n	%	n	%
SCN	72	74,2	14	100
<i>Corynebacterium</i>	10	10,3		
<i>Propionibacterium</i>	5	5,2		
<i>Streptococcus sp.</i>	5	5,2		
<i>Micrococcus</i>	2	2,1		
<i>Bacillus</i>	2	2,1		
<i>Clostridium sp.</i>	1	1		



## ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Las variables con las que se creó el MPC durante la primera etapa se recogieron en los pacientes incluidos en esta segunda etapa del estudio y se enfrentaron a la presencia de bacteriemia mediante un análisis univariante.

De las seis variables incluidas en el modelo, tres demostraron tener significación estadística con la presencia de bacteriemia: la ingesta previa de antibióticos, la edad y la presencia de un porcentaje de neutrófilos superior al 80% en la fórmula leucocitaria.

Estos resultados se reflejan en las siguientes tablas, en función de si se tratan de variables categóricas (tabla 47) o cuantitativas (tabla 48). En negrita se destacan las variables que se asociaron a bacteriemia de forma significativa.

**Tabla 47: Variables categórica incluidas en la segunda etapa**

Variable	Bacteriemias		p	OR	IC95% OR
	Variable presente	Variable ausente			
Diabetes	21,9%	15,4%	0,134	1,55	0,89 a 2,70
<b>Antibioterapia previa</b>	<b>1,9%</b>	<b>22,3%</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,07</b>	<b>0,02 a 0,28</b>
<b>Neutrófilos &gt; 80%</b>	<b>21,2%</b>	<b>10,8%</b>	<b>0,007</b>	<b>2,22</b>	<b>1,24 a 3,95</b>
Enf. Onco-Hematológica	21,2%	16,4%	0,43	1,36	0,66 a 2,80

**Tabla 48: Variables cuantitativas incluidas en la segunda etapa**

Variable	n Bacteriemia/n sin bacteriemia	Media (DE) bacteriemia	Media (DE) sin bacteriemia	p
<b>Edad</b>	<b>70/341</b>	<b>74,41 (12,38)</b>	<b>66,30 (20,93)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fibrinógeno	70/341	612,30 (173,81)	602,05 (163,45)	0,191

DE: Desviación estándar

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante incluimos las variables que demostraron significación estadística en su asociación con bacteriemia durante el análisis univariante en esta segunda etapa. Estas variables, como ya hemos comentado, fueron la edad, la presencia de más de un 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria y la administración de antibióticos previa a la extracción del hemocultivo (tabla 49). Todas ellas demostraron ser predictores independientes de bacteriemia en este tipo de pacientes.

**Tabla 49: Variables relacionadas de forma independiente con el diagnóstico de bacteriemia**

Variables	$\beta$	E.E.	p	OR (IC95%OR)
Toma de antibiótico	-1,41	0,31	< 0,0001	0.25 (0,14 a 0,45)
Neutrófilos >80%	1,14	0,26	< 0,0001	3,14 (1,89 a 5,19)
Edad	0,16	0,05	0,002	1,17 (1,06 a 1,29)

E.E.: Error estándar

$\beta$ : Coeficiente beta

## MODELO PARSIMONIOSO.

Durante el análisis estadístico multivariante se demostró que tres de las seis variables (enfermedad onco-hematológica, fibrinógeno y diabetes) no se asociaban de forma estadística a la presencia de bacteriemia en esta población. El análisis multivariante de las tres variables restantes demostró que éstas sí se asociaban de forma independiente con la presencia de bacteriemia. Esto nos condujo a la realización de un “modelo parsimonioso” utilizando exclusivamente aquellas variables que se asociaron de forma estadística con la presencia de bacteriemia en ambas poblaciones.

El modelo se derivó a partir de la población de Guadalajara utilizando la fórmula de regresión logística comentada con anterioridad. Al desestimar la inclusión de tres variables aumentó el número de sujetos que se incluyeron en la derivación de este modelo parsimonioso, puesto que existían más pacientes

con las tres variables recogidas que con las seis que formaban el MPC basado en la regresión logística.

Para un punto de corte de 0,1, se obtuvo una sensibilidad del 97,2%, una especificidad del 23%, un valor predictivo positivo de 0,281 y un valor predictivo negativo de 0,963. El cociente de probabilidad positivo fue de 1,267 y el cociente de probabilidad negativo fue de 0,122 (tabla 50).

La curva ROC según la fórmula de regresión logística para un punto de corte de 0,1 fue de 0,71 (IC del 95% 0,66-0,75), con significación estadística ( $p < 0,0001$ ) (figura 41). Con este punto de corte, al aplicar el modelo se evitarían el 18,3% de los hemocultivos extraídos en el servicio de Urgencia.

**Tabla 50: Tabla de contingencia del modelo parsimonioso en la población de Guadalajara**

		Bacteriemia		Total	
		Si	No		
Predicción del modelo parsimonioso	Hemocultivo +	Recuento	137	351	<b>488</b>
		%	97,2%	77%	<b>81,7%</b>
	Hemocultivo -	Recuento	4	105	<b>109</b>
		%	2,8%	23%	<b>18,3%</b>
Total		Recuento	<b>141</b>	<b>456</b>	<b>597</b>
		%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

MPC: Modelo de predicción clínica

Sensibilidad: 97,2%

Especificidad: 23%

Valor predictivo positivo: 0,281

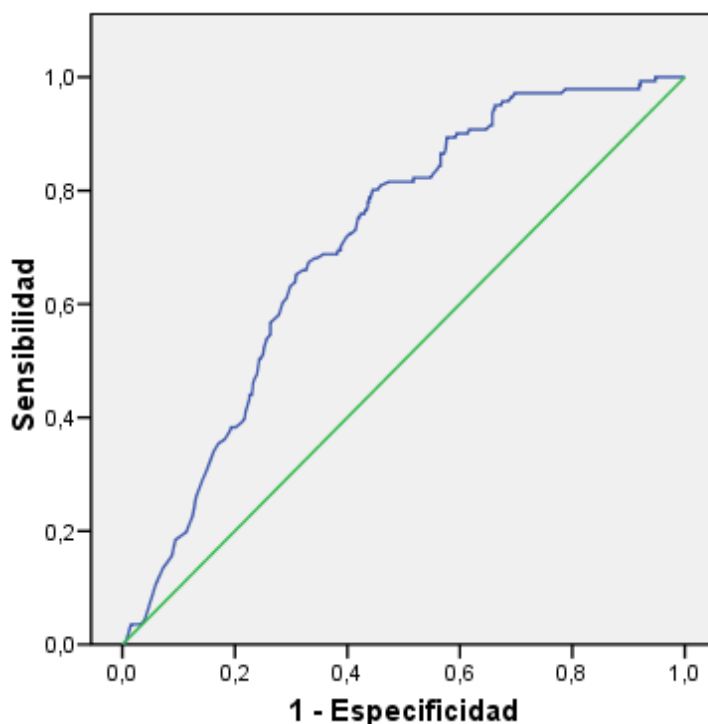
Valor predictivo negativo: 0,963

Cociente de probabilidad positivo: 1,267

Cociente de probabilidad negativo: 0,122

Prevalencia 23,7%

**Figura 41: Curva ROC del modelo parsimonioso en la población de Guadalajara**



Este modelo parsimonioso derivado de la población de Guadalajara se aplicó en la población de Talavera de la Reina. Utilizando la fórmula de regresión logística y para un punto de corte de 0,1 se obtuvo una sensibilidad del 95,7%, una especificidad del 36,7%, un valor predictivo positivo de 0,237 y un valor predictivo negativo de 0,977. El cociente de probabilidad positivo fue de 1,512 y el cociente de probabilidad negativo fue de 0,117 (tabla 51).

La curva ROC según la fórmula de regresión logística para un punto de corte de 0,1 fue de 0,73 (IC del 95% 0,67-0,79), con significación estadística ( $p < 0,0001$ ) (figura 42). Con este punto de corte, al aplicar el modelo se evitarían el 31,1% de los hemocultivos extraídos en el servicio de Urgencia.



**Tabla 51: Tabla de contingencia del modelo parsimonioso en la población de Talavera de la Reina**

		Bacteriemia		Total	
		Si	No		
Predicción del MPC parsimonioso	Hemocultivo +	Recuento	67	216	<b>283</b>
		%	95,7%	63,3%	<b>68,9%</b>
	Hemocultivo -	Recuento	3	125	<b>128</b>
		%	4,3%	36,7%	<b>31,1%</b>
Total		Recuento	<b>70</b>	<b>341</b>	<b>411</b>
		%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

MPC: Modelo de predicción clínica

Sensibilidad: 95,7%

Especificidad: 36,7%

Valor predictivo positivo: 0,237

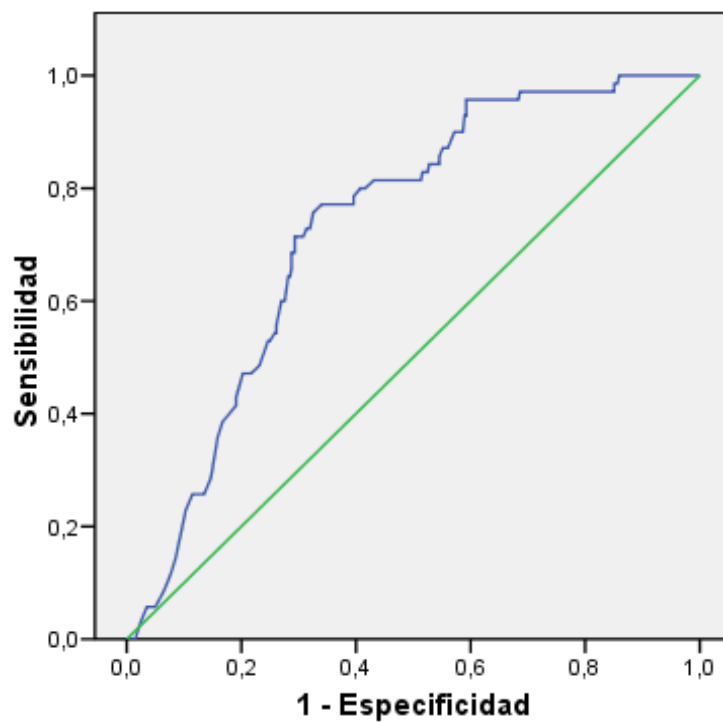
Valor predictivo negativo: 0,977

Cociente de probabilidad positivo: 1,512

Cociente de probabilidad negativo: 0,117

Prevalencia 17%

**Figura 42: Curva ROC del modelo parsimonioso en la población de Talavera de la Reina**



## VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.

La validación del MPC desarrollado en el servicio de Urgencia del Hospital Universitario de Guadalajara se realizó en el Hospital General de Talavera de la Reina mediante la comparativa de las áreas bajo la curva ROC, con sus intervalos de confianza correspondientes, y errores estándar obtenidos al aplicar el modelo en las respectivas poblaciones.

Se decidió validar el MPC basado en la regresión logística con las seis variables creado en la primera etapa del estudio y, posteriormente, validar un segundo modelo de tres variables, el modelo parsimonioso comentado con anterioridad.

### VALIDACIÓN DEL MODELO BASADO EN LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

El MPC basado en la regresión logística, tal y como hemos comentado previamente, está formado por seis variables que demostraron asociación de forma independiente con la presencia de bacteriemia. Estas variables fueron la edad, la diabetes, un porcentaje de neutrófilos superior al 80%, la toma previa de antibiótico, el fibrinógeno y la enfermedad onco-hematológica.

Al aplicarlo en la población de Guadalajara obtuvimos un área bajo la curva ROC de 0,769, con un error estándar de 0,024. Aplicando este mismo modelo a la población de Talavera nos da un área bajo la curva de 0,745 con un error estándar de 0,029 (tabla 52 y figura 43).

**Tabla 52: Validación del MPC basado en la regresión logística**

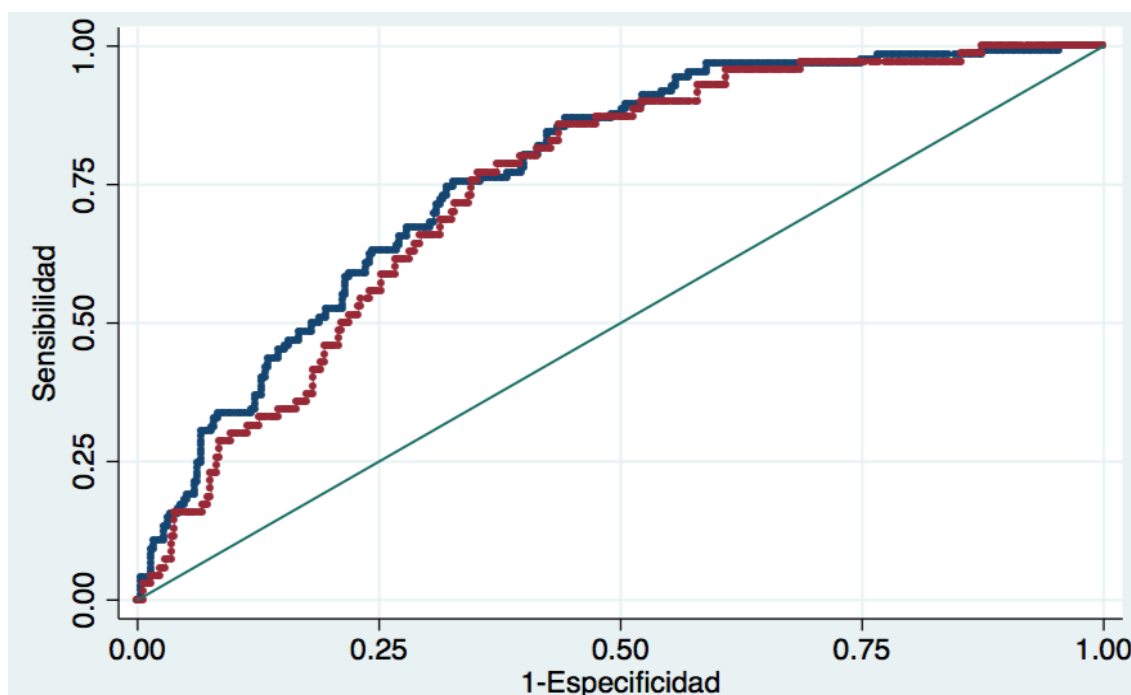
Hospital	n	ROC (IT 95% ROC)	E.E	p
Guadalajara	409	0,769 (0,722 a 0,816)	0,024	0,5162
Talavera	411	0,745 (0,689 a 0,801)	0,029	

N: Número de pacientes

ROC: Área bajo la curva ROC

E.E.: Error estándar

**Figura 43: Curvas ROC del MPC basado en la regresión logística en las poblaciones de Guadalajara (azul) y Talavera (rojo)**



El modelo presenta curvas ROC similares en ambas poblaciones con una  $p$  no significativa ( $p=0,5162$ ). Es decir, el azar es capaz de justificar las mínimas diferencias encontradas al aplicar el modelo en ambas poblaciones. Es por este motivo por lo que el modelo de seis variables queda validado.

