



FACULTAD DE MEDICINA



Bacteriemias por anaerobios:

Modelo clínico predictivo de bacteriemias por anaerobios y rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios.

Estudio descriptivo de las bacteriemias y medios de cultivo para anaerobios en una Unidad de Cuidados Intensivos.

TESIS DOCTORAL

Jose Manuel Ruiz Giardín

Madrid 2010

Director de la Tesis: Dr Arturo Noguero Asensio

A mis hijos Pablo, Carla y a Esther motores de mi vida.

A mis padres, gracias a los que soy lo que soy y estoy donde estoy.

A Rosario , hermana, amiga y siempre puntal de apoyo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	19
1.-OBJETIVO 1	21
1-A Comparar la prevalencia de las bacteriemias por anaerobios en 20 años de evolución. Influencia del tratamiento quirúrgico y antibiótico empírico en su evolución a curación o muerte.	
1-B Factores clínicos predictivos de las bacteriemias por anaerobios. Modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios. Validación con bacteriemias diagnosticadas durante los años 2005-2006.	
1.1.- MATERIAL Y MÉTODOS	23
1.1.1.- ÁMBITO DE ESTUDIO	23
1.1.2.- MICROBIOLOGÍA	26
1.1.2.1.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 1985-1986.....	26
1.1.2.2.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 1996-1997.....	27
1.1.2.3.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO AÑO 2001.....	27
1.1.2.4.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 2005-2006.....	28
1.1.3.- DEFINICIONES	30
1.1.4.- METODO ESTADISTICO	34
1.2.- RESULTADOS	37
1.2.A.-RESULTADOS OBJETIVO 1-A	37
1.2.A.1.-PERÍODO 1985-86.....	37
1.2.A.2.-PERÍODO 1996-97.....	39
1.2.A.3.-PERÍODO 2005-2006.....	41
1.2.A.4.-TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO EN LOS TRES PERÍODOS.....	42
1.2.A.5.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECIBIDO EN LOS TRES PERÍODOS.....	45

1.2.B.-RESULTADOS OBJETIVOS 1-B.....	47
1.2.B.1.- FACTORES CLÍNICOS PREDICTIVOS Y CREACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIA POR ANAEROBIOS	47
1.2.B.1.1.-REALIZACIÓN DE CURVA ROC SOBRE BACTERIEMIA DIAGNOSTICADA.....	54
1.2.B.1.2.-REALIZACIÓN DE CURVA ROC SOBRE BACTERIEMIA SOSPECHADA.....	56
1.2.B.1.3.- ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS CON 0 PUNTOS EN EL MODELO PREDICTIVO, Y ESTRATIFICACIÓN POR LUGAR DE ADQUISICIÓN (EXTRAHOSPITALARIO-INTRAHOSPITALARIO Y POR MICROORGANISMO).....	58
1.2.B.2.-VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIAS POR ANAEROBIOS.....	59
1.2.B.2.1.-RESULTADOS DESCRIPTIVOS GENERALES.....	59
1.2.B.2.1.1.-BACTERIEMIAS EXTRAHOSPITALARIAS 2005-2006.....	62
1.2.B.2.1.2.-BACTERIEMIAS INTRAHOSPITALARIAS 2005-2006.....	64
1.2.B.2.2.-VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO CON LOS <u>FOCOS</u> <u>DE LAS BACTERIEMIAS SOSPECHADOS EN LOS AÑOS 2005-06 (en el momento de la extracción de los hemocultivos).....</u>	66
1.2.B.2.3.-VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO CON LOS <u>FOCOS</u> <u>VERDADEROS DE LAS BACTERIEMIAS EN LOS AÑOS 2005-06.....</u>	72
1.3.- DISCUSIÓN.....	76

2.-OBJETIVO 2.....87

Analizar la rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios en el diagnóstico de bacteriemia con diferentes medios de crecimiento: BACTEC NR 730 empleado en el año 1996-97 y BACTEC 9240 (este último en sospechas de bacteriemia extrahospitalarias diagnosticadas en un Servicio de Urgencias) en el año 2001.

2.1.-MATERIAL Y MÉTODOS.....89

2.2.-RESULTADOS.....92

**2.2.A.-RESULTADOS : ANÁLISIS DE LA RENTABILIDAD
DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS
EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO DE
CRECIMIENTO BACTEC NR 730 EMPLEADO EN EL AÑO 1996-97.**

**2.2.A.1.-ANÁLISIS EN LAS DISTINTAS UNIDADES HOSPITALARIAS DEL
RENDIMIENTO DE LOS HEMOCULTIVOS SEGÚN EL MEDIO DE
CRECIMIENTO.....96**

**2.2.A.1.1.-Datos globales y porcentajes de los medios de
crecimiento por Servicio.....96**

**2.2.A.1.2.-Datos estratificados por adquisición
(extra o intrahospitalario) y porcentaje.....97**

**2.2.A.1.3.-Análisis de los medios de crecimiento en aerobiosis y
anaerobiosis por microorganismos.....101**

**2.2.B.-RESULTADOS : ANALISIS DE LA RENTABILIDAD DE LOS MEDIOS
DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA
CON EL MEDIO DE CRECIMIENTO BACTEC 9240, EN SOSPECHAS DE
BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIAS DIAGNOSTICADAS EN UN
SERVICIO DE URGENCIAS EN EL AÑO 2001.105**

2.3.- DISCUSIÓN.....	112
2.3.A.- RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO BACTEC NR 730 EMPLEADO EN EL AÑO 1996-97.....	112
2.3.B.- RENTABILIDAD DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO BACTEC 9240, EN SOSPECHAS DE BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIAS DIAGNOSTICADAS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS EN EL AÑO 2001.	116
3.-<u>OBJETIVO 3</u>	125
Bacteriemias y rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios en una Unidad de Cuidados Intensivos.	
3.1.-INTRODUCCIÓN.....	127
3.2.-OBJETIVO.....	127
3.3.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	127
3.4.-RESULTADOS.....	130
3.5.-DISCUSIÓN.....	138
LIMITACIONES AL ESTUDIO.....	143
CONCLUSIONES FINALES.....	147
AGRADECIMIENTOS.....	153
CURSOS DE FORMACIÓN REALIZADOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL.....	157
TRABAJOS REALIZADOS EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL.....	161
BIBLIOGRAFÍA.....	167

INTRODUCCIÓN

Las bacteriemias son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el ser humano a pesar de los avances en los tratamientos antibióticos, y de los cuidados de soporte hemodinámicos de los que disponemos en el momento actual. Así, en Estados Unidos se ha estimado que ocurren más de 200.000 bacteriemias al año, siendo éstas la 13ª causa de muerte global en la población estadounidense¹.

En Europa un estudio realizado en 122 hospitales describió una tasa de 27,2 episodios de bacteriemia significativa por cada 1000 ingresos hospitalarios². En nuestro país y según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales (EPINE), las bacteriemias representan más del 15% de todas las infecciones nosocomiales tanto en los años 2004, 2005, y 2006³, y del 3% al 6% de las comunitarias⁴, produciéndose en general de 5 a 25 casos de bacteriemia por cada mil pacientes ingresados⁵.

Por lo tanto, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en tipo y en tiempo, son fundamentales para el pronóstico de los pacientes con bacteriemia.

Los hemocultivos son por el momento el único método estandarizado para el diagnóstico de las bacteriemias. Su rentabilidad está influenciada por diversos factores que incluyen: tiempos de incubación, volumen de sangre extraída, número de cultivos, y el tipo de infección subyacente a la bacteriemia. La capacidad del médico para interpretar correctamente el resultado positivo o negativo de un hemocultivo depende de su comprensión sobre como todos los factores mencionados influyen en los resultados. Los modelos clínicos predictivos de bacteriemia podrían ayudar al clínico en la interpretación de los resultados de los hemocultivos, o en ayudar a decidir si iniciar tratamiento antibiótico empírico, sin embargo el papel de dichos modelos está por definir, siendo de momento escasa su utilidad en la práctica clínica⁶.

Las bacterias anaerobias forman parte de la flora de distintos órganos y sistemas del cuerpo humano, tales como aparato digestivo, aparato genital femenino, piel o vías respiratorias superiores. Se desconoce la tasa real de incidencia de bacteriemias por anaerobios debido a la dificultad de su aislamiento, si bien se han publicado cifras que oscilan entre el 1,8 y el 25 % ^{7, 8, 9, 10, 11, 12}.

En más de la mitad de los casos su origen es nosocomial, con el antecedente de cirugía intraabdominal o traumatológica, siendo el foco intraabdominal el origen de dichas bacteriemias hasta en el 50 % de los pacientes ¹⁰.

El microorganismo más frecuentemente detectado en las bacteriemias por anaerobios es *Bacteroides fragilis* ^{10, 12, 13, 14} que en la mayor parte de las series supone más del 50% de los aislamientos ^{9, 15, 16} y es clínicamente significativo en el 86 % de los casos ¹⁶.

En un 35% de los casos no se puede filiar su origen y su tasa de mortalidad relacionada se ha estimado entre un 13 y un 30% ²¹. El mal pronóstico de este tipo de bacteriemias se ha relacionado con la enfermedad de base del paciente (especialmente neoplasia, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y tratamiento con inmunosupresores) ¹⁷, edad avanzada , el desarrollo de shock séptico, el fracaso renal, el tratamiento antibiótico inadecuado y la ausencia de drenaje del foco séptico, este último esencial para la supervivencia del enfermo incluso independientemente del antibiótico administrado ¹⁸.

Un tercio de los casos de las bacteriemias por anaerobios forman parte de bacteriemias polimicrobianas y hasta en un tercio de casos su aislamiento puede carecer de significado clínico, especialmente si el aislamiento es *Clostridium spp*, debido a que forma parte de la flora habitual de la piel y por otra parte, porque puede dar lugar a bacteriemias transitorias de origen intraabdominal que se resuelven sin necesidad de tratamiento. No obstante también hay que tener en cuenta que

Clostridium spp es causa de bacteriemia significativa en pacientes con neoplasia intestinal ¹⁹, diabetes mellitus e infección de la vía biliar.

El debate sobre si se deben y cuando hay que realizar hemocultivos rutinarios para anaerobios lleva vigente los últimos 15 años²⁰. El reconocimiento de las bacteriemias por anaerobios es importante ya que presentan una elevada mortalidad cuando no son tratadas adecuadamente ^{9, 12, 19} y aunque existen controversias sobre la utilidad de los procesamientos de los hemocultivos para detectar anaerobios en determinadas patologías, su aislamiento permite dar a conocer el pronóstico del paciente y la posible situación de las resistencias a los anaerobicidas. Sin embargo existen estudios que afirman que no existen diferencias en el curso clínico de los pacientes que recibían tratamiento antibiótico adecuado o inadecuado ¹⁰ y concretando, en un estudio se sugiere que en las bacteriemias por *Clostridium sp*, el tratamiento antibiótico adecuado o inadecuado no modificaba la supervivencia de los pacientes ²¹.

Existen estudios que afirman que las bacteriemias por anaerobios están disminuyendo en los últimos años, mientras que las funguemias están aumentando ^{8, 19, 22, 23}. El motivo de tales cambios están poco claros, pero podrían estar relacionados con un diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones localizadas por anaerobios, el uso de profilaxis adecuadas preoperatorias a la cirugía intestinal ²⁴, y al uso de antimicrobianos de amplio espectro que incluyen agentes con actividad frente a anaerobios. Esto ha llevado a algunos autores a plantearse la posibilidad de suprimir los medios de cultivo para anaerobios dada la baja incidencia de bacteriemias por los mismos ^{11, 25} manteniendo su indicación sólo en caso de sospecha clínica^{26, 27}. Frente a esta idea otros autores abogan por mantener dicho medio de crecimiento por dos motivos: el primero es que existen otros microorganismos aerobios-anaerobios facultativos que pueden presentar crecimiento en estos medios de cultivo²⁸, incluso en tiempos menores al crecimiento en los frascos de aerobiosis²⁹, y de

esta manera se incrementaría la rentabilidad total de esta prueba diagnóstica (además existen pocos microorganismos aerobios clínicamente significativos que no crezcan o lo hagan pobremente en frasco de anaerobiosis, como son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter sp*³⁰), y segundo es porque no es posible predecir las bacteriemias por anaerobios³¹, de tal forma que el tratamiento empírico sería modificado en un porcentaje importante de casos, hasta en el 50 % en algunos estudios³², hecho que influye además en la mortalidad por causa de este tipo de microorganismos^{12, 33}.

Finalmente y en relación a este último punto algunos investigadores afirman que el aumento global de rentabilidad de los hemocultivos manteniendo los medios de cultivo para anaerobios, es más volumen dependiente, que medio de crecimiento dependiente (aerobio-anaerobio)³⁴. Así, algunos autores proponen la sustitución de los frascos de anaerobios por frascos de aerobios, manteniendo el frasco de anaerobios sólo en casos clínicamente sugestivos. A este respecto, el estudio realizado por Morris et al³⁵, sugiere un incremento del 6% en los aislamientos clínicamente significativos si un frasco de anaerobios se incluye con dos frascos de aerobios en casos clínicamente sospechosos de bacteriemias por anaerobios, frente a la clásica extracción de un frasco para aerobios y uno para anaerobios. Esta actitud vendría apoyada en el hecho de que las bacteriemias por anaerobios representan una minoría dentro del conjunto global de las bacteriemias (algunos autores hablan de un 3 %)^{23, 36, 37} y en su posible predictibilidad en función del foco de la bacteriemia. Bien es verdad que en dicho trabajo se comparaban 10 ml de sangre procesados en aerobiosis con 15 ml de sangre (10 en aerobiosis y 5 en anaerobiosis). Otros autores encuentran una pérdida de hasta el 15% de aislamientos significativos cuando los hemocultivos se procesan exclusivamente en aerobiosis y no se incluyen frascos de anaerobios sistemáticamente en la extracción de los mismos³⁸.

En resumen:

En la década de los 80 las bacteriemias por anaerobios llegaron a ser muy frecuentes, hasta el 20% del total de bacteriemias según algunos trabajos. Este porcentaje descendió en la década de los 90, para volver a presentar un repunte según distintos autores a partir del año 2000.

Se llevan más de 15 años discutiendo sobre la rentabilidad de los medios de cultivo para anaerobios. En la edad pediátrica está prácticamente consensuado el no cultivar sangre en medios para anaerobios dada la baja prevalencia de los mismos en este grupo de población, y debido a que el volumen de sangre a extraer en niños debe ser muy cuidado y limitado por lo que todo él se procesa en aerobiosis. En los adultos, sin embargo, esto no es así, existiendo básicamente dos opiniones:

La primera es suspender los medios de cultivo para anaerobios y usarlos sólo si existe sospecha clínica, basándose en la baja incidencia de bacteriemia por anaerobios, en su predictibilidad clínica, en el aumento de las funguemias, en la ausencia de modificación antibioterápica una vez conocido el crecimiento de microorganismos anaerobios, y en la no modificación de su pronóstico en cuanto a evolución a muerte independientemente de que el tratamiento antibiótico empírico fuese adecuado o inadecuado, ya que en la mayor parte de las ocasiones el tratamiento curativo es el quirúrgico.

Segundo, el grupo que aboga por mantener los medios de cultivo para anaerobios de forma sistemática y que se basa en que dichas bacteriemias no son predecibles clínicamente, en que el tratamiento antibiótico incorrecto aumenta significativamente la mortalidad, y en la aparición de resistencias antimicrobianas que por tanto harían modificar dicho tratamiento. Además en dichos medios de cultivo para anaerobios crecen otros microorganismos aerobios- anaerobios facultativos que dejarían de diagnosticarse si no se procesasen en este medio de crecimiento.

Cada una de estas afirmaciones se realiza en base a resultados de estudios locales, y por tanto susceptibles de ser aplicados de forma local.

Por tal motivo y con intención de clarificar los puntos de discordancias existentes en las bacteriemias por anaerobios, así como la utilidad de los medios de cultivo para anaerobios, se ha decidido llevar a cabo este estudio de investigación.