#### VALIDACIÓN DEL MODELO PARSIMONIOSO.

El modelo parsimonioso está formado por las tres variables que demostraron asociarse a bacteriemia de forma independiente en ambas poblaciones.

Aplicando el modelo a la población de Guadalajara obtuvimos un área bajo la curva ROC de 0,707, con un error estándar de 0,023. Por otro lado, al aplicarlo sobre la población de Talavera, el área bajo la curva ROC obtenida fue de 0,731, con un error estándar de 0,029 (tabla 53 y figura 44).

**Tabla 53: Validación del modelo parsimonioso**

Hospital	n	ROC (IT 95% ROC)	E.E.	p
Guadalajara	597	0,707 (0,663 a 0,752)	0,023	0,5236
Talavera	411	0,731 (0,674 a 0,787)	0,029	

n: Número de pacientes

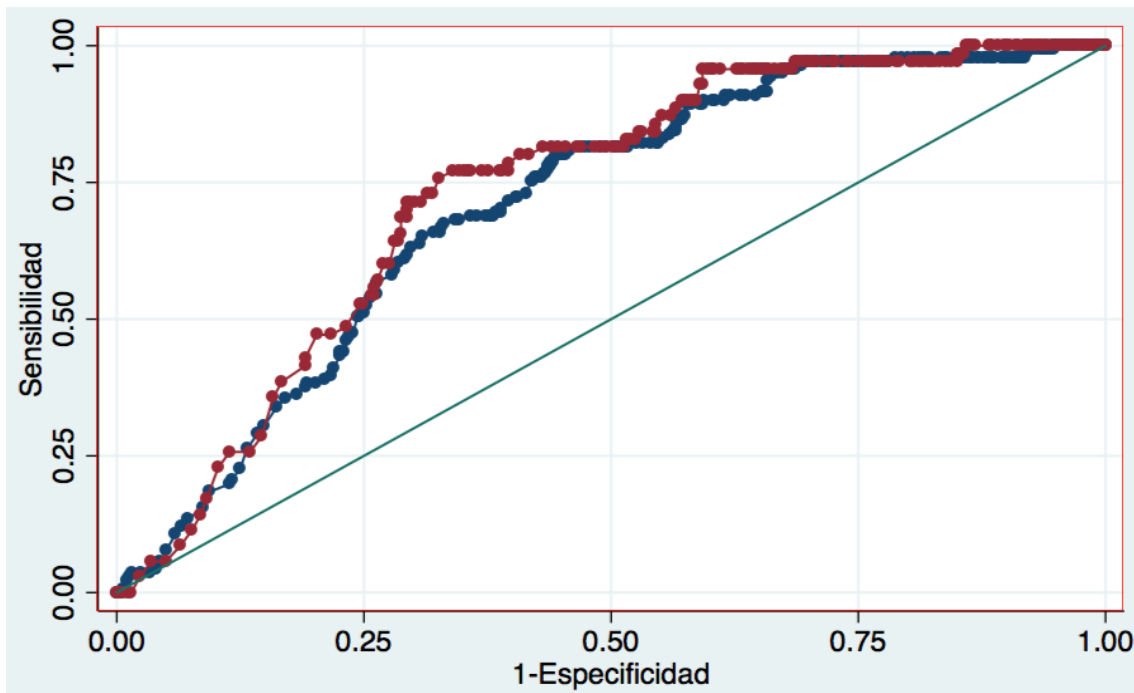
ROC: Área bajo la curva ROC

E.E.: Error estándar

El número de sujetos a los que se pudo aplicar el modelo en la población de Guadalajara fue mayor en el proceso de validación de este modelo parsimonioso frente al proceso anterior. Al reducir el número de variables del modelo, se produjo un aumento en la cantidad de sujetos en los que se habían recogido las variables. Esto explica este fenómeno.

El modelo parsimonioso presenta curvas ROC similares en ambas poblaciones con una p no significativa ( $p=0,5162$ ). De nuevo el azar es capaz de justificar las mínimas diferencias encontradas. Es por este motivo por lo que el modelo de tres variables también queda validado.

**Figura 44: Curvas ROC del modelo parsimonioso en las poblaciones de Guadalajara (azul) y Talavera (rojo)**



## RESUMEN DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA CREADOS.

A lo largo de nuestro estudio hemos creado dos MPC para bacteriemias en el servicio de Urgencia hospitalario. Estos modelos presentan diferentes sensibilidades, especificidades, valores de predicción, cocientes de probabilidad y áreas bajo la curva ROC.

Con el fin de simplificar la visión global de estos modelos, presentamos una tabla resumen (tabla 54) en donde se pueden comparar los diferentes parámetros obtenidos en cada modelo y la probabilidad pre-prueba de los clínicos.

**Tabla 54: Resumen de los MPC propuestos y principales características**

Modelo	Probabilidad pre-prueba de los clínicos	Regresión logística <sup>1</sup>	Parsimonioso <sup>2</sup>	
			Guadalajara	Talavera de la Reina
<b>S</b>	82,2%	96,7%	97,2%	95,7%
<b>E</b>	28,9%	27,5%	23,3%	36,7%
<b>VPP</b>	0,155	0,362	0,281	0,237
<b>VPN</b>	0,911	0,952	0,963	0,977
<b>CPP</b>	1,156	1,333	1,267	1,512
<b>CPN</b>	0,616	0,12	0,122	0,117
<b>ROC</b>	0,59	0,77	0,71	0,73
<b>IC95%</b>	0,52-0,66	0,72-0,82	0,66-0,75	0,67-0,79
<b>P</b>	0,013	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>% HC</b>	24,9%	20,3%	18,3%	31,1%

1: Modelo de regresión logística con 6 variables

2: Modelo de regresión logística con 3 variables

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

p: valor de p

VPN: Valor predictivo negativo

CPP: Cociente de probabilidad positivo

CPN: Cociente de probabilidad negativo

ROC: Área bajo la curva

IT 95%: Intervalo de confianza al 95%

% HC: % de hemocultivos evitados



## **DISCUSIÓN.**

### INTRODUCCIÓN.

La patología infecciosa supone uno de los motivos de consulta más frecuente en el servicio de Urgencia. El determinar si estamos ante un cuadro banal o un cuadro con riesgo vital es de extrema importancia. En general, los cuadros infecciosos graves se suelen acompañar de la presencia de bacteriemia, por lo que su detección puede llegar a ser determinante de cara al manejo posterior del paciente.

En el estudio realizado se han creado y validado dos MPC con el objetivo de predecir la presencia de bacteriemia en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia.

A lo largo de la primera etapa del estudio se han determinado aquellas variables que se asocian con la presencia de bacteriemia de forma independiente y estadísticamente significativa. Estas variables son la edad, la diabetes, la enfermedad onco-hematológica, el fibrinógeno, la neutrofilia y la toma previa de antibiótico. Con ellas se ha creado un MPC basado en la fórmula de regresión logística.

Posteriormente, se ha creado un MPC denominado parsimonioso utilizando aquellas variables del MPC basado en la regresión logística que demostraron su asociación, de forma independiente y estadísticamente significativa, con la presencia de bacteriemia en la población estudiada a lo largo de la segunda etapa. Estas variables fueron la edad, la neutrofilia y la toma previa de antibiótico. Al igual que en la primera etapa, se utilizó la fórmula de regresión logística con estas tres variables para la ejecución del modelo. Ambos MPC han sido aplicados y validados con posterioridad en ambas poblaciones.

Los MPC son herramientas útiles y eficientes de cara a la toma de decisiones en medicina. En nuestro caso permiten decidir en qué sujetos es rentable la extracción de hemocultivos entre los pacientes que acuden a un servicio de Urgencia. Ambos modelos han demostrado ser capaces de predecir la presencia de bacteriemia de forma más fiable que el médico responsable de la extracción del hemocultivo. Son por lo tanto más eficientes

que los clínicos al identificar la ausencia de bacteriemia y, así, evitar la extracción innecesaria de los mismos. Por otro lado, son herramientas fáciles de utilizar, por lo que su uso en ambientes como los servicios de Urgencia no implicará un retraso en la toma de decisiones ni interferirá en la actividad habitual del servicio.

En nuestro estudio, la capacidad de predicción del clínico para la presencia de bacteriemia fue buena. En el análisis univariante, y de forma significativa, el hecho de que el clínico decidiera otorgar una alta probabilidad pre-prueba multiplicaba por 1,89 la posibilidad de bacteriemia frente a la probabilidad pre-prueba media y baja. Sin embargo, en el análisis multivariante esta variable no encontró significación estadística para poder incluirla en el MPC.

La capacidad de predicción del clínico es un dato a tener en cuenta, máxime cuando es capaz de recoger e integrar, de forma inconsciente, impresiones y variables que le predisponen a elaborar un diagnóstico o tomar una actitud terapéutica. De hecho, es probable que el clínico tenga claro cuando hay que extraer un hemocultivo atendiendo a los parámetros clínicos y analíticos de gravedad que presente un paciente en el servicio de Urgencia. Sin embargo, en aquellos casos en que dicha extracción plantee dudas, los MPC son herramientas que afinan de forma adecuada y ayudan al clínico en la toma de decisiones, mejorando la precisión diagnóstica de la bacteriemia.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS.

La incidencia de bacteriemia ha ido en aumento desde finales de este último siglo, con un incremento anual del 8,7% en la población general, pasando de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes <sup>45, 49</sup>. En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias son de origen comunitario <sup>46</sup>, con una incidencia entre 10,3 y 13,8 bacteriemias/1.000 ingresos/año <sup>42, 52, 175</sup>.

La incidencia de bacteriemia adquirida en la comunidad en los dos hospitales en los que se realizó nuestro estudio es similar a la de otras series con 13,4 bacteriemias/1.000 ingresos/año (142 bacteriemias adquiridas en la comunidad/año en el Hospital Universitario de Guadalajara y 140 bacteriemias



adquiridas en la comunidad/año en el Hospital Nuestra Señora del Prado) lo que nos permite constatar como los hospitales en los que se crearon y validaron los MPC propuestos son similares, en cuanto al número de bacteriemias encontradas, a otros centros localizados en otros países. Esto da más valor a nuestro estudio y permite extrapolar los MPC a otros ámbitos con similares incidencias.

No existen estudios comparativos en cuanto a la incidencia de bacteriemia en el servicio de Urgencia entre grandes hospitales urbanos y pequeños hospitales comarcales, con población eminentemente rural. Por ello, estudios posteriores que analicen éstos datos serán necesarios para establecer las diferencias entre las bacteriemias comunitarias detectadas en los respectivos servicios de urgencia hospitalarios.

#### RENTABILIDAD DEL HEMOCULTIVO EN EL SERVICIO DE URGENCIA.

En general se justifica un bajo índice de sospecha para solicitar hemocultivos dada la frecuente inespecificidad de los datos clínicos que acompañan a las bacteriemias.

La frecuencia de bacteriemia aumenta en relación a la gravedad del proceso infeccioso de base. La rentabilidad de los hemocultivos en el servicio de Urgencia es del 17 al 31% en los pacientes con sepsis y del 25 al 53% en los pacientes con sepsis grave o shock séptico<sup>30, 176</sup>. Sin embargo, en pacientes sin datos de sepsis grave se han descrito rentabilidades que varían entre el 1,4 y el 20%<sup>52, 177</sup>.

En los centros en donde se realizó nuestro estudio se extraen, aproximadamente, una media de 12 hemocultivos por cada 1.000 pacientes atendidos en el servicio de Urgencia. La rentabilidad obtenida fue del 17,7% en el Hospital de Guadalajara y 17% en el Hospital de Talavera, cifras similares a las publicadas.

La utilidad de un MPC para la predicción de bacteriemia en los servicios de Urgencia radica en aquellos pacientes que no presenten cuadros de sepsis grave o shock séptico. Al aplicar el MPC en este tipo de pacientes es probable

que se consiga una mayor rentabilidad del hemocultivo, al permitir excluir a pacientes en quienes la probabilidad de bacteriemia sea muy baja.

### DIAGNÓSTICOS MÁS FECUENTES EN LAS BACTERIEMIAS.

Los diagnósticos realizados por los clínicos a pie de cama en el servicio de Urgencia fueron recogidos durante la primera etapa de nuestro estudio. Entre los pacientes bacteriémicos, las neumonías fueron el diagnóstico más frecuente (32%), seguido de las infecciones urinarias (26%), el abdomen agudo (15%), el síndrome febril sin foco (8%), la gastroenteritis aguda (5%), la infección respiratoria (5%), la infección de piel y partes blandas (3%) y la meningitis (1%). Hubo un 4% de las bacteriemias que presentaban otros diagnósticos clínicos, mientras que hasta en un 1% de las mismas no existía diagnóstico especificado.

Estos datos se ajustan parcialmente a la literatura publicada hasta el momento. Sin embargo, se han publicado tres estudios taiwaneses con resultados algo diferentes <sup>152, 153, 175</sup>, siendo las infecciones urinarias las más frecuentes seguidas de las infecciones intraabdominales, las infecciones de piel y partes blandas, la fiebre de origen desconocido y las neumonías.

En nuestro caso es probable que el alto número de neumonías detectadas en los pacientes bacteriémicos se deba a que, durante la primera etapa y simultáneamente a nuestro proyecto, se estaba realizando un estudio sobre neumonías en el servicio de Urgencia de nuestro centro. El resto de patologías se sitúan en franjas similares a las del resto de los estudios.

Destacar que, en la mayoría de los artículos revisados, el diagnóstico clínico se incluyó tras el informe definitivo de alta o exitus del paciente. En nuestro estudio el diagnóstico clínico que se incluyó fue la sospecha clínica del médico responsable de la extracción del hemocultivo en el mismo momento de la atención en urgencias. Esto probablemente explique nuestra alta tasa de diagnósticos de síndrome febril sin foco al ser difícil llegar a un diagnóstico preciso del foco de la infección en dicho servicio.

## RENTABILIDAD DEL HEMOCULTIVO EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO.

Las diferencias de rentabilidad del hemocultivo en función del diagnóstico de sospecha del paciente no son tan importantes como para que puedan discriminar a quién extraer o no hemocultivos, aunque sugieren un mayor rendimiento en ciertas patologías.

En nuestro estudio oscila desde un 41,1% en fiebres con foco abdominal hasta un 12,3% en infecciones respiratorias sin condensación neumónica. Existen 71 casos de pacientes diagnosticados de “fiebre sin foco”, de los que el 16,9% presentan bacteriemia. Un grupo de patologías sin diagnóstico clínico específico representa hasta el 1% del total de los diagnósticos clínicos y se asociaba hasta en un 1,3% de los casos a bacteriemia.

Hay muy pocos estudios donde reflejen esta rentabilidad en función del diagnóstico. Siegman-Igra et al. sí lo hace y describe como la infección del tracto urinario fue la que con mayor frecuencia se asociaba a bacteriemia, seguido de la neumonía y de las infecciones intraabdominales <sup>46</sup>.

Las infecciones intraabdominales, como la colecistitis, implican infección de tejido y en numerosos casos la abscesificación. Es por esto razonable una alta tasa de bacteriemias en dichas situaciones, algo que ocurre en nuestra muestra poblacional pero que no se correlaciona con estudios similares.

Es llamativa la alta tasa de bacteriemias en las infecciones de piel y partes blandas que hemos encontrado, algo que no se refleja en la literatura actual. Al no haber especificado el tipo de infección de piel y partes blandas, es difícil saber si se trataba de celulitis o de otro tipo de afectación como por ejemplo abscesos musculares, poco frecuentes en la práctica clínica habitual.

La moderada rentabilidad de los hemocultivos en las neumonías hallada en nuestro estudio es algo que ya ha sido descrito <sup>178</sup>. De hecho, se están intentando crear técnicas alternativas para el diagnóstico etiológico de las neumonías, como son la antigenuria en orina <sup>179</sup> (ya en uso de forma habitual) y las técnicas moleculares. Estas pudieran ser más sensibles que el hemocultivo en la detección de bacteriemias por *Streptococcus pneumoniae* permitiendo, en un tiempo muy reducido, determinar el serotipo exacto del neumococo en cuestión <sup>180</sup>. Sin embargo, existen autores que afirman que

dichas técnicas no presentan aún sensibilidad y especificidad suficientes como para sustituir por completo a los hemocultivos <sup>181, 182</sup>.

Se han creado MPC para predecir las bacteriemias en las neumonías debido a la baja rentabilidad que presentan, con resultados prometedores <sup>147</sup>. De esta forma se extraerían hemocultivos exclusivamente cuando el MPC lo determinase. Asimismo, se está utilizando la PCT como predictor de bacteriemia en este tipo de pacientes <sup>83</sup>, demostrando esta una alta capacidad para descartar su presencia.

### MORTALIDAD Y BACTERIEMIA EN EL SERVICIO DE URGENCIA.

La presencia de bacteriemia en un paciente que acude al servicio de Urgencia hospitalario conlleva una mayor gravedad de la patología infecciosa subyacente y, por lo tanto, una mayor mortalidad frente a aquellos pacientes sin bacteriemia.

La gravedad de la situación clínica al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia, de acuerdo con los criterios internacionales, en sepsis, sepsis grave y shock séptico publicados en la campaña “Sobrevivir a la sepsis” en el año 2012 <sup>61, 183</sup>, puesto que las cifras de mortalidad de cada grupo varían de forma notable (4, 32 y 78% respectivamente).

La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11 y el 22% <sup>46, 52, 184</sup>. En el análisis de la curva de mortalidad se confirmó que el 50% de las muertes sucedieron en las primeras cuarenta y ocho horas y el 67% en la primera semana, con lo que demostraron que la mortalidad precoz sí que está relacionada de forma directa con la bacteriemia.

Un MPC permitiría identificar a sujetos con una alta probabilidad de bacteriemia incluso entre aquellos pacientes sin presentaciones clínicas graves a su llegada al servicio de Urgencia, lo que conllevaría una actuación más intensiva desde un primer momento con este grupo concreto de pacientes. Sin duda, los pacientes graves deberán tener recogidos los hemocultivos independientemente del MPC, dadas las implicaciones pronósticas y la posible modificación del tratamiento una vez obtenido el resultado del mismo.

## REINGRESOS TRAS LA EXTRACCIÓN DEL HEMOCULTIVO.

Una práctica habitual en el servicio de Urgencia es la extracción del hemocultivo durante el proceso diagnóstico de un paciente con sospecha de patología infecciosa, pero que tras unas horas de estancia hospitalaria y habiéndose administrado un adecuado tratamiento, reúne las condiciones necesarias para ser dado de alta <sup>51</sup>.

A lo largo de la primera etapa de nuestro estudio, un porcentaje no despreciable de pacientes (15%) fueron dados de alta tras la extracción del hemocultivo. En once (10,8%) de estos pacientes dados de alta se objetivó bacteriemia. De estos, únicamente dos casos (18,2%) precisaron de reingreso hospitalario. Estas cifras son similares a las publicadas, donde existe una alta variabilidad, oscilando entre un 6% y un 21,1% en adultos y en torno a un 22% en niños <sup>35, 185-187</sup>. Es probable que esto se deba a que no existe una clara guía clínica en cuanto a la extracción del hemocultivo en el servicio de Urgencia, quedando a cargo del médico responsable dicha indicación.

El porcentaje de pacientes en que se demostró en el antibiograma un tratamiento inapropiado o en quienes no se había iniciado la antibioterapia necesaria varió entre un 21% y un 50%. La mortalidad cruda de los pacientes remitidos a su domicilio fue del 4%, a diferencia del 11,9% que presentaron los pacientes que sí fueron hospitalizados tras su primera evaluación en el servicio de Urgencia. Sin embargo, es la adecuada elección de la antibioterapia la que permite reducir la mortalidad en los pacientes bacteriémicos que acuden a la urgencia hospitalaria <sup>188</sup>.

Los sujetos que son dados de alta desde el servicio de Urgencia se encuentran en una buena situación clínica, con un diagnóstico establecido y un buen pronóstico, lo que permitirá un tratamiento y observación ambulatoria de su proceso. Como ejemplo, destacar que tres de las neumonías diagnosticadas que fueron dadas de alta no reunían criterios ni puntuación según la escala de Fine para recomendar su ingreso hospitalario.

Si bien la confirmación de la presencia de bacteriemia es necesario que sea seguida con el fin de que se contacte con estos pacientes ambulatorios para confirmar tratamiento y situación clínica, creemos que es en los casos donde no existe un diagnóstico definido donde es más importante llevar a cabo

esta medida. Una bacteriemia de etiología determinada en pacientes sin claro foco nos puede poner en la pista de patologías tan graves como una endocarditis infecciosa. En la actualidad, se están creando equipos multidisciplinares responsables de verificar el resultado de éstos hemocultivos extraídos en el servicio de Urgencia y realizar un seguimiento posterior de aquellos pacientes en que el resultado de dicho hemocultivo obligara a iniciar o modificar un tratamiento antibiótico específico.

En cuanto a la mortalidad de los pacientes dados de alta tras la extracción del hemocultivo que a posteriori se demostraron positivos, no existió ninguna muerte en los treinta días posteriores a dicha extracción a lo largo de nuestro estudio. Estos pacientes presentaban muy pocas comorbilidades y su probabilidad pre-prueba de bacteriemia era baja, por lo que es muy probable que, aplicándoles nuestro modelo, se hubiera evitado la extracción del hemocultivo.

#### VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE BACTERIEMIA.

Existen numerosos estudios cuyo objetivo es determinar que variables se asocian con la presencia de bacteriemia, fundamentalmente en aquellos pacientes que se encuentran hospitalizados y, en menor medida, en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 63 años en la primera etapa y 74 años en la segunda etapa. La mayoría de los estudios sobre la detección de bacteriemias se encuentran divididos en aquellos centrados en la edad pediátrica <sup>189</sup> y los que incluyen a pacientes entre 18 y 65 años, que son prácticamente el resto. Sí existen algunos estudios en pacientes ancianos, incluyendo exclusivamente a pacientes mayores de 65 años <sup>15</sup>.

La edad es un factor de riesgo para numerosas enfermedades, tanto médicas como quirúrgicas. En el caso de la patología infecciosa ocurre algo similar, al presentar los pacientes ancianos una respuesta inflamatoria distinta a la de los pacientes más jóvenes <sup>178</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes mayores de 84 años presentaban un mayor riesgo de bacteriemia que los pacientes más jóvenes <sup>36</sup>. Sin embargo, no se han conseguido establecer que variables son capaces de predecir la presencia de bacteriemia en este tipo de pacientes. Si parece que la disminución en el nivel de conciencia se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes bacteriémicos, algo que también se observó en los pacientes más jóvenes <sup>4, 33</sup>.

En nuestro estudio hemos determinado, analizado y validado la edad como factor de predicción de bacteriemia. Por cada diez años a partir de los catorce, se multiplica el riesgo de presentar bacteriemia por 1,5. Es un factor independiente y asociado claramente a bacteriemia. A diferencia de los estudios en donde se buscan las variables que se asocian a bacteriemia en ancianos, nuestro objetivo es identificar las variables que se asocian a bacteriemia en la población general, y como tal, la edad es una de ellas.

En ancianos no son tan evidentes los signos clásicos de bacteriemia ni los parámetros típicos de inflamación. Nuestro MPC podría tener una importante utilidad en este grupo de pacientes al incluir la edad, la administración previa de antibióticos y dos antecedentes personales como son la existencia de diabetes y la presencia de enfermedad onco hematológica activa.

El 61% de los pacientes incluidos durante la primera etapa, y el 59,1% de los incluidos en la segunda etapa, eran varones. Este dato se refleja también en otros estudios realizados sobre los hemocultivos en urgencias <sup>52, 153</sup>. Existe una publicación en que las mujeres suponían hasta el 52,2% de los casos, algo que no hemos encontrado en el resto de la literatura revisada con respecto a los estudios en dicho servicio ni se corresponde con nuestros resultados <sup>152</sup>. Lizarralde et al. sí encontraron un predominio femenino en su muestra, de hasta el 50,9%, si bien la población estudiada eran pacientes ya ingresados en el servicio de Medicina Interna <sup>2</sup>. El sexo no ha demostrado predecir la presencia de bacteriemia en adultos en ninguno de los artículos revisados.

En la edad pediátrica esta distribución por género se mantiene. Sin embargo, en este rango de edad sí se demostró que el sexo femenino se comportaba como un predictor de bacteriemia <sup>189</sup>.

Existen variables relacionadas con los antecedentes personales que han demostrado su relación con la presencia de bacteriemia. En nuestro estudio la toma de antibióticos antes de la extracción del hemocultivo y la presencia de pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente oncológicos y hematológicos, lo hicieron.

La toma previa de antibióticos disminuye drásticamente la posibilidad de presentar bacteriemia, comportándose, así como un factor negativo. Su elevada capacidad predictiva negativa, mayor que el resto de variables, permite sugerir que la administración de antibioterapia previa a la extracción del hemocultivo hace muy improbable, en pacientes sin comorbilidades asociadas, la presencia de bacteriemia y, por tanto, no sería necesaria la extracción del hemocultivo en el servicio de Urgencia.

Esta variable únicamente se asoció a bacteriemia en pacientes con criterios de sepsis grave ingresados en unidades de Cuidados Intensivos <sup>30</sup>. En el resto de estudios publicados, y fundamentalmente aquellos con aplicación en el ámbito de urgencias, no hacen referencia a esta situación, algo que en nuestra opinión es clave. No solo por su capacidad protectora frente a la bacteriemia, sino también por la alta frecuencia con que los pacientes que acuden a urgencias ya han tomado al menos una primera dosis de antibiótico, bien pautado por su médico de atención primaria o, incluso, por propia iniciativa.

Los pacientes oncológicos son más sensibles a las patologías infecciosas y más susceptibles a la presencia de bacteriemia. En nuestro caso la neutropenia no se asoció a bacteriemia al incluir esta variable en el modelo multivariante, algo que tampoco han logrado demostrar otros autores. Sin embargo, la enfermedad onco-hematológica sí <sup>190</sup>. Estos pacientes se encontraban con enfermedad activa y algunos de ellos en tratamiento quimioterápico, lo que conlleva un importante grado de inmunosupresión.

La presencia de catéteres intravenosos, la sospecha clínica de endocarditis y la hospitalización prolongada han sido descritas por numerosos autores como determinantes de la presencia de bacteriemia, e incluso se han creado MPC con ellas <sup>26, 30, 38, 150</sup>. Sin embargo, estas variables no han sido incluidas en nuestro estudio.



Uno de los objetivos de esta tesis es demostrar qué variables se asocian con la existencia de bacteriemia en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia, por lo que la variable “hospitalización prolongada” no podía recogerse. Por otro lado, la sospecha de bacteriemia en un paciente con un catéter intravenoso o con sospecha clínica de endocarditis obliga a extraer hemocultivos de forma rutinaria, con el objetivo de confirmar el diagnóstico. La infección de catéter intravenoso y la endocarditis son entidades clínicas graves que deben ser descartadas de forma rotunda, por lo que estas variables no nos parecen útiles para discriminar en que pacientes extraer hemocultivos y en cuáles no.

Dentro de los antecedentes personales, la diabetes se ha postulado como una variable predictora de bacteriemia importante <sup>28</sup>. Es, dentro de las variables epidemiológicas de nuestro modelo, la que con mayor potencia se asocia a la presencia de bacteriemia. Las infecciones son una de las complicaciones agudas más frecuentes y graves en los pacientes diabéticos. Asimismo, la existencia de un cuadro infeccioso en un paciente diabético representa un peor pronóstico y tiene mayor posibilidad de evolución tórpida que ese mismo cuadro en un paciente sin diabetes.