Este estudio está dividido en diferentes apartados que han coincidido con los estudios realizados por el autor a lo largo de estos años. Se han ordenado de tal forma que puedan concatenarse las ideas que motivaron cada uno de los estudios, y que a su vez dieron lugar a preguntas que trataron de contestarse en estudios posteriores. El punto de partida fue dado por el Dr Arturo Noguerado quien en el año 1985-86 realizó un estudio descriptivo de todas las bacteriemias diagnosticadas en el Hospital de La Princesa. Diez años después con un total de 10 médicos se repitió el estudio con intención de realizar un análisis comparativo de los factores de mortalidad en las bacteriemias en ambos períodos. De esta gran base de datos que incluía cerca de 1000 pacientes, se analizaron de forma individualizada las bacteriemias en personas mayores de 65 años, las bacteriemias polimicrobianas, y finalmente las bacteriemias por anaerobios. Con dichos datos se creó un modelo clínico predictivo de bacteriemias por anaerobios que se validó con las bacteriemias recogidas en dos Centros Hospitalarios del Sur de Madrid durante los años 2005-2006 (Hospital Universitario de Fuenlabrada, y Hospital Universitario Fundación de Alcorcón). Posteriormente se procedió a analizar de forma retrospectiva los medios de cultivo para aerobios y anaerobios de forma global en todas las bacteriemias diagnosticadas en el Hospital Universitario de La Princesa durante los años 1996-97. Dicho estudio se repitió en la Urgencia del Hospital con las bacteriemias diagnosticadas durante un mes en el año 2001.

Finalmente se analizaron las bacteriemias en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Fuenlabrada, así como los medios de crecimiento de las mismas, durante los años 2005-2007. Esta Tesis Doctoral es por tanto un compendio de dichos trabajos, y que tratan de responder de forma general a las preguntas de si son predecibles las bacteriemias por anaerobios, y de si son útiles los medios de cultivo para anaerobios en el diagnóstico de bacteriemia.

OBJETIVOS:

OBJETIVO 1

- **1-A.- Comparar la prevalencia de las bacteriemias por anaerobios en 20 años de evolución, comparando el período 1985-1986, con el período 1996-1997, y con el período 2005-2006, comparando además las siguientes características: mortalidad, foco de origen, adquisición y microorganismos. Se realiza además un análisis de la influencia del tratamiento antibiótico empírico y del tratamiento quirúrgico en la evolución de las bacteriemias por anaerobios a curación o muerte en los tres períodos.**
- **1-B.- Determinación de los factores clínicos predictivos de las bacteriemias por anaerobios y creación de un modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios a partir de las bacteriemias diagnosticadas durante los años 1985-1986 y 1996-1997 y validándolo con bacteriemias diagnosticadas durante los años 2005-2006.**

• OBJETIVO 2:

- **Analizar la rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios en el diagnóstico de bacteriemia con diferentes medios de crecimiento: BACTEC NR 730 empleado en el año 1996-97 y BACTEC 9240 (este último en sospechas de bacteriemia extrahospitalarias diagnosticadas en un Servicio de Urgencias) en el año 2001.**

- **OBJETIVO 3:**

- **Análisis de la prevalencia de bacteriemias por anaerobios, y rentabilidad de los medios de crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis en una Unidad de Cuidados Intensivos. Análisis de las bacteriemias diagnosticadas en una UCI desde mayo de 2005 hasta octubre de 2007.**

OBJETIVO 1

- **1-A Comparar la prevalencia de las bacteriemias por anaerobios en 20 años de evolución, comparando el período 1985-1986, con el período 1996-1997, y con el período 2005-2006, comparando además las siguientes características: mortalidad, foco de origen, adquisición y microorganismos. Se realiza además un análisis de la influencia del tratamiento antibiótico empírico y del tratamiento quirúrgico en la evolución de las bacteriemias por anaerobios a curación o muerte en los tres períodos.**
- **1-B Determinación de los factores clínicos predictivos de las bacteriemias por anaerobios y creación de un modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios a partir de las bacteriemias diagnosticadas durante los años 1985-1986 y 1996-1997 y validándolo con bacteriemias diagnosticadas durante los años 2005-2006.**

1.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

1.1.1.- ÁMBITO DE ESTUDIO:

Se ha realizado un estudio descriptivo comparativo de las bacteriemias por anaerobios recogidas durante los años 1985-86, 1996-97 en el Hospital Universitario de la Princesa, y las bacteriemias por anaerobios diagnosticadas en el Hospital Fundación de Alcorcón durante los años 2005-2006.

Se ha realizado un análisis comparativo en esos tres periodos de las siguientes variables: incidencia de bacteriemia por anaerobios por 1000 ingresos, fallecimientos directa o indirectamente relacionados con la bacteriemia por anaerobios, adquisición (extra o intrahospitalaria), foco de origen de la bacteriemia, microorganismos de las bacteriemias por anaerobios, y tratamiento antibiótico empírico recibido clasificado como adecuado o inadecuado antes de conocer el microorganismo responsable de las bacteriemias. Estas variables están definidas posteriormente.

El estudio como se acaba de mencionar está realizado en tres centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid en tres períodos distintos: Hospital Universitario de la Princesa (1985-86, y 1996-97), Hospital Universitario de Fuenlabrada y Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (2005-2006).

El **Hospital Universitario de la Princesa**, dispone de 500 camas y da cobertura a un área de Salud de 450.000 habitantes. Es un Hospital terciario con docencia pre y postgraduado, y formado por Servicios Médicos, Quirúrgicos, y Unidades de Transplante de Médula ósea, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Diálisis, Unidad de Reanimación, Hospitales de Día de Onco-Hematología, de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Medicina Ambulatoria

(UMA), y Unidad de Cirugía Ambulatoria. No existen los servicios de Pediatría ni de Obstetricia-Ginecología.

Durante los períodos, 1 de enero de 1985 al 31 de diciembre de 1986, y del 16 de mayo de 1996 al 14 de mayo de 1997 se siguieron de forma prospectiva a todos los pacientes que presentaron hemocultivo clínicamente positivo, descartándose los contaminantes tras la valoración del paciente, siguiendo la evolución de los pacientes hasta la curación del episodio o fallecimiento. Para tal proceso, y de acuerdo con el servicio de microbiología, diariamente se valoraron a todos los pacientes que durante los períodos de estudio presentaron hemocultivos positivos, y se siguieron a los mismos hasta su curación o muerte. Durante dicho proceso se recogieron las variables que se definen posteriormente.

Una vez realizada la tinción de gram de los hemocultivos se aplicó un protocolo de recogida de datos y seguimiento de los pacientes. Los criterios de extracción de hemocultivos han sido los estimados por cada uno de los médicos responsables de los pacientes.

Todos los casos fueron discutidos por el grupo de trabajo (10 médicos). Los datos se recogen en el mismo protocolo en ambos períodos de estudio para su posterior introducción y procesamiento con el paquete estadístico SPSS-PC-V6.04.

Desde el punto de vista microbiológico, en cada uno de los hemocultivos positivos se recogieron el número de frascos en los que se produjo crecimiento de microorganismo, así como especificando si el crecimiento se produjo en medio de cultivo para aerobios, y/o en anaerobios.

El **Hospital Universitario de Fuenlabrada** es un Hospital de 350 camas. Hospital médico y quirúrgico con los servicios de Cirugía general, Urología, Traumatología, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos, Hemato-Oncología, Medicina

Interna, Digestivo y Cardiología. La indicación de la extracción de los hemocultivos dependía del facultativo responsable del paciente. La sistemática habitual de extracción de hemocultivos consiste en la extracción de 2 parejas de hemocultivos con un frasco para aerobios y uno para anaerobios por extracción, realizando 2 extracciones simultáneas en sitios de venopunción diferentes. El volumen total de sangre extraído oscila entre 20 y 30 ml de sangre por paciente repartida entre los 4 frascos de hemocultivos. Esta recomendación en cuanto al volumen de extracción se lleva a cabo en todo el Centro donde se ha realizado el estudio. Se consideró el mismo episodio de bacteriemia si se producía una nueva extracción con crecimiento del mismo microorganismo en los 7 días siguientes a la primera extracción. Los hemocultivos fueron analizados por un equipo de 6 médicos quienes recogían el aviso dado por microbiología y analizaban el hemocultivo con la historia del paciente clasificándolo finalmente como hemocultivo verdadero o como contaminante.

El **Hospital Universitario Fundación de Alcorcón** es un Hospital de 450 camas formado por Servicios Médicos, Quirúrgicos, y Unidades de Transplante de Médula ósea, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Diálisis, Unidad de Reanimación, Hospitales de Día de Onco-Hematología, de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA), Unidad de Cirugía Ambulatoria, Pediatría y Obstetricia-Ginecología. Se han seguido los mismos criterios de extracción de hemocultivos, diagnóstico y procesamiento que en el Hospital Universitario de Fuenlabrada. Los hemocultivos fueron analizados por dos médicos siguiendo los criterios anteriormente mencionados.