La presentación clínica clásica descrita en los pacientes bacteriémicos habla de la existencia de fiebre, tiritona y/o escalofríos. Estas variables han sido recogidas por numerosos autores y utilizadas para crear MPC para bacteriemia en diferentes ámbitos <sup>2, 22, 31, 150, 152, 153</sup>. En nuestra opinión, son variables difíciles de definir en la historia clínica y más aún, de ser recogidas de forma uniforme.

En la mayoría de los artículos revisados en la bibliografía, la presencia de fiebre era un criterio de inclusión en los estudios. La temperatura se encuentra aceptablemente definida al recogerla directamente de la historia clínica o del gráfico de enfermería. Sin embargo, es importante especificar si los sujetos habían tomado antipiréticos en las horas previas a su llegada al servicio de Urgencia, algo que no ha sido descrito y que pudiera sesgar sus resultados. De esta forma, es posible que pacientes que no presentaron fiebre en el momento de la extracción del hemocultivo (quizás por haberse auto medicado con antitérmicos o bien por la administración de los mismos por parte del médico responsable) pero que sí la presentaban previamente quedaron

excluidos, con el consiguiente sesgo de selección de cara a la creación de sus MPC.

Si bien a la hora de extraer hemocultivos a un paciente la temperatura juega un papel clave en nuestra práctica clínica habitual, ni el grado, ni la presencia o ausencia de la misma son predictores independientes de bacteriemia <sup>191-193</sup>, lo que se confirma en nuestro estudio.

La presencia de escalofríos es difícil de reproducir de forma sistemática en la historia clínica de urgencias al abarcar un amplio rango de descripciones desde leve temblor a verdadera tiritona, signo clásico de bacteriemia. Se trata de una variable en cuya recogida existe un importante componente subjetivo. Se define como la presencia de contracciones musculares generalizadas producidas por la sensación de frío que experimenta el paciente. No suele ser presenciada por el clínico responsable de la extracción del hemocultivo y es, en numerosas ocasiones, recogida de la historia clínica al ser relatada por el paciente. A pesar de todo ello, esta variable parece que puede tener relación con la presencia de bacteriemia, siendo ésta más probable cuanto mayores sean los escalofríos <sup>194</sup>.

Los marcadores biológicos habituales para el diagnóstico de la patología infecciosa han sido utilizados para calibrar su capacidad para predecir bacteriemia en diferentes contextos.

La leucocitosis <sup>26, 28, 191</sup>, la neutrofilia <sup>2, 28, 36, 189</sup>, la trombopenia <sup>2, 31, 152</sup> y la VSG <sup>2, 28</sup> han sido incluidos por numerosos autores en sus MPC, con resultados dispares.

En nuestro caso el número total de leucocitos y la velocidad de sedimentación globular no se asociaban a dicha presencia. Estas variables son en general inespecíficas en cuanto a poder detectar la existencia de un proceso infeccioso. Su utilidad radica en ser variables biológicas que informan sobre la actividad inflamatoria, sea cual fuere su origen. Concretamente, la velocidad de sedimentación globular se puede encontrar elevada, y de forma considerable, en numerosos procesos autoinmunes como por ejemplo en la arteritis de células gigantes. Es por esto que su valor como marcador de probabilidad de bacteriemia es muy bajo. Se trata por tanto de una prueba con una baja especificidad, motivo por el que no se utiliza de forma habitual en el servicio de Urgencia hospitalario.

En cuanto a la trombopenia, sí nos parece un dato relevante en tanto que se suele dar en pacientes con patologías infecciosas severas y cuadros de sepsis grave. Sin embargo, en nuestro estudio no presentó una asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante por lo que no se incluyó en el modelo de predicción clínica.

El ratio neutrófilos frente a linfocitos ha sido descrito como factor predictor de bacteriemia en el servicio de Urgencia <sup>97, 193</sup> incluso por encima de los leucocitos totales, la neutrofilia o la PCR. Sin embargo, este ratio es insuficiente por sí mismo para predecir en que pacientes se deben extraer hemocultivos <sup>195</sup>.

La neutrofilia parece asociarse parcialmente a la bacteriemia <sup>191</sup>. Concretamente en nuestro caso la presencia de más del 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria sí se asoció de forma fiable. De hecho, fue una de las variables que se consiguió validar en el modelo parsimonioso y, por lo tanto, le otorgamos un alto valor como determinante para la extracción del hemocultivo en este escenario.

LA PCT y la PCR han demostrado en numerosos estudios que se relacionan con la presencia de bacteriemia en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia <sup>15, 196</sup>.

En el caso de la PCR sí obtuvimos una significación estadística en el análisis univariante. Sin embargo, no se introdujo en el análisis multivariante. El motivo de esto se debió a que fue determinada en un escaso porcentaje de pacientes. Creemos que esto es importante, puesto que si bien la PCR no solía ser una determinación habitual en los servicios de urgencias durante el periodo que duró la recogida de datos, sí es una determinación usual en estos días. Su utilidad reside en permitirnos conocer el grado de respuesta del organismo frente a la inflamación. Sus niveles en sangre se elevan a las seis horas del estímulo inflamatorio, doblando su valor cada ocho o nueve horas, con una semivida media de unas veinticuatro horas aproximadamente <sup>95</sup>. Los MPC que incluyen la PCR deben ajustarse por este tiempo. Debido a este motivo, publicaciones recientes avalan que la PCR podría no ser de tanta utilidad como se pensaba para el reconocimiento de los pacientes bacteriémicos <sup>192</sup>.

La PCT es un marcador de elevado coste. Su utilidad en la detección de bacteriemias está establecida fundamentalmente en el marco de pacientes con

criterios de sepsis grave. Ha demostrado ser capaz de predecir con fiabilidad la posibilidad de bacteriemia, tanto en niños como en adultos <sup>14, 77, 197-199</sup>, y de hecho es en el momento actual uno de los criterios de sepsis grave utilizados para su diagnóstico <sup>61</sup>. Sin embargo, su valor como predictor de bacteriemia en aquellos pacientes que no presenten estas características está todavía por determinar. De hecho, existen meta análisis que le atribuyen tan solo una moderada capacidad para la predicción de bacteriemia incluso en pacientes críticos que acuden al servicio de Urgencia <sup>11, 14, 200, 201</sup>.

La principal cualidad de nuestro MPC es la de facilitar la toma de decisiones con respecto a aquellos pacientes en que la extracción del hemocultivo no esté clara. En estos pacientes no se determina PCT pues no presentan criterios de gravedad a priori, y extender dicha extracción de forma generalizada supondría un aumento del coste importante.

Nuevos marcadores biológicos como el s-TREM-1 (forma soluble del receptor desencadenante expresado en células mieloides) y la presepsina (sCD14) están siendo evaluados en este sentido <sup>106, 202, 203</sup>, con capacidad superior a la PCT. Sin embargo, nuevos estudios deberán comprobar estos resultados.

## ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIA.

La etiología de las bacteriemias de adquisición comunitaria con criterios estrictos muestra, en los diferentes estudios, un predominio de las bacterias gram negativas (60-70%) sobre las gram positivas (17-31%), algo que habitualmente no ocurre en las bacteriemias nosocomiales <sup>45, 175, 204</sup>.

Los datos que hemos encontrado confirman el predominio de las bacterias gram negativas en cuanto a la etiología de las bacteriemias extra hospitalarias. Sin embargo, la diferencia es sustancialmente menor que en estudios previos. Las bacterias gram negativas están presentes en un 49 y 51,4% de las bacteriemias en la primera y segunda etapa respectivamente, mientras que las bacterias gram positivas se encuentran presentes en un 44,8 y 40% de las bacteriemias en la primera y segunda etapa respectivamente.

Los gérmenes anaerobios y flora mixta constituyen un 4 y 2,1% en la primera etapa y un 4,3 y 4,2% en la segunda etapa del total de las bacteriemias, datos similares a los publicados <sup>52</sup>. Dado el bajo porcentaje de anaerobios detectados, quizás no esté justificado el procesamiento de los hemocultivos en medios para dichos gérmenes de forma rutinaria y deberían reservarse fundamentalmente para infecciones con focos abdominales, de piel y partes blandas o cuando haya una sospecha de un foco anaeróbico como por ejemplo un absceso necrotizante de pulmón, boca séptica o síndrome de Lemierre.

En cuanto a los gérmenes específicos detectados, el mayor porcentaje de bacteriemias adquiridas en la comunidad fue de *Escherichia coli* (33,5%) y de *Streptococcus pneumoniae* (30,9%) durante la primera etapa, y *Escherichia coli* (34,3%) y *Staphylococcus aureus* (10%) en la segunda etapa. Asimismo, se objetivaron recuentos significativos de otros gérmenes causantes de bacteriemia. Durante la primera etapa se detectaron bacterias como *Staphylococcus aureus* (6,7%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Salmonella enteritidis* (3,4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (2%). En la segunda etapa los aislamientos más destacados fueron *Streptococcus pneumoniae* (8,6%), *Klebsiella pneumoniae* (7,1%) y *Streptococcus pyogenes* (4,3%). Estos resultados son similares a los publicados en la literatura <sup>28, 46, 52, 175</sup>.

El elevado porcentaje de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* durante la primera etapa de nuestro estudio pudiera deberse, como ya hemos comentado, a la realización de un estudio de neumonías adquiridas en la comunidad en el servicio de Urgencia en paralelo al nuestro y durante el mismo periodo. En los pacientes con neumonía existía una mayor probabilidad de realizar la recogida prospectiva de variables y de extracción de hemocultivos.

A lo largo de la primera etapa se han objetivado la presencia de tres bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*, siendo en dos de los casos pacientes hematológicos, y dos bacteriemias por *Enterococcus spp.* Entre las bacterias con alto nivel de resistencia detectadas destacan: un *Acinetobacter* multiresistente, tres *Klebsiella* productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado y un *Enterobacter* multiresistente.

Asimismo, durante la segunda etapa se han descrito una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, dos por *Enterobacter cloacae* y otras dos

bacteriemias por *Enterococcus faecium*. Se aislaron bacterias con alto nivel de resistencias, al igual que en la primera etapa. Fundamentalmente un *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, un *Staphylococcus epidermidis* meticilin resistente y con concentración mínima inhibitoria (CMI) para vancomicina superior a 2 µg/ml, dos *Staphylococcus aureus* *meticilin* *resistentes* y dos *Escherichia coli* productores de beta-lactamasas de espectro ampliado.

La presencia de estas bacterias hospitalarias podría explicarse por tratarse de pacientes inmunodeprimidos que acudían al hospital de día oncológico de forma habitual para la administración de tratamientos y seguimiento clínico. Otra explicación es el alto porcentaje de pacientes institucionalizados que acuden al servicio de Urgencia en los hospitales de Guadalajara y Talavera de la Reina. Estos pacientes suelen tener ingresos repetidos y recientes, por lo que son susceptibles de presentar infecciones y bacteriemias por gérmenes de ambiente hospitalario. De hecho, las definiciones de bacteriemia y neumonía se han visto modificadas en función de estas situaciones, añadiendo a la clasificación existente con anterioridad el concepto de bacteriemia o neumonía asociada a cuidados sanitarios <sup>43, 48, 205</sup>.

La ausencia de hongos en la distribución etiológica de la bacteriemia a lo largo de todo el periodo de nuestro estudio ya había sido descrita en estudios previos <sup>46, 52, 175, 206</sup>.

## MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA BACTERIEMIAS.

Ser capaz de predecir la presencia de bacteriemia es de enorme utilidad, tanto de cara al proceso diagnóstico (extracción de hemocultivos y realización de otra serie de pruebas complementarias para localizar el foco de la infección) como al terapéutico (inicio precoz de medidas más agresivas y tratamientos antibióticos más potentes). Este proceso puede ser relativamente sencillo, como por ejemplo en aquellos pacientes que presenten una situación clínica grave de inicio con lo que la sospecha de bacteriemia será alta, pero no tan fácil en los pacientes que se encuentren paucisintomáticos.

La predicción de infecciones bacterianas graves y bacteriemia se ha estudiado en niños de varias edades y, en menor medida, en adultos. Para ello, se han realizado modelos tanto en el ámbito de la urgencia como en pacientes ya hospitalizados <sup>207</sup>. Las tablas 55 y 56 reflejan los principales MPC para bacteriemia, sus diferentes ámbitos y características fundamentales.

**Tabla 55: Principales MPC y resultados fundamentales**

Modelo	Año	n	Estudio	S	E	A
<b>Takehima</b> <sup>154</sup>	2016	1515 <sup>1</sup> /467 <sup>2</sup>	Retrospectivo	98%	20%	0,8 <sup>1</sup> /0,74 <sup>2</sup>
<b>Lee</b> <sup>152</sup>	2012	396	Prospectivo	83%	82%	0,91
<b>Su</b> <sup>153</sup>	2011	558	Prospectivo	89.7%	56.9%	0,66
<b>Lee</b> <sup>190</sup>	2011	340	Retrospectivo			
<b>Tudela</b> <sup>151</sup>	2010	412	Prospectivo	75,7%	75,2%	0,8
<b>Shapiro</b> <sup>150</sup>	2008	3.730	Prospectivo	98%	29%	0,8
<b>Paul</b> <sup>122</sup>	2006	790 <sup>1</sup> /1.724 <sup>2</sup>	Prospectivo			0,68 <sup>1</sup> /0,7 <sup>2</sup>
<b>Jaimes</b> <sup>26</sup>	2004	500	Prospectivo			0,72
<b>Lizaralde</b> <sup>2</sup>	2004	448	Prospectivo	98%	19%	0,81
<b>Isaacman</b> <sup>189</sup>	2000	633	Retrospectivo	69%	86%	0,83
<b>Bates</b> <sup>30</sup>	1997	881	Prospectivo	87%	31%	0,69
<b>Yehezkeili</b> <sup>34</sup>	1996	400 <sup>1</sup> /275 <sup>2</sup>	Prospectivo			0,67 <sup>1</sup> /0,63 <sup>2</sup>
<b>Peduzzi</b> <sup>31</sup>	1992	465	Prospectivo	3%	99%	0,64
<b>Fontanarosa</b> <sup>36</sup>	1992	750	Retrospectivo	85%	46%	
<b>Bates</b> <sup>22</sup>	1990	1007	Prospectivo	95%	28%	0,72
<b>Mellors</b> <sup>28</sup>	1987	880	Prospectivo			

n: Tamaño muestral

1: Grupo 1

2: Grupo 2

E: Especificidad

S: Sensibilidad

A: Área bajo la curva ROC

**Tabla 56 (I): Resumen de los principales MPC**

<b>Modelo</b>	<b>Edad<sup>1</sup></b>	<b>Lugar<sup>2</sup></b>	<b>Comentarios</b>	<b>Variables predictoras</b>
<b>Takeshima</b>	>16	U	4 grupos con probabilidad de bacteriemia creciente Score > 2 indicación HC	> 65 años Vómitos T° > 38°C PCR > 10 mg/dL Foco abdominal Escalofríos Nivel conciencia TAS < 90 mmHg Leucos > 15.000/μL BUN > 20 mg/dL Plaquetas > 150.000/μL
<b>Lee</b>	> 18	U	Días aleatorios Fiebre < 1 semana 52% mujeres	Edad > 65 años Escalofríos o tiritona T° > 39.9°C Urea > 20 mg/dl Urea/Creatinina > 16 Plaquetas < 100.000/μL
<b>Su</b>	> 15	U	Mayor capacidad de predicción de bacteriemia que PCT o PCR	T° > 38.3°C FC > 120 l.p.m. Linfocitos < 500/μL PCR > 10 mg/dl PCT > 0.5 ng/ml Infección respiratoria AST > 40 UI/L
<b>Lee</b>	> 18	U	MPC para detección de P. aeruginosa	Cirugía < de 4 semanas Neoplasia activa Bacteriemia comunitaria
<b>Tudela</b>	> 18	U	Cuatro grupos según riesgo de bacteriemia	Índice de Charlson PCT > 0.4 ng/ml
<b>Shapiro</b>	> 18	U	Reducción de un 27% HC extraídos	Sospecha endocarditis <sup>3</sup> T° > 39,4° C° Catéter intravenoso
<b>Paul</b>	> 18	U/H/UCI	Resultado positivo países diferentes	Sistema informático: TREAT
<b>Jaimes</b>	> 14	H	Hospitalizados de > 48 horas No incluye trasplantados Edad media 45 años	Edad > 30 años FC > 90 l.p.m. T° > 37.8°C Leucocitos > 12.000/μL Catéter venoso central Hospitalización > 10 días
<b>Lizaralde</b>	> 16	H	HC extraídos en las 1º 48 horas del ingreso	Infección urinaria T° > 38,3° C° Desviación izquierda VSG > 70 mm/h Glucosa > 140 mg/dl Urea > 50 mg/dl Plaquetas < 200.000/μL PCR > 12 mg/dl Albúmina < 3 g/dl



**Tabla 56 (II): Resumen de los principales MPC**

Modelo	Edad <sup>1</sup>	Lugar <sup>2</sup>	Comentarios	Variables predictoras
Isaacman	<3	U	Fórmula cálculo individual riesgo de bacteriemia	Hipertermia Género femenino Neutrofilia
Bates	> 18	U/H/UCI	MPC de Bacteriemia en pacientes con sepsis	Infección bacteriana focal No antibioterapia previa Daño hepático Catéter tipo Hickman ↓ nivel conciencia Focalidad abdominal
Yehezkeili	> 14	H	Validación de MPC bacteriemia de Bates	Idénticas a las de Bates et al.
Peduzzi	> 18	H	Pacientes sépticos tratados con bolos de corticoides	T° > 38,9° C° TA < 90 mmHg Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>
Fontanarosa	> 65	U	Pacientes > 84 años presentaban mayor riesgo bacteriemia	↓ nivel conciencia Vómitos > 6% formas inmaduras <sup>4</sup>
Bates	> 15	H	Estratifica a pacientes ingresados en función de su riesgo para Bacteriemia	T° > 38,4° C° Enfermedad terminal Escalofríos UDVP Abdomen agudo Comorbilidad asociada
Mellors	> 16	U	Pacientes con fiebre sin foco	> 50 años Comorbilidad asociada DM VSG > 30 mm/h Leucos > 15.000/mm <sup>3</sup> Neutrófilos > 1.500/mm <sup>3</sup>

1: Edad en años

2: Urgencia (U), hospitalización (H)

DM: Diabetes mellitus

MPC: Modelo de predicción clínica

TREAT: Sistema de decisión computarizada para el tratamiento antibiótico

3: Criterios mayores para bacteriemia

4: En la fórmula leucocitaria

HC: Hemocultivos

UDVP: Usuarios a drogas vía parenteral

En el servicio de Urgencia se suele proceder a confirmar la patología infecciosa, intentar esclarecer su origen y determinar si existen datos de gravedad que recomienden el ingreso del paciente. Una de las actuaciones más importantes es la recolección de muestras para estudio microbiológico y poder así determinar la etiología de la infección. Entre estas muestras se encuentra la extracción de hemocultivos.

Se han creado algunos MPC para la detección de bacteriemias en este tipo de servicios, con resultados dispares, tanto en niños con edades comprendidas entre los tres y los treinta y seis meses <sup>189</sup> como en adultos <sup>28, 30, 36</sup>. Los estudios más recientes son los publicados por Shapiro NI et al., Tudela P et al., Lee CC et al., Su CP et al. y Takeshima T et al.

Shapiro NI et al. <sup>150</sup> intentaron crear y posteriormente validar un MPC que permitiera predecir la presencia de bacteriemia en los pacientes que acuden a un servicio de Urgencia hospitalario. Estudiaron aquellas variables que se asociaron a bacteriemia, definiéndose dos tipos de criterios en función de su capacidad de predicción.

A diferencia de nuestro modelo, los autores de este artículo incluyeron la temperatura y la sospecha clínica del médico de endocarditis como criterios mayores para la predicción de bacteriemia. Como ya hemos comentado con anterioridad, estas variables presentan limitaciones importantes a la hora de su recogida en el servicio de Urgencia. Por un lado, al ser la temperatura un criterio mayor o menor en función de su rango, creemos que es fundamental haber recogido la toma de antipiréticos previa, pues esta estratificación puede variar. Por otro lado, la sospecha de endocarditis depende del médico en cuestión que esté valorando al paciente, algo que es difícilmente reproducible.

Entre los criterios menores incluyeron la presencia de escalofríos, variable que no se asoció a bacteriemia en nuestro modelo, y la existencia de vómitos. En nuestro modelo esta variable no fue recogida. Sí incluyen entre estos criterios menores variables que en nuestro modelo se comportaron también como predictores de bacteriemia, como son la edad y la neutrofilia. Sin embargo, no incluyeron la existencia de diabetes mellitus, variable epidemiológica que con mayor potencia se asocia a la presencia de bacteriemia en nuestro caso. Es por esto sorprendente que el modelo

presentado por estos autores incluya variables tan poco específicas como los vómitos y no el hecho de ser diabético.

Algo a destacar es que, a pesar de que sí tienen en cuenta la toma previa de antibióticos, esta no se asocia a la presencia de bacteriemia como variable negativa como nos sucede a nosotros y no mencionan el tiempo exacto desde que inician el tratamiento hasta que se extrae la muestra. Como ya hemos expuesto, la toma previa de antibióticos es clave puesto que es capaz de compensar el resto de variables predictivas y determinar la no existencia de bacteriemia. Creemos que existe un sesgo importante en este artículo, y que el modelo validado por estos autores debería incluir esta variable con el fin de mejorar su rendimiento.

Los criterios mayores definidos por Shapiro NI. et al. para su MPC, incluyen la sospecha de endocarditis y la presencia de flebitis o eritema a nivel de un catéter vascular. La idea de crear un modelo de predicción de bacteriemia en los pacientes que acuden al servicio de Urgencia tiene como objetivo intentar definir, en aquellos pacientes en que tenemos dudas sobre si extraer hemocultivos o no, la rentabilidad de los mismos. La sospecha de endocarditis precisa de la extracción de hemocultivos que confirmen la existencia de bacteriemia y por tanto eleven la posibilidad de dicho diagnóstico independientemente de que esta variable esté incluida en un modelo o no. Es decir, no nos parece útil la inclusión de dicha variable puesto que siempre se extraerán hemocultivos a este tipo de sujetos.

Por otro lado, el número de pacientes que acuden al servicio de Urgencia con un catéter intravascular es reducido. Concretamente en nuestro estudio no se detectó ningún caso. Por las mismas razones que en el caso de la sospecha endocarditis, ante este tipo de pacientes con fiebre es obligado extraer hemocultivos, para lo que no es necesaria la existencia de un MPC.

Los criterios que podrían determinar la necesidad de extraer hemocultivos son en total doce, tres mayores y nueve menores, y cada uno de ellos tiene unos valores y rangos que deben cumplir para que reúnan las condiciones necesarias para ser considerados como parte del MPC. Una de las bases de este tipo de modelos, teniendo en cuenta su ámbito de utilización, debería ser que fuesen armas manejables y sencillas, algo que en este caso no parece ser así. Nuestro modelo basado en la regresión logística únicamente

incluye seis variables, mientras que el modelo parsimonioso está realizado con tres variables, todas ellas fáciles de memorizar y de aplicación sencilla y rápida.

Tudela P. et al.<sup>151</sup> crearon un MPC para la detección de bacteriemia en la urgencia utilizando dos variables: un índice de Charlson igual o superior a 2 y una PCT > 0,4ng/ml.

La recogida de variables fue prospectiva según los autores. Se basaban, para la detección de los casos, en el listado de pacientes con muestras ya extraídas para hemocultivos. Es decir, los pacientes ya tenían el hemocultivo en proceso cuando mediante la revisión de la historia clínica informatizada recogían las variables. Teniendo en cuenta que se pueden obtener resultados parciales en las primeras veinticuatro horas desde la siembra del hemocultivo, esto podría dar lugar a un sesgo de selección al poder conocer de antemano los resultados positivos (pendientes de confirmación).

De nuevo, la presencia de fiebre juega un papel clave en la inclusión de pacientes y, como ya hemos comentado con anterioridad, en nuestro caso no guarda una relación con la presencia de bacteriemia. De hecho, en su estudio ni tan siquiera formó parte de las variables recogidas para la creación del MPC. Es probable que esto suponga una limitación al MPC creado, al estar dirigido de forma preferencial a los sujetos con fiebre.

El índice de Charlton es un índice que determina, en función de la comorbilidad asociada (se incluyen 20 patologías), la mortalidad a un año. En nuestro MPC basado en la regresión logística se incluyeron exclusivamente la diabetes y la enfermedad oncohematológica, mientras que en el modelo parsimonioso no se incluyó ningún antecedente personal. En nuestra opinión, nuestros MPC presentan una mayor utilidad para la detección de bacteriemias en la población general, mientras que el MPC de Tudella estaría más limitado a aquellos pacientes con comorbilidades importantes. De hecho, en aquellos pacientes sin comorbilidades, la PCT sería la que determinaría la extracción del hemocultivo.

Se han publicado dos artículos realizados por dos grupos de investigadores en Taiwán de forma prospectiva. Lee CC et al.<sup>152</sup> crearon un MPC para bacteriemia en aquellos pacientes febriles que acudieron al servicio de Urgencia.

Identificaron seis variables que se asociaban con la presencia de bacteriemia: la edad superior a sesenta y cinco años, la presencia de escalofríos o tiritona, una temperatura corporal superior a 39,9° C°, una urea superior a 20 mg/dl, un ratio urea/creatinina superior a 16 y la presencia de trombopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

El grupo de Su et al.<sup>153</sup> ha publicado un artículo similar al anterior. Las variables que demostraron ser predictores independientes de bacteriemia fueron: una temperatura corporal igual o superior a 38,3° C°, una frecuencia cardiaca igual o superior a 120 l.p.m., una cifra de linfocitos inferior a 500/μL, una AST superior a 40 UI/L, una PCR superior a 10 mg/dl, una PCT superior a 0,5 ng/dl y el diagnóstico de infección de vías aéreas respiratorias.

Estos modelos presentan diferencias notables con respecto a los nuestros. Por un lado, destacar que la población de los estudios taiwaneses era una población más joven que la nuestra (edad media de 60,8 y 45,9 frente a 63 años) y en el caso de Lee CC et al., presentaban un mayor porcentaje de mujeres frente a los hombres. Se trata de uno de los pocos artículos revisados en que hubo una mayor inclusión de mujeres en el estudio. Desconocemos los motivos, pero lo cierto es que este dato podría sesgar de forma importante los resultados. Las mujeres suelen tener menor pluripatología con lo que teóricamente deberían tener un menor número de infecciones y de bacteriemias. Sin embargo, la incidencia de bacteriemias en su estudio fue similar a la de otras series. Desconocemos si en ese centro se realizaba alguna atención específica a mujeres en riesgo de presentar bacteriemias (como por ejemplo que fuese un hospital de referencia en oncología ginecológica) y que pudiera justificar este dato, a todas luces discordante con el resto de la literatura revisada.

Asimismo, queremos hacer hincapié en uno de los criterios de exclusión: el de bajo nivel de conciencia. Los pacientes graves presentan en numerosas ocasiones esta sintomatología. La presencia de bacteriemia implica un peor pronóstico y una mayor gravedad en los cuadros infecciosos. Es por esto por lo que pudiera ser posible que, al excluir a este tipo de pacientes, se estuviesen excluyendo a pacientes bacteriémicos del estudio, con los sesgos que esto conlleva.

Las variables que conforman el modelo de Lee CC et al. son sencillas y rápidas de obtener. Al igual que en nuestro caso, la edad suponía un claro factor predictor de bacteriemia. Por otro lado, los parámetros de función renal se encuentran a menudo alterados en los pacientes ancianos, por lo que es probable que no puedan extrapolarse estos resultados a la población anciana que visita el servicio de Urgencia de forma habitual. En cuanto a la trombopenia, sí nos parece un dato relevante en tanto que se suele dar en paciente con patologías infecciosas graves y cuadros de sepsis grave. Sin embargo, en nuestro estudio no presentó una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante por lo que no se incluyó en el análisis multivariante.

La variable predictora más importante en este modelo fue la presencia de tiritona. Con respecto a este punto, nos gustaría remarcar de nuevo la existencia de un importante componente subjetivo a la hora de su recogida en urgencias. En el artículo viene definida como la presencia de contracciones musculares generalizadas producidas por la sensación de frío que experimenta el paciente. Sin embargo, no tenía por qué ser presenciada por el clínico responsable de la bacteriemia, si no que podía recogerse de la historia clínica siempre y cuando fuera relatada por el paciente.