1.1.2.- MICROBIOLOGÍA:

1.1.2.1.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 1985-1986

La técnica de realización de hemocultivos se dividió en fase de extracción y procesamiento. La extracción se realizó por los Ayudantes Técnicos Sanitarios (ATS), de cada servicio cuando los pacientes tenían fiebre o presentaban escalofríos, tiritona o algún otro síntoma sospechoso de sepsis. Previa esterilización con alcohol yodado se practicó venopunción directa con la extracción de 10 ml de sangre cada 20 minutos y en lugares diferentes, oscilando entre 1 y 3 extracciones dependiendo de las condiciones del paciente. En algunos pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia de inducción y en los transplantados de médula ósea, la extracción se realizó a través de catéteres tunelizados. Para su procesamiento, cada muestra se introdujo en dos frascos (pareja de hemocultivos) conteniendo 100 ml de infusión cerebro-corazón (BHI), con 10% de CO₂ y vacío parcial para cultivo de aerobios y 100 ml de medio Schaelder pre-reducido y suplementado con atmósfera anaerobia y vacío parcial para aislamiento de anaerobios. El caldo BHI fue ventilado y ambos frascos se incubaron a 37°C después de su extracción.

Durante las primeras 12 a 24 horas se realizó tinción con naranja de acridina a partir del frasco aerobio^{39, 40, 41}. Los frascos negativos fueron incubados a 37°C durante 10 días y revisados diariamente para detectar signos macroscópicos de crecimiento. Si eran negativos a los 10 días se realizó pase ciego a agar chocolate.

Los hemocultivos positivos por la tinción de naranja de acridina o por presentar signos de crecimiento, se procesaron con una tinción de gram y subcultivo en agar sangre (incubado a 37°C durante 18-48 horas en atmósfera con 10% de CO₂) y medio de Wilkins-Chalgren (incubado a 37°C durante 48 horas en atmósfera anaerobia), así como la determinación de

la sensibilidad por técnicas de difusión a partir del caldo del hemocultivo. En los casos en los que clínicamente existía sospecha de brucelosis o funguemia, los frascos fueron incubados durante 30 días y cada 7 se realizó un subcultivo ciego en agar chocolate. Los microorganismos crecidos se identificaron mediante las técnicas habituales ⁴².

1.1.2.2.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 1996-1997

La técnica de realización de los hemocultivos fué similar a la fase previa. Sin embargo en el procesamiento, cada muestra de 10 ml de sangre se dividió en dos de 5 ml introduciéndose en dos frascos de 50 ml ,uno para aerobios y otro para anaerobios. Se utilizó el sistema automatizado BACTEC NR 730 y se valoró como positivo en la lectura automática el valor de 35 (punto de corte). Los sistemas NR-730 (no radiométricos), detectan el CO₂ por espectrometría de infrarrojos. Utilizan un agitador para los frascos aerobios en las primeras 24-48 h. Se recomiendan dos lecturas diarias los primeros 3 días y una lectura diaria hasta que se cumplan 5-7 días.

Posteriormente a los frascos positivos se les realizó tinción de Gram siendo el procesamiento posterior similar al descrito en el período anterior.

1.1.2.3.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO AÑO 2001

Durante este período el sistema de hemocultivos empleado fué el BACTEC 9240. Las recomendaciones del fabricante son las de introducir de 8 a 10 ml por frasco de hemocultivos, aunque la técnica habitual realizada en el hospital es la de introducir 5 ml por frasco. La técnica de realización y procesamiento de los hemocultivos fué similar a la fase previa, con la única diferencia del cambio del sistema automatizado BACTEC, que en este

período fué el BACTEC 9240 (Becton and Dickinson, USA). El BACTEC-9240 (Becton Dickinson) es un sistema totalmente automático, no invasor, de agitación continua, que se compone de un incubador, un detector y un ordenador. El CO₂ 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 sensor. Los fotosensores miden el nivel de fluorescencia, que se corresponde con la cantidad de CO₂ producida por el microorganismo. Esta medida es interpretada por el sistema de acuerdo con unos parámetros programados. Este sistema realiza una lectura de todos los frascos cada 10 minutos y mediante un sistema luminoso de alarma indica los frascos positivos detectados en cada lectura.

El proceso seguido es el siguiente: Cuando se produce aviso de crecimiento de algún microorganismo en los medios automatizados BACTEC, se procede a realizar incubación y gram de la muestra del frasco en el que se ha producido dicho aviso, apuntando así en un cuaderno de recogida de datos, todos los crecimientos, y en qué frascos con medio de cultivo se ha producido dicho crecimiento. Posteriormente ya filiado el género y especie del microorganismo se procedió a anotar en que medio o medios (frasco de aerobios y/o anaerobios) se produjo dicho crecimiento, así como la fecha del mismo.

1.1.2.4.- MICROBIOLOGÍA PERIODO DE ESTUDIO 2005-2006

Durante este período en el Hospital Universitario de Fuenlabrada el sistema de hemocultivos empleado fué el BACT-Alert. Por paciente se realizaban la extracción de 2 parejas de frascos de hemocultivos (4 frascos, 2 para aerobios y 2 para anaerobios), con un

volumen recomendado total de sangre extraída de 20-40 ml . En el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón el sistema de hemocultivos empleado fué el BACT-Alert.

En relación a los medios de cultivo durante los períodos de estudio, mencionar que existen diversos trabajos que muestran una rentabilidad similar de los medios de cultivo en anaerobiosis del BACTEC 730 y BACT-Alert⁴³, así como entre el BACTEC 9240 y el sistema BACT-Alert con congruencias en el crecimiento de microorganismos de más del 95% ^{34, 44}, aunque los tiempos de crecimiento eran más rápidos con el BACTEC 9240 (tiempos que se igualaban a partir del tercer día).

1.1.3.- DEFINICIONES

A).-EPISODIO DE BACTERIEMIA-FUNGUEMIA (BF) VERDADERA Y CONTAMINACIÓN:

Se consideró un hemocultivo verdadero positivo (bacteriemia) cuando se aisló, en al menos un frasco de hemocultivos, alguno de los siguientes microorganismos: cocos grampositivos (diferentes de *Staphylococcus* coagulasa-negativo y *Micrococcus sp*), cocos gram negativos (*Neisseria meningitidis* fundamentalmente), bacilos gramnegativos u hongos. También se consideró positivo cuando en las dos parejas de hemocultivos se aisló *Staphylococcus* coagulasa-negativo en al menos un frasco de cada pareja pertenecientes a la misma especie, y el paciente presentaba clínica compatible con bacteriemia. El hemocultivo se consideró contaminante cuando se aisló, en un solo frasco, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, *Bacillus sp*, *Propionibacterium sp*, *Micrococcus sp* o *Corynebacterium sp* sin clínica sugestiva. En el caso de que el aislamiento, en un solo frasco, de *Staphylococcus* coagulasa-negativo se asociara con catéter intravascular colonizado (> 15 unidades formadoras de colonias) por el mismo microorganismo, se consideró el hemocultivo como positivo si su médico inició tratamiento a raíz de dicho resultado.

Se consideró el mismo episodio de bacteriemia verdadera cuando se aislaron los mismos microorganismos durante los primeros 7 días. Ocasionalmente, períodos más largos fueron considerados si la situación clínica así lo indicaba (como pudiera ser por ejemplo el caso de las endocarditis).

B).-EDAD: Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos: Edad entre 15-40 años, 40 a 60 años y mayores de 60 años. Esta distribución se debe al hecho de que en el Hospital Universitario de La Princesa (hospital en el que se realizó el modelo predictivo), no se atienden a pacientes pediátricos.

C).-ADQUISICION: Durante los períodos 1985-86 y 1996-97 se consideró BF intrahospitalaria cuando la bacteriemia se desarrolló al menos tras 48 horas de ingreso hospitalario. El resto de las bacteriemias se clasificaron como extrahospitalarias. La clasificación actual de las bacteriemias por lugar de adquisición (comunitarias, nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios), se aplicó a las bacteriemias diagnosticadas durante el período 2005-06.

D).-SERVICIO: De acuerdo con las características del hospital se agruparon en 4 apartados:

1) Servicios Médicos (Aparato Digestivo, Neumología, Neurología, Cardiología, Medicina Interna, Reumatología, Nefrología y Diálisis, Oncología, Dermatología y Enfermedades Infecciosas); 2) Servicios Quirúrgicos (Cirugía General y Digestivo, Cirugía de Tórax, Urología, Traumatología, Otorrinolaringología, Cirugía Cardiovascular y Neurocirugía); 3) Hematología incluido trasplante de médula ósea y 4) Unidad Cuidados Intensivos (UCI). Para la realización del modelo predictivo se incluyó a la Unidad de Hematología en el grupo de los Servicios médicos.