En nuestro modelo la variable temperatura no se asoció con la presencia de bacteriemia, ni de forma cuantitativa ni tras categorizarla. Una temperatura igual o superior a  $39.9^{\circ}\text{C}^{\circ}$  fue una de las variables predictoras de bacteriemia en el modelo creado por el grupo de Lee CC et al. Concretamente, en nuestra muestra poblacional únicamente se objetivaron 8 pacientes con una temperatura igual o superior a  $39.9^{\circ}\text{C}^{\circ}$ . De hecho, es infrecuente este tipo de temperaturas extremas (dado que muchos de los pacientes que acuden al servicio de Urgencia han recibido previamente tratamiento antipirético), por lo que esta variable nos parece de escasa utilidad.

Queremos resaltar el periodo de estudio en que se realizaron ambos modelos. El estudio de Lee CC et al. se realizó en noventa y seis días no consecutivos, determinados de forma aleatoria durante la fase de diseño, mientras que el periodo de estudio de Su et al. fue de dos meses únicamente. La incidencia de patología infecciosa y por tanto de bacteriemias en el servicio de Urgencia puede variar con las estaciones del año. Así, es durante los meses

de invierno y otoño en donde se producen la mayoría de las sepsis respiratorias, por ejemplo. Reducir el periodo del estudio a exclusivamente noventa y seis días aleatorios o dos meses consecutivos nos parece que puede conducir a un sesgo de selección importante y no reflejar de forma adecuada a la población, sus características o a las infecciones por las que habitualmente acuden al servicio de Urgencia. En nuestro caso, hemos recogido de forma prospectiva y durante dos años a los sujetos que conformaron la base para realizar el proyecto. Es cierto que no se recogieron de forma consecutiva todos los hemocultivos extraídos en la urgencia, pero la muestra obtenida creemos que refleja fielmente a los pacientes que acuden al servicio de Urgencia de forma general.

Con respecto a las variables biológicas determinadas por Su CP et al. e incluidas en su modelo destacamos a la PCR y la PCT. Como ya hemos comentado, dichas variables presentan una asociación con bacteriemia limitada demostrada en diferentes artículos. Presentan también condicionantes de tiempo y coste (algo también ya comentado). La linfopenia, la elevación de AST, la taquicardia y el diagnóstico de infección de vías respiratorias son variables muy poco específicas, pudiendo encontrarse en numerosos procesos tanto infecciosos como inflamatorios. De hecho, en nuestro MPC ninguna de ellas se asoció a la presencia de bacteriemia de forma significativa.

El grupo de Takeshima et al.<sup>154</sup> han creado un MPC con once variables denominado ID-BactER. Se trata de un estudio muy reciente, lo que evidencia la preocupación e interés que suscita este tema en el momento actual y para el que no existe una solución bien definida.

Sin embargo, presenta numerosas limitaciones. La principal, en nuestra opinión, es que se trata de un estudio retrospectivo. La no recogida prospectiva de las variables puede interferir en los datos y resultados obtenidos.

Las variables que se asociaron a la presencia de bacteriemia fueron: edad superior a sesenta y cinco años, presencia de escalofríos, vómitos o alteración del nivel de conciencia, una temperatura superior a 38°C, una cifra de tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, la sospecha de foco abdominal como causa de la bacteriemia, una leucocitosis superior a 15.000/ $\mu$ L, una cifra de plaquetas inferior a 150.000/ $\mu$ L, un BUN por encima de 20 mg/dL y una PCR superior a 10 mg/dL.

La mayoría de estas variables ya han sido comentadas con anterioridad, reflejando sus limitaciones de cara a su recogida en la historia clínica. En este sentido, no han recogido la variable toma de antibióticos previa a la extracción del hemocultivo. Como ya hemos comentado esta variable nos parece clave y su no inclusión en el MPC es probable que sesgue sus resultados.

Los propios autores recogen la posibilidad de que el estudio presente un sesgo de selección. El número de pacientes con bacteriemia podría ser mayor que el reflejado, al no haberse extraído hemocultivos a todos los pacientes que acudieron a la urgencia. Si se hubiesen incluido a todos los pacientes bacteriémicos es probable que el modelo creado ofreciese peores resultados, fundamentalmente con una sobrestimación de la sensibilidad.

Los MPC en la urgencia deben ser de fácil manejo y aplicación, algo que no parece ser el caso. Para la ejecución del modelo, se deben recoger once variables. Se otorga así una puntuación cuyo sumatorio clasifica a los pacientes en un grupo con una determinada probabilidad de bacteriemia. Su aplicabilidad en la urgencia probablemente sea engorrosa y precise de un tiempo del que no siempre se dispone en este tipo de escenarios. Nuestros MPC únicamente tienen seis o tres variables de muy fácil obtención y con las que puede estimarse la probabilidad de bacteriemia directamente.

Con respecto al punto de corte de dos a partir del cual estaría indicada la extracción del hemocultivo, presenta una alta sensibilidad, pero muy baja especificidad lo que hace que sea inapropiado para confirmar la presencia de bacteriemia.

### VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.

Antes de recomendar su uso generalizado en la práctica clínica, los MPC deben demostrar que poseen una calibración y capacidad de discriminación buenas y que se pueden trasladar a otros entornos. La calibración refleja el acuerdo entre las predicciones del modelo y los hallazgos obtenidos.

La buena calibración de nuestro modelo se refleja en el resultado de la prueba de Hosmer-Lemeshow, en la que se obtuvo un valor de p de 0,24, y en la  $X^2$  de Pearson. Con respecto a la discriminación del modelo, su mejor



medida global la proporciona el área bajo la curva de eficacia diagnóstica. En nuestro estudio, el área bajo la curva ROC fue de 0,77 (IC 95%: 0,72-0,82) para el modelo basado en la regresión logística, 0,71 (IC 95%: 0,66-0,75) para el modelo parsimonioso en la población de Guadalajara y 0,73 (IC 95%: 0,67-0,79) para el modelo parsimonioso en la población de Talavera de la Reina. Otros MPC presentan curvas ROC que oscilan entre 0,72 y 0,84 <sup>2, 22, 29, 152, 153</sup>.

La validación de los modelos de predicción de bacteriemia en entornos diferentes de los de su derivación ha obtenido resultados discretos y bastante inferiores a los de los trabajos originales <sup>27, 34</sup>. La pérdida de la capacidad de predicción puede deberse a que el modelo otorgue valor a variables que suponen una peculiaridad de la población incluida en la derivación y que carecen de significación en otros grupos. Así, la mayoría de variables incluidas en otros estudios no son siempre representativas de los pacientes en urgencias.

Nuestro modelo fue validado en un entorno diferente lo que permite utilizarlo de forma universal, o al menos en hospitales de características similares al nuestro. La elaboración del estudio nos ha permitido determinar las variables que se asocian a bacteriemia y confirmar esta asociación en una muestra poblacional diferente, algo que por el momento solo ha sido publicado por otro grupo <sup>154</sup>. Esto se debe a que determinar la presencia de bacteriemia en el servicio de Urgencia es complicado y depende en gran parte de las características de la población a estudio. La ausencia de validez externa implica que si bien existen MPC que pueden ser útiles para la población con la que se crearon, no tienen aplicación más allá de este ámbito. En nuestro caso se han conseguido validar ambos modelos (el modelo basado en la regresión logística y el modelo parsimonioso) en otro centro perteneciente a otra área de salud de la misma comunidad autónoma que el primero. Por lo tanto, nuestros modelos sí son extrapolables a otras poblaciones, tal y como hemos demostrado.

## CONSIDERACIONES FINALES DE LOS MODELOS CREADOS.

La aplicabilidad de los diferentes MPC puede no ser sencilla. Es preciso memorizar los valores correspondientes a cada variable para posteriormente aplicarlas al paciente y finalmente sumar dichos valores con el fin de asignar a cada sujeto a un grupo de riesgo en función de la patología que se esté valorando. Existen numerosas escalas con multitud de variables como, por ejemplo, la escala de Wells para el diagnóstico de trombosis venosa profunda o la escala de Fine que determina el grado mortalidad de las neumonías, lo que complica aún más la situación.

En la actualidad, la mayoría de los clínicos tienen acceso a aplicaciones informáticas que permiten el cálculo exacto de cada escala mediante la introducción de sencillas variables analíticas, epidemiológicas y clínicas. La fórmula de regresión logística sobre la que se basan nuestros modelos puede ser adaptada a una aplicación como las anteriormente descritas y utilizada en este tipo de dispositivos de forma sencilla y práctica.

Al introducir la fórmula matemática de regresión logística binaria, adaptándola a las variables que predicen la presencia de bacteriemia, podríamos obtener, en el momento, la probabilidad exacta para la presencia de bacteriemia que el paciente que estamos estudiando presenta. La fórmula adaptada a nuestro MPC basado en la regresión logística sería la siguiente:

$$Y = 1 / 1 + e^{-n}$$

$$n: a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_4 x_4 + b_5 x_5 + b_6 x_6$$

x<sub>1</sub>: Edad/10

x<sub>4</sub>: Fibrinógeno/100

x<sub>2</sub>: Toma de antibióticos

x<sub>5</sub>: Diabetes mellitus

x<sub>3</sub>: Neutrófilos > 80%

x<sub>6</sub>: Enfermedad onco-hematológica

En el caso del modelo parsimonioso, la fórmula de regresión logística adaptada a dicho modelo sería la siguiente:

$$Y = 1 / 1 + e^{-n}$$

$n: a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$

$x_1: \text{Edad}/10$

$x_2: \text{Toma de antibióticos}$

$x_3: \text{Neutrófilos} > 80\%$

Una desventaja que existe al utilizar nuestro MPC es que, para poder ejecutarlo, debemos tener una extracción analítica previa que determine la presencia de más del 80% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria, en el caso del modelo parsimonioso o, además de la anterior, el fibrinógeno en el modelo basado en la regresión logística con seis variables. Esto conllevaría la realización de más de dos extracciones en cada paciente. Quizás la situación ideal sería que antes de proceder a la extracción, se determinase la probabilidad de bacteriemia del paciente y entonces proceder a extraer analítica completa junto con los hemocultivos.

Otra opción sería la no aplicación del modelo en aquellos pacientes en que, de entrada, la probabilidad de bacteriemia sea alta (por ejemplo, aquellos pacientes con cuadros de sepsis grave o con sospecha clínica de endocarditis infecciosa), puesto que en estos pacientes será imprescindible la extracción del hemocultivo. En aquellos pacientes con baja probabilidad de bacteriemia de entrada (sospecha de cuadro vírico, paciente con fiebre sin foco pero sin datos de gravedad, etc.) quizás merecería la pena extraer la analítica y posteriormente aplicar el modelo y, en función del resultado, decidir la extracción o no del hemocultivo.

Los marcadores biológicos tienen un papel relevante de cara a determinar la probabilidad de bacteriemia. Como ya hemos comentado, la PCT se ha postulado como principal marcador para predecir con fiabilidad la presencia de sepsis y bacteriemia <sup>14, 77, 197, 198</sup> si bien su fiabilidad radica fundamentalmente en su alto VPN <sup>14, 15, 82</sup>. Estos marcadores han sido

utilizados en todos los modelos revisados siendo, en la mayoría de ellos, pilares básicos. Por lo tanto, nuestro modelo no ofrece ninguna desventaja con respecto a las publicaciones existentes.

Quizás sería interesante identificar predictores de bacteriemia entre los pacientes que acuden a urgencias exclusivamente con variables epidemiológicas y clínicas. En cualquier caso, la extracción posterior de los hemocultivos una vez obtenida toda la información necesaria, incluida la de las variables biológicas, es útil. Al ejecutar el MPC se determinaría en quienes no es rentable extraer el hemocultivo, disminuyendo el número de extracciones y, como consecuencia, la presión asistencial en la urgencia y los costes económicos asociados.

## **LIMITACIONES, SEGOS Y FORTALEZAS.**

Siguiendo a Steineck y Ahlbom <sup>208</sup>, los sesgos en toda investigación científica pueden dividirse en cuatro tipos fundamentales: sesgo de confusión, de selección, de información y de mala especificación.

### **SESGO DE CONFUSIÓN.**

El sesgo de confusión no se produce habitualmente durante el estudio, sino que se debe a un fenómeno poblacional: la variable de interés está asociada a otra en la población y los efectos de ambas son difíciles de distinguir. Este sesgo puede ser controlado en el diseño del estudio o en el análisis de los datos. En el diseño del estudio se pueden seleccionar los grupos a comparar con algún criterio de restricción. Otra fórmula para evitar este efecto es la aleatorización, que lo que persigue es que los dos grupos que se comparan sean idénticos en la variable confundidora. El azar puede distribuir de todas formas, en función del tamaño de la muestra, los factores de confusión de forma desigual.

En nuestro estudio, y durante la primera etapa, puede existir un sesgo de este tipo al no haberse podido realizar un análisis multivariante con los 693 hemocultivos ya que no se disponía de la información prospectiva de todas las variables (de hecho, el análisis multivariante fue efectuado en un total de 409). Si bien hubo variables que tenían un marcado poder predictivo (como la PCR), éstas no se recogieron en muchos pacientes de forma prospectiva en la propia urgencia y, en consecuencia, no fue posible realizar con los mismos un modelo ajustado.

### **SESGO DE SELECCIÓN.**

El sesgo de selección es un error debido a las diferencias entre las características de quienes toman parte en el estudio y quienes no lo hacen. Este sesgo se produce con más frecuencia en los estudios en los que se seleccionan los sujetos después de que el punto de valoración final (“*end*

*point*”) ocurra, es decir, es más frecuente en los estudios de casos y controles que en los de cohorte. El momento de configurar la muestra es el momento más sensible para que se introduzca este error. Se produce cuando la población en estudio no representa a la población diana.

En nuestro estudio, la recogida prospectiva de las variables no fue realizada a todos los pacientes a quienes se extrajo hemocultivo, sino a un 43% de los mismos. De hecho, la prevalencia de bacteriemia en nuestra población fue de un 22,4% frente al 14,1% real. Esto es debido a que probablemente se recogieron las variables de forma prospectiva a quienes los clínicos intuían que presentaban una mayor probabilidad de bacteriemia, lo que puede conducir a un sesgo de selección de pacientes más graves. Este sesgo, sin embargo, beneficia a nuestro modelo en tanto en cuanto es capaz de predecir quien no va a presentar bacteriemia incluso en poblaciones con una alta prevalencia de la misma. Por lo tanto, al aplicar el modelo en poblaciones con una menor prevalencia obtendríamos un valor predictivo negativo mayor.