E).-ENFERMEDAD DE BASE: La enfermedad de base se consideró de manera individual siguiendo a Weinstein et al ^{45,46}.

Se consideraron: enfermedades hematológicas diagnosticadas por biopsia de médula ósea o ganglionar; tumores sólidos confirmados por biopsia o por evidencia clínica; cirrosis hepática confirmada por datos clínicos y/o anatómo-patológicos; diabetes mellitus establecida previamente o hiperglucemia por encima de 250 mgr % ; insuficiencia renal considerada si los valores de creatinina sobrepasaron los 2 mgr % . Infección VIH con linfocitos CD4 < 500.

F).-FACTORES PREDISPONENTES: Se incluyen en este apartado el tratamiento previo con antibióticos a dosis terapéuticas durante los 7 días previos (incluidos los utilizados como profilaxis en pacientes neutropénicos), el uso de citostáticos (incluidos inmunosupresores como Ciclosporina A e Inmunoglobulina antitimocítica), radioterapia, y el uso de esteroides a dosis iguales o superiores a 20 mgr/día de prednisona o sus equivalentes durante los 7 días previos. Se consideró neutropenia, cuando la cifra de neutrófilos estaba por debajo de 1000/mm³.

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

H).-FOCO DE ORIGEN: La determinación del foco de origen se basó en hallazgos clínicos y/o microbiológicos. Cuando no se encontró ninguna localización o si los datos fueron confusos se determinó como origen desconocido. El resto de localizaciones fueron origen intravascular (catéteres intravenosos y endocarditis), abdominal, aparato respiratorio, vía biliar, tracto nefrourológico, sistema nervioso central, osteoarticular, piel y heridas quirúrgicas. Para la realización del modelo clínico predictivo se agruparon en un mismo apartado los focos abdominales e infección de piel y herida quirúrgica, dada la dificultad existente en ocasiones de distinguir infección de herida quirúrgica de infección intraabdominal.

D).-DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO: Se consideró hipotensión o shock cuando la cifra de tensión sistólica estaba por debajo de 90 mmHg en pacientes normotensos o una caída superior a 70 mmHg en la tensión sistólica en pacientes hipertensos. Trombocitopenia se definió si la cifra de plaquetas fue inferior a 100.000/mm³. Coagulación intravascular diseminada (CID) se estableció por datos clínicos y/o de laboratorio (disminución del tiempo de protrombina, aumento de tiempo de cefalina y trombopenia) no explicable por otros procesos.

J).-TRATAMIENTO: Se define como tratamiento empírico al realizado después de la extracción de los hemocultivos y hasta la llegada del antibiograma.

1) No valorable: Cuando el paciente estaba sometido a tratamiento antibiótico previo por otro proceso infeccioso o la muerte se produjo antes de poder instaurarse el tratamiento o no quedó recogido el dato.

2) Adecuado: episodios donde sólo el tratamiento quirúrgico o la retirada de catéteres, fueron suficiente sin tener que añadir antibióticos; utilización de al menos un antibiótico (posteriormente sensible "in vitro") a dosis y ruta de administración adecuadas y tiempo mínimo de 5 días.

3) Tratamiento inadecuado incluyó la no utilización de antibióticos siendo necesaria por la gravedad del proceso, la utilización de antibióticos frente a los cuales el microorganismo presentaba resistencia, dosis insuficientes, duración menor de 5 días y no realización de tratamiento quirúrgico cuando este estaba indicado.

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

1.1.4.- MÉTODO ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un estudio de incidencia de bacteriemia por anaerobios en los tres períodos (1985-86; 1996-97; 2005-06), calculándolo con el número de bacteriemias por anaerobios por mil ingresos hospitalarios.

En segundo lugar se ha hecho un estudio descriptivo de todas las variables estudiadas en las bacteriemias por anaerobios en los tres períodos, analizando mediante estudio chi cuadrado o test exacto de Fisher la existencia de diferencias estadísticamente significativas. La finalidad de esta segunda parte ha sido establecer diferencias descriptivas en las características de las bacteriemias por anaerobios en dichos períodos.

En tercer lugar se analizaron los tratamientos antibióticos empíricos realizados tras las extracciones de hemocultivos, y previos al conocimiento del microorganismo, con intención de conocer si la identificación del microorganismo tras su crecimiento en medio de cultivo, supuso modificación en la decisión terapéutica previamente tomada. Se calcularon las proporciones de tratamientos empíricos adecuados e inadecuados, así como su relación con evolución a muerte, estudiando igualmente si la diferencia entre proporciones presentaba diferencia estadísticamente significativa, mediante el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. En todos los casos se consideró una p estadísticamente significativa si $p < 0,05$, aunque se mencionan las variables con $p < 0,10$.

En cuarto lugar se hizo un estudio descriptivo global de los períodos 1985-86 y 1996-97, de la incidencia acumulada de bacteriemia por anaerobios, y de bacteriemias por otros microorganismos. Se calcularon las frecuencias relativas de aparición de las distintas variables independientes en los dos grupos de estudio. La relación entre la presencia de bacteriemia por microorganismos anaerobios y las variables categóricas se evaluaron

mediante el test de Chi cuadrado con los adecuados grados de libertad, o test exacto de Fisher en función del número de casos de las tablas de contingencia. Las variables que en el análisis univariado se correlacionaron con presencia de bacteriemia por anaerobios o no con $p < 0,15$, entraron en el análisis de regresión logística por pasos, para identificar los factores predictores independientes de bacteriemia por anaerobios.

El resultado del análisis multivariado se utilizó para intentar crear un modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios. Cada coeficiente Beta calculado fue dividido por el menor de todos los valores Beta redondeándose al valor inmediatamente superior (por ejemplo, en un modelo con tres variables con coeficientes de 1,5, 1,7 y 2,2 las primeras dos variables se les asignaría una puntuación de 2 y a la tercera una puntuación de 3). El índice de riesgo para un paciente individual se determinó asignando puntos para cada factor presente y sumando sus resultados. Con todas las puntuaciones se realizó una curva ROC, y se calcularon los valores de sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivos y negativos, para cada una de las puntuaciones. Además de calcular los valores predictivos positivos y negativos sobre bacteriemia diagnosticada, se calcularon sobre una estimación de bacteriemias sospechadas haciendo una aproximación con todos los hemocultivos extraídos en ambos períodos.

Todos los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS.

La comparación entre proporciones se realizó aplicando la macro para SPSS: Macro !CIP V2003.07.15 (c) A.Bonillo, JM.Domenech & R.Granero CONFIDENCE INTERVALS FOR PROPORTIONS.

Para la validación del modelo predictivo se han recogido todas las bacteriemias diagnosticadas en el Hospital Universitario de Fuenlabrada durante los años 2005 y 2006 a

excepción de las diagnosticadas en UCI. Debido a la baja prevalencia de bacteriemias por anaerobios, se han recogido todas las bacteriemias por anaerobios diagnosticadas durante los años 2005 y 2006 en el Hospital de Fuenlabrada y en el Hospital Fundación de Alcorcón. En todas las bacteriemias por anaerobios fueron analizadas las variables obtenidas del modelo predictivo: tensión arterial, manipulaciones vasculares, edad, y foco sospechado antes de la obtención de los resultados del hemocultivo, así como el foco definitivo origen de la bacteriemia. Estas variables fueron recogidas y valoradas por dos médicos del Hospital Fundación de Alcorcón que desconocían los resultados del modelo predictivo previamente realizado. Hubo 4 pacientes que no tenían recogida tensión arterial en el momento de la extracción del hemocultivo, y que por lo tanto fueron excluidos del modelo.

En las bacteriemias por aerobios se siguió el mismo procedimiento, pero estas fueron recogidas en el Hospital de Fuenlabrada. La existencia de informatización de la historia clínica y de enfermería permitió recoger la mayoría de los datos en prácticamente todos los pacientes.

1.2.-RESULTADOS:

1.2.A.-RESULTADOS OBJETIVO 1-A: Comparar la prevalencia de las bacteriemias por anaerobios en 20 años de evolución, comparando el período 1985-1986, con el período 1996-1997, y con el período 2005-2006, comparando además las siguientes características: mortalidad, foco de origen, adquisición y microorganismos. Se realiza además un análisis de la influencia del tratamiento antibiótico empírico y del tratamiento quirúrgico en la evolución de las bacteriemias por anaerobios a curación o muerte en los tres períodos.

1.2.A.1.- PERÍODO 1985-86 (Tabla 1).

La incidencia global de bacteriemias por 1.000 ingresos fue de 23,58 en 1985-86 (2 años). Se obtuvieron un total 11.958 tandas de hemocultivos, de los que fueron positivos 1.333 (11,1%), y verdaderos positivos 512 (38,4 %). De éstos, 22 (4,2 %) fueron bacteriemias por anaerobios (incidencia por 1000 ingresos de 0.51), incluídas las bacteriemias polimicrobianas en la que al menos uno de los microorganismos fue anaerobio (8). El 36,3 % de las bacteriemias por anaerobios, fueron polimicrobianas.

La adquisición fue extrahospitalaria en 8 (36,36%) casos. En cuanto al origen ,12 casos (54,54%) fueron de origen biliar, hepatobiliar y abdominal, 5 (22,72%) de piel, partes blandas, y herida quirúrgica, y 3 (13,63%), de origen desconocido. Los microorganismos con crecimiento fueron: 8 (36,36%) bacteriemias polimicrobianas (**Tabla 2**); 13 (59,09%) *Bacteroides sp* ; 1 (4,54%) *Fusobacterium sp*.

Tabla 1: Análisis descriptivo de las bacteriemias por anaerobios en los tres períodos de estudio: Total de bacteriemias por microorganismos anaerobios estrictos 100.

	1985-1986	1996-1997	2005-2006
Bacteriemias/mil ingresos	0,51	0,68	1,4
Exitus	10 (45,4%)	9 (39,1%)	10 (17,8%)
Origen	1985-1986	1996-1997	2005-2006
Digestivo	12 (54,5%)	13 (56,5%)	37(66%)
Piel y partes blandas	5 (22,7%)	3 (13%)	8(14,3%)
Desconocido	3 (13,6%)	2 (8,7%)	4(7,1%)
Respiratorio	1 (4,6%)	3 (13%)	5(8,9%)
Urinario	0	1 (4,3%)	2(3,6%)
Vascular-endocarditis	1 (4,6%)	1 (4,3%)	0
Total	22 (100%)	23 (100%)	56 (100%)
Adquisición	1985-1986	1996-1997	2005-2006
Intrahospitalaria	14 (63,6%)	8 (34,7%)	14 (25%) incluye residencia
Extrahospitalaria	8 (36,4%)	15 (65,2%)	42 (75%)
Total	22 (100%)	23 (100%)	56 (100%)
Microorganismos	1985-1986	1996-1997	2005-2006
<i>Bacteroides spp</i>	19 (86,3%)	17 (73,9%)	38 (69,1%)
<i>Clostridium spp</i>	2 (9,1%)	3 (13%)	12 (21,8%)
<i>Fusobacterium spp</i>	1 (4,6%)	2 (8,7%)	1 (1,8%)
<i>Prevotella sp</i>		1(4,3%)	2 (3,6%)
<i>Peptoestreptococcus sp</i>			2 (3,6%)
Total	22 (100%)	23 (100%)	55 (100%)

1.2.A.2.-PERÍODO 1996-97 (Tabla 1).

La incidencia global de bacteriemias por 1000 ingresos fue de 28,44 en 1996-97 en un año. Se obtuvieron un total 4.958 tandas de hemocultivos, de los que fueron positivos 1.100 (22,1%), y verdaderos fueron 472 (42,9%). De éstos, 23 (4,87%) fueron bacteriemias por anaerobios, siendo la incidencia por 1.000 ingresos de 0,68, incluidas las bacteriemias polimicrobianas en las que al menos uno de los microorganismos fue anaerobio (6 casos, 26% de las bacteriemias por anaerobios polimicrobianas). La adquisición fue extrahospitalaria en 15 casos (65,2 %) . En cuanto al origen, 13 casos (56,5%) fueron de origen biliar, hepatobiliar y abdominal, 3 (13 %) de piel, partes blandas, y herida quirúrgica, y 2 (8,7%) de origen desconocido. En cuanto a los datos clínicos, sólo un caso presentó coagulación intravascular diseminada. En relación a los microorganismos, 6 (26%) bacteriemias polimicrobianas (**Tabla 2**) 4 (60,8 %) *Bacteroides sp* , 1 (4,3%) *Fusobacterium sp* y 2 (8,6%) *Clostridium sp*.

Tabla 2: Microorganismos de las bacteriemias polimicrobianas

	PERÍODO		Total
	1985-86	1996-97	
no polimicrobiana	14 31,1%	17 37,7%	31 68,8%
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1 2,2%		1 2,2%
<i>Escherichia coli</i> + <i>Clostridium spp</i>	1 2,2%	1 2,2%	2 4,4%
<i>Streptococcus microaerophilico</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	1 2,2%		1 2,2%
<i>Clostridium perfringens</i> + <i>Klebsiella oxitoca</i> + <i>Streptococcus faecalis</i>	1 2,2%		1 2,2%
<i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2 4,4%		2 4,4%
<i>Bacteroides frágilis</i> + <i>Escherichia coli</i>	2 4,4%		2 4,4%
<i>Streptococcus viridans</i> + <i>Prevotella sp</i>		1 2,2%	1 2,2%
<i>Streptococcus sp</i> + <i>Fusobacterium sp</i>		1 2,2%	1 2,2%
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>		1 2,2%	1 2,2%
<i>Streptococcus viridans</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>		1 2,2%	1 2,2%
<i>Staphylococcus sp coagulasa negativo</i> + <i>Bacteroides sp</i>		1 2,2%	1 2,2%
Total	22 48,8%	23 51,1%	45 100,0%

p =0.51

1986-87: De las 8 bacteriemias polimicrobianas 6 tenían *Bacteroides fragilis* y 2 *Clostridium sp*.

1996-97: De las 6 bacteriemias polimicrobianas 3 tenían *Bacteroides fragilis*.

1.2.A.3.- PERÍODO 2005-2006 (Tabla 1).

Durante los años 2005 y 2006 se han recogido 59 bacteriemias por anaerobios , de las que se excluyeron 4 para la validación del modelo clínico predictivo por no disponer de todos los datos clínicos para entrar en el modelo.

Los datos correspondientes a estas bacteriemias se recogieron en el Hospital Fundación Alcorcón por dos médicos pertenecientes a dicho Hospital. El número de pacientes ingresados en la Fundación Hospital de Alcorcón durante el año 2005 fueron de 19.016, y durante el año 2006 de 18.892, con lo que la prevalencia de bacteriemias por anaerobios en dicho hospital ha sido de 1,7 bacteriemias por anaerobios por mil ingresos durante el año 2005, y 1,1 bacteriemias por anaerobios por mil ingresos durante el año 2006. En relación al número de hemocultivos en la Fundación Hospital de Alcorcón durante el año 2005 fueron 21.967 y durante el año 2006 fueron 21.976. Así la prevalencia de bacteriemias por anaerobios por 1000 hemocultivos extraídos fueron de 1,5 por mil en el año 2005 y 1 por mil durante el año 2006.

El lugar de adquisición más frecuente de las bacteriemias por anaerobios es el extrahospitalario, como ocurrió en las bacteriemias diagnosticadas durante el año 1996-97, el 62,5% de las bacteriemias por anaerobios eran extrahospitalarias .

En el año 2005-2006, 42 bacteriemias por anaerobios (75%) fueron de adquisición extrahospitalaria, frente a 7 adquiridas en residencias, y otras 7 de adquisición intrahospitalario. El origen más frecuente sigue siendo el digestivo con 37 casos (66,1%), seguido de la piel y partes blandas.

Mortalidad del 17,8 % (10 pacientes), valores bastante más inferiores que en décadas anteriores (45,4% en el año 1985-86, y 39,1% en el año 1996-97). En 20 pacientes estaba

indicado tratamiento quirúrgico realizándose en 18 (90%). La mortalidad en este grupo fue del 10% (IC 95% 6,75% - 93,24%). Se mantienen *Bacteroides spp* y *Clostridium spp* como los microorganismos que más frecuentemente se diagnostican en las bacteriemias por anaerobios estrictos.

1.2.A.4.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO EN LOS TRES PERÍODOS (Tabla 3):

En los años 1985-86, de los 17 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico adecuado 11 curaron y 6 murieron. De los tratamientos antibióticos empíricos inadecuados uno curó (recibió tratamiento quirúrgico) y 2 murieron.