El sesgo de selección no sólo puede producirse en la selección de la muestra sino que también puede ocurrir por las pérdidas de pacientes durante el seguimiento, algo que en nuestro caso, al tratarse de un estudio transversal, no ocurrió.

### SESGO DE INFORMACIÓN.

Dentro del sesgo de información se incluyen todos los errores sistemáticos que se producen en el proceso de recogida de datos. A pesar de que en nuestro estudio está claramente establecida la intervención (toma de hemocultivo y recogida de variables), existen numerosas variables subjetivas (como por ejemplo la postración y los escalofríos) en las que pudiera existir sesgo de información. Lo que para un clínico es un estado de postración evidente, para otro esa misma situación podría no incluirse bajo esta definición. La variabilidad inherente a muchas de dichas variables predictoras que hemos recogido durante el estudio, pueden generar varianza a la hora de predecir bacteriemia.

## SESGO DE MALA ESPECIFICACIÓN.

Es el sesgo que se produce en el análisis por mala selección del modelo matemático o de las variables que deben incluirse en él.

En los análisis multivariantes se han incluido aquellas variables que alcanzaban una significación estadística en el análisis univariante sin que afectase de forma sustancial al tamaño muestral. Por este motivo quedó excluida la PCR.

Asimismo, existe otro sesgo de mala especificación al incluir la enfermedad onco-hematológica en el modelo, al no llegar a ser inferior la  $p$  a 0,05. Sin embargo, y tal y como ya se ha explicado, esta variable nos parece necesaria al existir una clara relación entre ella y la presencia enfermedades infecciosas que cursan con bacteriemia.

## OTRAS LIMITACIONES.

La alta tasa de contaminaciones (18,4% durante la primera etapa) es otra de las limitaciones que hemos encontrado. Es frecuente que la propia flora microbiana cutánea del enfermo o del personal que realice la toma del hemocultivo pueda contaminar la sangre en el momento de la extracción. También el laboratorio, durante su manipulación, puede inocular de forma accidental los microorganismos. Si la técnica de extracción, transporte y procesamiento es correcta, no debe contaminarse más de un 3% de todas las extracciones <sup>159</sup>.

La probabilidad de que las bacterias contaminantes de dichos hemocultivos inhibieran el crecimiento de los microorganismos patógenos es muy escasa. Sin embargo, esto puede justificar un sesgo al entender que algunas variables se comportarían como predictivas de bacteriemia y no poderse demostrar tal asociación debido a la poca sensibilidad del hemocultivo. A su vez, algunas bacterias se lisan en seguida en los frascos y requieren un tratamiento especial. En nuestro hospital no existe microbiólogo de guardia que procese hemocultivos según se extraen, lo que puede conllevar, en relación con otros centros, un menor rendimiento con algunas bacterias específicas.

El hecho de que existiese una menor tasa de contaminaciones en nuestra muestra (18,2%) frente al grupo que no se incluyó en el estudio (22%) puede deberse a que, una vez que el paciente se incluía en el estudio, probablemente la técnica de extracción de sangre y el tratamiento posterior de los botes de hemocultivos se realizasen de forma más exquisita al conocer, tanto el médico como el personal de enfermería, que los resultados de ese hemocultivo iban a ser estudiados.

### FORTALEZAS.

La principal fortaleza que presenta nuestro estudio es que se trata de un trabajo eminentemente clínico. Los MPC creados permitirán optimizar el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento y manejo inicial de las bacteriemias en los pacientes atendidos en un servicio de Urgencia. Su aplicación podrá ser universal, al haber sido validados ambos modelos en diferentes hospitales.

Su ambiente de utilización es el servicio de Urgencia. En dicho servicio la posibilidad de investigar es reducida debido a la premura de tiempo y el gran volumen de pacientes que atienden cada día. Una herramienta como nuestro MPC permitirá agilizar tiempos de espera de los pacientes y disminuir la carga de trabajo del personal sanitario al evitar la extracción de hemocultivos innecesarios.

La recogida de las variables a lo largo de las dos etapas se realizó de forma prospectiva. Se ha logrado determinar cuales se asocian de forma estadísticamente significativa a la presencia de bacteriemia, con lo que se consiguió crear los MPC presentados.

Hemos analizado y comparado la capacidad de predicción del clínico para la detección de bacteriemia (probabilidad pre-prueba) frente a nuestro MPC. Efectivamente el clínico intuye de forma adecuada la existencia de bacteriemia. Sin embargo, nuestros MPC son capaces de mejorar dicha intuición. Es probable que su principal utilidad radique en aquellos casos en los que el clínico dude en si el paciente se beneficiaría o no de la extracción del hemocultivo.



## **CONCLUSIONES.**

1. Los médicos, actuando conforme a su juicio clínico e integrando toda la información clínico-epidemiológica, tienen cierta capacidad para predecir la bacteriemia
2. El modelo de predicción clínica basado en la regresión logística con seis variables (edad, enfermedad onco-hematológica, diabetes, administración previa de antibiótico, neutrofilia y fibrinógeno) identifica a los pacientes con bacteriemia con mayor exactitud que el clínico y permite reducir la extracción de hemocultivos en pacientes con baja probabilidad para la misma.
3. El modelo de predicción clínica denominado parsimonioso con tres variables (edad, neutrofilia y administración previa de antibiótico), también permite identificar a los pacientes con bacteriemia y determinar la extracción del hemocultivo.
4. Ambos modelos de predicción clínica fueron validados en una población diferente a la de su creación.



## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Washington JA. Blood cultures: An overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:803-6.
2. Lizarralde Palacios E, Gutierrez Macias A, Martinez Odriozola P, Franco Vicario R, Garcia Jimenez N, Miguel de la Villa F. [Predictive model for community acquired bacteremia in patients from an Internal Medicine Unit]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:241-6.
3. Lautenbach E, Localio R, Nachamkin I. Clinicians required very high sensitivity of a bacteremia prediction rule. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1104-6.
4. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:230-5.
5. Poses RM, Anthony M. Availability, wishful thinking, and physicians' diagnostic judgments for patients with suspected bacteremia. *Med Decis Making* 1991;11:159-68.
6. McCabe RE, Remington JS. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 1984;20:317-9.
7. Ehrenstein BP, Ehrenstein V, Henke C, et al. Risk factors for negative blood cultures in adult medical inpatients--a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2008;8:148.
8. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
10. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-24.
11. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:699-704.
12. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative

bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998;26:213-21.

13. Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2000;19:217-23.

14. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:34-41.

15. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004;11:393-6.

16. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999;31:185-9.

17. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:628-33.

18. Munoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:237-41.

19. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999;29:398-407.

20. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102-7.

21. Strait RT, Kelly KJ, Kurup VP. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics* 1999;104:1321-6.

22. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990;113:495-500.

23. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61-7.

24. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
25. Baumann K, Stiefl N. Validation tools for variable subset regression. *J Comput Aided Mol Des* 2004;18:549-62.
26. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004;38:357-62.
27. Mylotte JM, Pisano MA, Ram S, Nakasato S, Rotella D. Validation of a bacteremia prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:203-9.
28. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, Horwitz SM. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med* 1987;147:666-71.
29. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991;151:1801-6.
30. Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997;176:1538-51.
31. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Intern Med* 1992;152:529-35.
32. Stalnikowicz R, Block C. The yield of blood cultures in a department of emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 2001;8:93-7.
33. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med* 1996;100:65-70.
34. Yehezkelli Y, Subah S, Elhanan G, et al. Two rules for early prediction of bacteremia: testing in a university and a community hospital. *J Gen Intern Med* 1996;11:98-103.
35. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. Adult patients with occult bacteremia discharged from the emergency department: epidemiological and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 2001;32:559-65.
36. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med* 1992;21:842-8.

37. Pazos Anon R, Fernandez Rodriguez R, Paz Vidal I, et al. [Prognostic factors of bacteremia: prospective study]. *An Med Interna* 2001;18:415-20.
38. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5.
39. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9-year population-based study. *J Infect*;69:51-9.
40. Skogberg K, Lyytikainen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect*;18:E170-6.
41. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:501-9.
42. Matas L, Marti C, Morera MA, Sierra M, Vilamala A, Corcoy F. [Bacteremia in 13 general hospitals of the province of Barcelona. Prospective study of 1,674 episodes. Group of Microbiologists of the County Hospitals of Catalonia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:345-55.
43. Rodriguez-Bano J, Lopez-Prieto MD, Portillo MM, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2009;16:1408-13.
44. Hernandez-Roca JJ, Garcia-Vazquez E, Hernandez A, et al. [Bacteraemia at a second level hospital: epidemiological study, analysis of pronostic factors associated to mortality and economic cost estimation]. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:119-27.
45. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Bano J, Salavert-Lleti M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:111-30.
46. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1431-9.

47. Son JS, Song JH, Ko KS, et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *J Korean Med Sci* 2010;25:992-8.
48. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2012;12:85.
49. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
50. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
51. McCaig LF, McDonald LC, Cohen AL, Kuehnert MJ. Increasing blood culture use at US hospital emergency department visits, 2001 to 2004. *Ann Emerg Med* 2007;50:42-8, 8 e1-2.
52. Cisneros-Herreros JM, Sanchez-Gonzalez M, Prados-Blanco MT, et al. [Blood cultures in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:135-9.
53. Waltzman ML, Harper M. Financial and clinical impact of false-positive blood culture results. *Clin Infect Dis* 2001;33:296-9.
54. Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The complex pathogenesis of bacteremia: from antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. *Virulence* 2013;5:57-65.
55. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 2005;23:197-223.
56. Molne L, Verdrengh M, Tarkowski A. Role of neutrophil leukocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2000;68:6162-7.
57. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care* 2010;14:R96.
58. Sjöholm AG, Jonsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L. Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol* 2006;43:78-85.
59. Zipfel PF, Wurzner R, Skerka C. Complement evasion of pathogens: common strategies are shared by diverse organisms. *Mol Immunol* 2007;44:3850-7.

60. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:192-201, e1-3.
61. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*;41:580-637.
62. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
63. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
64. Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2007;156:64-74.
65. Groger M, Pastener W, Ignatyev G, et al. Peptide Bbeta(15-42) preserves endothelial barrier function in shock. *PLoS One* 2009;4:e5391.
66. Ye X, Ding J, Zhou X, Chen G, Liu SF. Divergent roles of endothelial NF-kappaB in multiple organ injury and bacterial clearance in mouse models of sepsis. *J Exp Med* 2008;205:1303-15.
67. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010;363:689-91.
68. London NR, Zhu W, Bozza FA, et al. Targeting Robo4-dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Sci Transl Med* 2010;2:23ra19.
69. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:473-80.
70. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17-29.
71. Gaini S, Pedersen SS, Koldkaer OG, Pedersen C, Moestrup SK, Moller HJ. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin Exp Immunol* 2008;151:423-31.



72. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:523-30.
73. Guven H, Altintop L, Baydin A, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002;20:202-6.
74. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524-7.
75. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11:R60.
76. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004;19:152-7.
77. Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:51-60; quiz 1-3.
78. Lai CC, Chen SY, Wang CY, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:518-22.
79. Gaini S, Koldkjaer OG, Moller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R76.
80. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2008.
81. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2009;31:586-91.
82. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156-61.

83. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010;138:121-9.
84. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R206.
85. Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;32:177-90.
86. Ha YE, Kang CI, Wi YM, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:444-8.
87. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250-6.
88. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, et al. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 1998;6:235-41.
89. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
90. Aznar-Oroval E, Sanchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, et al. [Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 8, interleukin 6, and C-reactive protein for detecting bacteremia and fungemia in cancer patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:273-7.
91. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J* 2011;52:276-81.
92. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1774.

93. Lee CC, Hong MY, Lee NY, Chen PL, Chang CM, Ko WC. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med* 2011;30:562-9.
94. Marti L, Cervera C, Filella X, et al. [Inflammatory response in elderly patients with bacteremia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:146-9.
95. Adams NG. Diagnostic use of C-reactive protein in bacteraemic emergency department patients. *Emerg Med Australas* 2005;17:371-5.
96. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol* 2005;58:352-6.
97. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:R192.
98. Ruiz-Laiglesia FJ, Torrubia-Perez C, Amiguet-Garcia JA, Fiteni-Mera I. [Value of C-reactive protein for detecting bacteremia in febrile patients]. *Presse Med* 1996;25:1105-8.
99. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.
100. Rennick D, Hudak S, Yang G, Jackson J. Regulation of hemopoietic cell development by interleukins 4, 5 and 6. *Immunol Res* 1989;8:215-25.
101. Oppenheim JJ, Zachariae CO, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991;9:617-48.
102. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:539-44.
103. Terregino CA, Quinn JV, Slotman GJ. Pilot study of cytokines in emergency department patients with systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med* 1997;4:684-8.
104. Terregino CA, Lopez BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann Emerg Med* 2000;35:26-34.

105. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006;22:503-19, ix-x.
106. Romualdo LG, Torrella PE, Gonzalez MV, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem* 2014;47:505-8.
107. Popa TO, Cimpoesu D, Dorobat CM. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the emergency department. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*;119:69-76.
108. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:271-4.
109. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006;8:946-52.
110. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002;323:59-72.
111. Palsson-McDermott EM, O'Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology* 2004;113:153-62.
112. Schroder NW, Morath S, Alexander C, et al. Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. *J Biol Chem* 2003;278:15587-94.
113. Calvano SE, Thompson WA, Marra MN, et al. Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasma bactericidal/permeability-increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis. *Arch Surg* 1994;129:220-6.
114. Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:1584-9.
115. Blairon L, Wittebole X, Laterre PF. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis* 2003;187:287-91.