La diferencia absoluta entre las 2 proporciones (tratamiento antibiótico empírico adecuado e inadecuado) es del 30,6% Sig.:0,3; IC 95%: -0,26 a 0,89. OR=3,667; Sig: 0,32; IC 95% de OR: 0,27 a 49,28. Por tanto no significativa.

En los años 1996-97, de los 20 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico adecuado 12 se curaron y 8 murieron. De los tratamientos antibióticos empíricos inadecuados, los 2 pacientes se curaron.

Globalmente analizando ambos grupos, de los 37 pacientes con tratamientos antibióticos empíricos adecuados, 23 curaron, y 14 murieron. De los 5 pacientes que recibieron tratamientos antibióticos empíricos inadecuados, 3 curaron y 2 murieron.

Al analizar si hay diferencia significativa de mortalidad en función del tratamiento antibiótico empírico recibido (adecuado e inadecuado) obtenemos :

Proporciones: tto empírico adecuado= 37,8%; tto empírico inadecuado= 40%.

Diferencia absoluta entre las 2 proporciones:2,1% Sig:0,92. IC 95% -47% a 43%.

OR= 0,91 Sig.: 0,92. IC 95% de OR: 0,13 - 6,15. Por tanto no significativa.

En los años 2005-2006, con tratamiento antibiótico adecuado (81,4% de los casos) se produce un 20% de mortalidad, y con tratamiento antibiótico inadecuado un 25% de mortalidad (diferencia no significativa $p=0,75$) siendo la diferencia entre ambas proporciones del 5% IC 95%: -37,8% a 27,8%. En 16 pacientes el dato sobre tratamiento antibiótico empírico recibido no estaba recogido.

Al analizar si hay diferencias significativas en la mortalidad de ambos grupos (tratamiento antibiótico empírico recibido adecuado o inadecuado): Proporciones: tto empírico adecuado= 20% , tto empírico inadecuado= 25%.

Diferencia absoluta entre 2 proporciones: 5%. Sig: 0,75. IC 95%: -37,8% a 27,8%.

OR=0,75 Sig:0,75. IC 95% de OR: 0,12 a 4,54. Por tanto no significativa.

Estos resultados son similares a los descritos en los periodos 1985-86, y 96-97.

Analizando globalmente los tres periodos: De los 72 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado 51(70,8%) curaron y 21(29,2%) fallecieron. De los 13 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inadecuado 9(69,2%) curaron y 4(30,7%) fallecieron. La diferencia de proporciones entre los pacientes que curaron recibiendo tratamiento antibiótico empírico adecuado o inadecuado es: 1,6% IC 95%(-25%-28%), no siendo pues significativa.

Es decir, el tratamiento antibiótico empírico recibido no parece influir en la mortalidad de las bacteriemias por anaerobios.

Tabla 3: Tratamiento antibiótico empírico y relación con la evolución a curación

en muerte en 1985-86, 1996-97 y 2005-2006.

Periodo	Tratamiento	Curación	Muerte	Total	P
	Adecuado	11(55%)	6(30%)	17(85%)	0,3
1985-1986	Inadecuado	1(5%)	2(10%)	3(15%)	
	Total	12(60%)	8(40%)	20(100%)	
					2%(-47% a 43%)
	Adecuado	12(54,6%)	8(36,4%)	20 (91%)	0,75
1996-1997	Inadecuado	2 (9%)	0(0%)	2(9%)	
	Total	14(63,6%)	8(36,4%)	22(100%)	
	Adecuado	28(65,1%)	7(16,3%)	35(81,4%)	0,92
2005-2006	Inadecuado	6(14%)	2(4,6%)	8(18,6%)	
	Total	34(79,1%)	9(20,9%)	43(100%)	
					5%(-27% a 37%)
	Adecuado	51(60%)	21(24,7%)	72(84,7%)	0,9
Global los 3 períodos	Inadecuado	9(10,6%)	4(4,7%)	13(15,3%)	
	Total	60(70,6%)	25(29,4%)	85(100%)	
					1%(-25% a 28%)

1.2.A.5.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECIBIDO EN LOS TRES

PERÍODOS:

En los años 1985-86 y 1996-97 al analizar el efecto del tratamiento quirúrgico sobre la mortalidad obtenemos los siguientes resultados (**Tabla 4**). De los 30 casos en los que se recogió el dato, se consideró indicado el tratamiento quirúrgico en 22 casos, de los cuales se realizó en 18 casos curando en 13 casos y falleciendo 5, y no se realizó en 4 de ellos, curando uno y falleciendo los otros tres; con una **p de 0,079**. Diferencia de proporciones del **47% IC95%(0,01% a 94%)** rayando la significación estadística, probablemente no conseguida dado el bajo número de casos.

Tabla 4:

EVOLUCIÓN de las bacteriemias por anaerobios en función del tratamiento quirúrgico realizado 1985-86 y 1996-97

		EVOLUCIÓN		Total
		Curación	Muerte	
Tto quirúrgico	ADECUADO	13 72,2%	5 27,8%	18 100,0%
	INADECUADO (indicado no realizado)	1 25,0%	3 75,0%	4 100,0%
	NO INDICADO	7 87,5%	1 12,5%	8 100,0%
		21 70,0%	9 30,0%	30 100,0%

En los años 2005-2006 se analizó el efecto del tratamiento quirúrgico sobre la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por anaerobios (**Tabla 5**). En los 4 pacientes que estaba indicado el tratamiento quirúrgico, pero no se realizó, fallecieron el 50% . En el grupo en el que estaba indicado el tratamiento quirúrgico y este se realizó fallecieron el 10%. La

diferencia no fué significativa entre ambos grupos debido probablemente al bajo número de casos: Diferencia entre ambas proporciones: **40% IC 95% -10%-90%. Sig>0,1.**

Tabla 5:

EVOLUCIÓN de las bacteriemias por anaerobios en función del tratamiento quirúrgico realizado 2005-2006

		EVOLUCIÓN		Total
		Curación	Muerte	
Tto quirúrgico	ADECUADO	18 90%	2 10%	20 100,0%
	INADECUADO (indicado no realizado)	2 50%	2 50,0%	4 100,0%
	NO INDICADO	24 80%	6 20%	30 100,0%
Total		44 81,5%	10 18,5%	54 100,0%

Analizando globalmente todos los tratamientos quirúrgicos realizados en los tres períodos, observamos que de los 46 pacientes en los que estaba indicado el tratamiento quirúrgico, éste se realizó en 38, curando 31 (81.5%) de ellos. En los que estaba indicado pero no se realizó , 8 pacientes, sólo curaron 3 (37.5%) pacientes. **La diferencia absoluta entre ambas proporciones es del 44,5% con una significación estadística de 0,009, IC 95% (8% - 79,8%).**

1.2.B.-RESULTADOS OBJETIVOS 1-B:

Determinación de los factores clínicos predictivos de las bacteriemias por anaerobios y creación de un modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios a partir de las bacteriemias diagnosticadas durante los años 1985-1986 y 1996-1997 y validándolo con bacteriemias diagnosticadas durante los años 2005-2006.

1.2.B.1.-FACTORES CLÍNICOS PREDICTIVOS Y CREACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIA POR ANAEROBIOS :

Durante el período 1985-86 y 1996-97 se recogieron un total de 984 bacteriemias significativas de las que 45 fueron por microorganismos anaerobios.

Período 1985-86 (Tabla 6): Se obtuvieron un total 11.958 tandas de hemocultivos, de los que fueron positivos 1.333 (11,1%), y verdaderos positivos 512 (38,4 %). De éstos, 22 (4,2 %) fueron bacteriemias por anaerobios. 10 (45%) fueron sexo masculino y el resto femenino. 14 pacientes fueron mayores de 60 años (63,6%), y 6 entre 40 y 60 años (27,27%). Los servicios hospitalarios en los que se diagnosticaron las bacteriemias por anaerobios fueron: médico 15 (68,68%), quirúrgico 3 (13,63%), UCI 3 (13,63%), y hematología 1 (4,5%). La adquisición fue extrahospitalaria en 8 (36,36%) casos. Entre los factores predisponentes destacan, la cirugía previa 3 (13,63%), tratamiento esteroideo 1 (4,5%), tratamiento con otros inmunosupresores, 1 caso (4,5%), antibioterapia previa en 7 casos (31,82%). En cuanto a las manipulaciones, 6 (27,27%) recibieron manipulación genitourinaria; 1 (4,5%) manipulación respiratoria; y 5 (22,72%), manipulaciones vasculares. En cuanto al origen (ya mencionado en el apartado anterior): 12 (54,54%) fueron de origen biliar, hepatobiliar y abdominal, 5 (22,72%) de piel, partes blandas, y

herida quirúrgica, y 3 (13,63%), de origen desconocido. En cuanto a los datos clínicos, sólo un caso presentó coagulación intravascular diseminada.