116. Prucha M, Herold I, Zazula R, et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R154-9.
117. Kung CT, Hsiao SY, Su CM, et al. Serum adhesion molecules as predictors of bacteremia in adult severe sepsis patients at the emergency department. *Clin Chim Acta* 2013;421:116-20.
118. Cohen J, Abraham E. Microbiologic findings and correlations with serum tumor necrosis factor-alpha in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:116-21.
119. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leucocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol* 2006;59:523-5.
120. To KK, Lee KC, Wong SS, et al. Lipid mediators of inflammation as novel plasma biomarkers to identify patients with bacteremia. *J Infect* 2015;70:433-44.
121. Kauppi AM, Edin A, Ziegler I, et al. Metabolites in Blood for Prediction of Bacteremic Sepsis in the Emergency Room. *PLoS One* 2016;11:e0147670.
122. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, et al. Prediction of bacteremia using TREAT, a computerized decision-support system. *Clin Infect Dis* 2006;42:1274-82.
123. Jin SJ, Kim M, Yoon JH, Song YG. A new statistical approach to predict bacteremia using electronic medical records. *Scand J Infect Dis* 2013;45:672-80.
124. Ratzinger F, Dedeyan M, Rammerstorfer M, et al. A risk prediction model for screening bacteremic patients: a cross sectional study. *PLoS One* 2014;9:e106765.
125. Costa J. [Real-time PCR]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:299-304; quiz 5.
126. Emrich T MM, Lohmann S, Mayr J, Stockinger H, Haberhausen G. . LightCycler® SeptiFast Test: rapid detection of nosocomial pathogens by real-time PCR. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2006:p962.
127. Eigner U, Weizenegger M, Fahr AM, Witte W. Evaluation of a rapid direct assay for identification of bacteria and the mec A and van genes from positive-testing blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005;43:5256-62.

128. Lehmann LE, Hunfeld KP, Steinbrucker M, et al. Improved detection of blood stream pathogens by real-time PCR in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2009;36:49-56.
129. Molina JM, Cordoba J, Ramirez P, Gobernado M. [Automatic detection of bacterial and fungal infections in blood]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 Suppl 9:75-80.
130. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008;197:313-24.
131. Jordan JA, Durso MB. Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. *J Clin Microbiol* 2000;38:2574-8.
132. Lodes U, Meyer F, Konig B, Lippert H. [Microbiological sepsis screening in surgical ICU patients with the "lightCycler" Septifast test--a pilot study]. *Zentralbl Chir* 2009;134:249-53.
133. Mussap M, Molinari MP, Senno E, et al. New diagnostic tools for neonatal sepsis: the role of a real-time polymerase chain reaction for the early detection and identification of bacterial and fungal species in blood samples. *J Chemother* 2007;19 Suppl 2:31-4.
134. Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V, Steinbakk M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. *BMC Pediatr* 2009;9:5.
135. Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review. *Health Technol Assess* 2015;19:1-142.
136. Dark P, Blackwood B, Gates S, et al. Accuracy of LightCycler((R)) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014;41:21-33.
137. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4:751-60.

138. Tsalik EL, Jones D, Nicholson B, et al. Multiplex PCR to diagnose bloodstream infections in patients admitted from the emergency department with sepsis. *J Clin Microbiol* 2009;48:26-33.
139. Schaub N, Boldanova T, Noveanu M, et al. Incremental value of multiplex real-time PCR for the early diagnosis of sepsis in the emergency department. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13911.
140. von Lilienfeld-Toal M, Lehmann LE, Raadts AD, et al. Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol* 2009;47:2405-10.
141. Gebert S, Siegel D, Wellinghausen N. Rapid detection of pathogens in blood culture bottles by real-time PCR in conjunction with the pre-analytic tool MolYsis. *J Infect* 2008;57:307-16.
142. Wallet F, Loiez C, Herwegh S, Courcol RJ. Usefulness of real-time PCR for the diagnosis of sepsis in ICU-acquired infections. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:348-53.
143. Zhao Y, Park S, Kreiswirth BN, et al. Rapid real-time nucleic Acid sequence-based amplification-molecular beacon platform to detect fungal and bacterial bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:2067-78.
144. Maquelin K, Kirschner C, Choo-Smith LP, et al. Prospective study of the performance of vibrational spectroscopies for rapid identification of bacterial and fungal pathogens recovered from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2003;41:324-9.
145. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* 2009;49:543-51.
146. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009;4:e8041.
147. Lee J, Hwang SS, Kim K, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2014;32:700-4.
148. Lipsky BA, Kollef MH, Miller LG, Sun X, Johannes RS, Tabak YP. Predicting bacteremia among patients hospitalized for skin and skin-structure

infections: derivation and validation of a risk score. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:828-37.

149. Kim KS, Kim K, Jo YH, et al. A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;63:124-30.

150. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008;35:255-64.

151. Tudela P, Lacoma A, Prat C, et al. [Prediction of bacteremia in patients with suspicion of infection in emergency room]. *Med Clin (Barc)* 2010;135:685-90.

152. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:168-73.

153. Su CP, Chen TH, Chen SY, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:449-55.

154. Takeshima T, Yamamoto Y, Noguchi Y, et al. Identifying Patients with Bacteremia in Community-Hospital Emergency Rooms: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0148078.

155. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA. Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA* 2003;289:726-9.

156. Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999;107:119-25.

157. Strand CL, Wajsbort RR, Sturmann K. Effect of iodophor vs iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. *JAMA* 1993;269:1004-6.

158. Dargere S, Parienti JJ, Roupie E, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O920-7.

159. Mimos O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:834-7.



160. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;119:891-6.
161. Brown DR, Kutler D, Rai B, Chan T, Cohen M. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol* 1995;15:157-9.
162. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.
163. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012;308:502-11.
164. Modol Deltell JM, Sabria M. [Bacteremia: prediction models]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:255-6.
165. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
166. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
167. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
168. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
169. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:559-66.
170. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082.
171. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570-4.
172. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26:10-21.

173. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008;54:17-23.
174. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
175. Kao CH, Kuo YC, Chen CC, et al. Isolated pathogens and clinical outcomes of adult bacteremia in the emergency department: a retrospective study in a tertiary Referral Center. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:215-21.
176. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274:968-74.
177. Howie N, Gerstenmaier JF, Munro PT. Do peripheral blood cultures taken in the emergency department influence clinical management? *Emerg Med J* 2007;24:213-4.
178. Chase M, Klasco RS, Joyce NR, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med* 2012;30:1691-7.
179. Bryan CS. Blood cultures for community-acquired pneumonia: No place to skimp! *Chest* 1999;116:1153-5.
180. Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, et al. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real-time polymerase chain reaction using blood samples. *Clin Infect Dis* 2010;51:1042-9.
181. Avni T, Mansur N, Leibovici L, Paul M. PCR using blood for diagnosis of invasive pneumococcal disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2009;48:489-96.
182. Ramirez M, Melo-Cristino J. Expanding the diagnosis of pediatric bacteremic pneumococcal pneumonia from blood cultures to molecular methods: advantages and caveats. *Clin Infect Dis* 2010;51:1050-2.
183. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
184. Lin JN, Tsai YS, Lai CH, et al. Risk factors for mortality of bacteremic patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2009;16:749-55.
185. Javaloyas M, Jarne J, Garcia D, Gudiol F. [Bacteremia in patients discharged from the emergency unit]. *Med Clin (Barc)* 2001;116:692-3.

186. Sturmman KM, Bopp J, Molinari D, Akhtar S, Murphy J. Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15-month experience. *Acad Emerg Med* 1996;3:768-75.
187. Terradas R, Grau S, Knobel H, Alvarez-Lerma F, Riu M, Salvado M. [Community bacteremia ambulatory treated or identified after discharge from the emergency department]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:652-4.
188. Lee CC, Lee CH, Chuang MC, Hong MY, Hsu HC, Ko WC. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on outcome of bacteremic adults visiting the ED. *Am J Emerg Med* 2011;30:1447-56.
189. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000;106:977-82.
190. Lee CC, Lee CH, Hong MY. Risk factors and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among adults visiting the ED. *Am J Emerg Med* 2011;30:852-60.
191. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med* 2010;42:254-9.
192. Lindvig KP, Henriksen DP, Nielsen SL, et al. How do bacteraemic patients present to the emergency department and what is the diagnostic validity of the clinical parameters; temperature, C-reactive protein and systemic inflammatory response syndrome? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:39.
193. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014;9:e87315.
194. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med* 2005;118:1417.
195. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2014;32:531-4.
196. Wildi K, Tschudin-Sutter S, Dell-Kuster S, Frei R, Bucher HC, Nuesch R. Factors associated with positive blood cultures in outpatients with suspected bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1615-9.

197. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
198. Casado Flores J, Blanco Quiros A. [Procalcitonin. A new marker for bacterial infection]. *An Esp Pediatr* 2001;54:69-73.
199. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474-81.
200. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
201. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
202. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1395-400.
203. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect* 2014;44:139-45.
204. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2012;12:480-7.
205. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. *PLoS One* 2014;9:e91713.
206. Carton JA, Garcia-Velasco G, Maradona JA, Perez F, Asensi V, Arribas JM. [Non-hospital acquired bacteremia in adults. Prospective analysis of 333 episodes]. *Med Clin (Barc)* 1988;90:525-30.
207. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models--a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:295-301.
208. Steineck G, Ahlbom A. A definition of bias founded on the concept of the study base. *Epidemiology* 1992;3:477-82.

209. Delgado ML, Sacket D, Haynes R, Tugwell P. Diseños para el estudio de pruebas diagnósticas y factores pronósticos. Metodología de la investigación sanitaria 2003;UD 7.

210. Santos SDd. La interpretación de los datos diagnósticos. Epidemiología clínica Una ciencia básica para la medicina clínica 1989:79-179.



## ANEXO I.

### PUBLICACIONES CIENTÍFICAS A LAS QUE HA DADO LUGAR ESTE TRABAJO.

Comunicaciones orales internacionales:

***Study of community-acquired bacteremia in an emergency room. From whom to draw blood cultures?*** M. Torralba, **M. De Vicente Collado**, A. Costa Cerdá, S. Laínez, B. Martínez, A. Pereira, E. Martín-Echevarría, M. Rodríguez Zapata. 11th Congress of the European Federation of Internal Medicine (EFIM) and the XXXIII National Congress of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Madrid, 24 al 27 de octubre 2012. Revista Clínica Española. ISSN 0014-2565.

Comunicaciones orales nacionales:

***Neumonía adquirida en la comunidad. ¿Existen variables predictoras de Bacteriemia por Streptococcus Pneumoniae?*** M. Torralba González de Suso, Y. Meije Castillo, A. Pereira Juliá, E. Martín Echevarría, **M. de Vicente Collado**, A. González Praetorius, E. Rodríguez Zurita, C. Jimeno Fernández, D. Tena Gómez, J. Bisquert Santiago, M. Rodríguez Zapata. XII Congreso Nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Valencia, 10-13 de mayo de 2006.

#### **Caracterización de los Hemocultivos extraídos en un Servicio de Urgencias. ¿Qué Caracterización variables se asocian con bacteriemia?**

M. Torralba González de Suso, **M. de Vicente Collado**, Y. Meije Castillo, A. Pereira Juliá, E. Martín Echevarría, A. González Praetorius, E. Rodríguez Zurita, C. Jimeno Fernández, D. Tena Gómez, J. Bisquert Santiago, M. Rodríguez Zapata. XII Congreso Nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Valencia, 10-13 de mayo de 2006.

Posters a congresos:

***Variables Predictoras de Bacteriemia en el Servicio de Urgencias.*** M. Torralba, **M. de Vicente**, A. Costa, S. Laínez, B. Martínez, A. Pereira, E. Martín.

V. Palomo, I. Alonso, A. Marco, A. González-Praetorius, J. Bisquert, M. Rodríguez-Zapata. XIII Congreso de la SEIMC. Mayo 2008. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. ISSN: 213-005X.

***Bacteriemia por Streptococcus Pneumoniae en el Servicio de Urgencia.***

***¿Existen variables predictoras?*** Torralba González de Suso M, Costa A, Laínez S, Martínez B, Machín J, **de Vicente M**, Meije Y, Sánchez L, Rodríguez Zapata M. XI Congreso de la Sociedad de Medicina Interna Madrid Castilla La Mancha. Albacete, 2007.

***Fiebre sin foco en el Servicio de Urgencias. ¿Merece la pena la extracción***

***de Hemocultivos?*** M. Torralba González de Suso, E. Martín Echevarría, A. Pereira Juliá, Y. Meije, **M. de Vicente**, I. Domínguez, M. Morales, M. Rodríguez Zapata. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna y X Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna. Lanzarote, 2005.

***Infección del tracto urinario complicada en el Servicio de Urgencia***

***¿Quiénes sufren Bacteriemia?*** M. Torralba González de Suso, **M de Vicente**, Y. Meije, A. Fernández, S. Tello, J. Mateos Hernández, P. Horcajo, M. Rodríguez Zapata. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna y X Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna. Lanzarote, 2005.



## ANEXO II.

### ÍNDICES DE VALIDEZ DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. <sup>209, 210</sup>.

La medición de una prueba problema se compara con el resultado objetivo estándar establecido o patrón oro (“*gold standard*”). El grado con el que los resultados obtenidos de la prueba diagnóstica se corresponden con la verdad es la validez de la prueba. Los resultados de la prueba se expresan en una tabla de 2 x 2 que muestra los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN).

		Patrón Oro	
		Positivo	Negativo
Prueba	Positiva	VP	FP
	Negativa	FN	VN

Sensibilidad (S): Indica la probabilidad de presentar resultados positivos en la población enferma:

$$S = VP / (VP + FN)$$

Especificidad (E): Indica la probabilidad de que la prueba sea negativa en la población sana:

$$E = VN / (VN + FP)$$

Valor predictivo positivo (VPP): Indica la probabilidad que tiene la prueba de detectar enfermos cuando la prueba es positiva:

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad que tiene la prueba de detectar la población sana cuando la prueba es negativa:

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

Valor predictivo global (VPG): Probabilidad que tiene la prueba de acertar:

$$VPG = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$$

Cocientes de probabilidad: tratan de resumir en un solo índice la sensibilidad y especificidad.

El cociente de probabilidad positivo (CPP) se calcula dividiendo la proporción de sujetos enfermos con resultado positivo en la prueba (S) entre la proporción de sujetos no enfermos pero cuyo resultado también ha sido positivo (1-E).

$$CPP = S / (1 - E)$$

Cuanto mayor sea el CPP respecto a 1 mayor es la contribución de un resultado positivo de la prueba en el diagnóstico de la enfermedad.

El cociente de probabilidad negativo (CPN) viene dado por la fórmula:

$$CPN = 1 - S / E$$

Curva ROC: Representa gráficamente la relación entre S y E de una prueba diagnóstica. La S se representa en el eje de ordenadas y el complementario de la E (1-especificidad) en el eje de abscisas. El área bajo la curva representa a los diagnósticos correctos (VP + VN) y el área que queda por encima los diagnósticos incorrectos (FP + FN).