Período 1996-97 (Tabla 6): Se obtuvieron un total 4958 tandas de hemocultivos, de los que fueron positivos 1100 (22,1%), y verdaderos fueron 472 (42,9%). De éstos, 23 (4,8%) fueron bacteriemias por anaerobios, 13 (56,5%) fueron hombres y el resto mujeres, 17 pacientes fueron mayores de 60 años (73,9 %). Los servicios hospitalarios en los que se diagnosticaron las bacteriemias por anaerobios fueron: médico 12 (52,1 %), quirúrgico 9 (39,1 %), UCI 2 (8,6 %). La adquisición fue extrahospitalaria en 15 (65,2 %) casos. Entre los factores predisponentes destacan, la cirugía previa 3 (13 %), tratamiento esteroideo 1 caso (4,3 %), tratamiento con otros inmunosupresores, 1 caso (4,3 %), antibioterapia previa en 5 casos (21,7 %). En cuanto a las manipulaciones 1 caso (4,3 %) recibió manipulación genitourinaria. En cuanto al origen: 13 casos (56,5%) fueron de origen biliar, hepatobiliar y abdominal; 3 (13 %) de piel, partes blandas, y herida quirúrgica, y 2 (8,7%), de origen desconocido. En referencia a los datos clínicos, sólo un caso presentó coagulación intravascular diseminada. **Las variables con diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,10$ entre los períodos 1985-86 y 1996-97** fueron: adquisición más frecuente intrahospitalaria ($p = 0,05$); manipulaciones genitourinarias ($p = 0,03$); manipulaciones vasculares ($p = 0,02$) y la presencia de hipotensión ($p = 0,04$) que fueron más frecuentes durante el primer período que durante el segundo. Sin embargo, al analizar la evolución a curación o muerte durante el primer período y durante el segundo, se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa aunque el porcentaje de curaciones fue mayor durante el segundo período que durante el primero.

Tabla 6: Análisis descriptivo periodos 1985-86 y 1996-97: bacteriemias por anaerobios.

Variable	1985-86 (n=22)	1996-97 (n=23)	p
Evolución a muerte	10(45,4%)	9(39,1%)	0,66
Edad (años)			0,48
<40	2 (9%)	3(13%)	
40-60	6(27,2%)	3(13%)	
>60	14(63,6%)	17(73,9%)	
Sexo			0,45
Masculino	10(45,4%)	13(56,5%)	
Femenino	12(54,6%)	10(43,5%)	
Servicio			0,21
Médico	15(68,2%)	12(52,1%)	
Quirúrgico	3(13,6%)	9(39,1%)	
UCI	3(13,6%)	2(8,6%)	
Hematología	1(4,6%)		
Adquisición			0,05
Extra	8(36,4%)	15(65,2%)	
Intra	14(63,6%)	8(34,7%)	
Enfermedad de base:			0,69
Ninguna	12(54,5%)	11(47,8%)	
Una o más	10(45,5%)	12(52,1%)	
Esteroides			1
no/	21(95,4%)	22(95,6%)	
si	1(4,6%)	1(4,3%)	
Antibióticos previos			0,61
no /	15(68,2%)	18(78,3%)	
sí	7(31,8%)	5(21,7%)	
Inmunosupresores.			1
no/	21(95,4%)	22(95,6%)	
si	1(4,6%)	1(4,3%)	
Neutropenia			1
no/	22(100%)	22(95,6%)	
si		1(4,3%)	
Manipulación respiratoria			1
no/	21(95,4%)	23(100%)	
si	1(4,6%)		
Manipulación genitourinaria			0,03
no/	16(72,7%)	22(95,6%)	
si	6(27,3%)	1(4,3%)	
Manipulación vascular			0,02
no/	17(77,3%)	23(100%)	
si	5(22,7%)		
Manipulación digestiva			1
no/	22(100%)	23(100%)	
si			
Cirugía previa			1
no/	19(86,4%)	20(86,9%)	
si	3(13,6%)	3(13%)	
Hipotensión			0,04
no/	12(54,5%)	19(83,3%)	
si	10(44,5%)	4(16,7%)	
Trombopenia			0,6
no/	20(90,9)	22(95,6%)	
si	2(9,1%)	1(4,3%)	
CID			1
no/	21(95,4%)	22(95,6%)	
si	1(4,6%)	1(4,4%)	
Tto empírico			0,45
adecuado	17(85%)	20(90,9%)	
inadecuado	3(15%)	2(9,1%)	
Tto específico			0,59
adecuado	18(90%)	22(95,6%)	
inadecuado	2(10%)	1(4,4%)	

Las variables que presentaron significación estadística para presentar una bacteriemia por microorganismos anaerobios frente a microorganismos aerobios ($p < 0,15$) en el modelo univariado (**Tabla 7**), fueron: evolución a muerte ($p = 0,001$), edad ($p = 0,007$), servicio ($p = 0,002$), tratamiento con esteroides ($p = 0,09$), tratamiento con otros inmunosupresores ($p = 0,004$), presencia de neutropenia ($p = 0,002$), ausencia de manipulación vascular previa ($p < 0,005$), la realización de cirugía previa ($p = 0,12$), origen de la bacteriemia ($p = 0,005$), y la presencia de hipotensión ($p = 0,048$).

Tras la introducción de las variables mencionadas anteriormente en el modelo de regresión logística (Tabla 8), las variables que presentaron significación clínica como predictivas de bacteriemia por anaerobios fueron: origen desconocido de la bacteriemia OR 3,46 (IC 1,13-10,54); origen abdominal, piel, partes blandas o herida quirúrgica OR 14,85 (IC 6,37-34,62); presencia de hipotensión OR 1,99 (IC 0,98-4,04); la ausencia de manipulaciones vasculares OR 2,62 (IC 1,04-6,60); y edad superior a 60 años OR 3,21 (IC 1,19-8,67).

Tabla 7: Comparación bacteriemias por anaerobios estrictos frente a resto de bacteriemias 1985/86-1997/97

Variable	Total anaerobios estrictos	Total resto de bacteriemias	P
Evolución a muerte	19(42,2%) (curación 26)	190 (20,5%) (curación 738)	0,001
Período 1985/86-1996/97	22(48,8%) 23(51,4%)	490(52,2%) 449(47,8%)	0,66
Edad (años)			0,007
<40	5(11,1%)	253(27,1%)	
40-60	9(20%)	253(27,1%)	
>60	31(68,9%)	428(45,8%)	
Sexo			0,28
Masculino	23(51,1%)	557(59,4%)	
Femenino	22(48,9%)	382(40,6%)	
Servicio			0,002
Médico	28(62,2%)	749(80%)	
Quirúrgico	12(26,6%)	102(10,8%)	
UCI	5(11,1%)	86(9,2%)	
Adquisición			0,95
Extra	23(51,1%)	475(50,8%)	
Intra	22(48,8%)	463(49,2%)	
Enfermedad de base:			0,65
Ninguna	23(51,1%)	392(41,8%)	
Una o más	22(48,8%)	546(58,2%)	
Esteroides			0,09
no/	43(95,6%)	816(86,8%)	
si	2(4,4%)	123(13,2%)	
Antibióticos previos			0,86
no/	33(73,3%)	665(70,9%)	
sí	12(26,6%)	274(29,1%)	
Inmunosupresores.			0,004
no/	43(95,6%)	742(79%)	
si	2(4,4%)	197(21%)	
Neutropenia			0,002
no/	44(97,8%)	765(81,4%)	
si	1(2,2%)	174(18,6%)	
Manipulación respiratoria			0,5
no/	44(97,8%)	884(94,2%)	
si	1(2,2%)	55(5,8%)	
Manipulación genitourinaria			0,9
no/	38(84,4%)	800(85,2%)	
si	7(15,6%)	139(14,8%)	
Manipulación vascular			<0,005
no/si	40(88,9%)	553(58,9%)	
	5(11,1%)	386(41,1%)	
Manipulación digestiva			0,58
no/si	45(100%)	917(97,6%)	
		22(2,3%)	
Cirugía previa			0,12
no/	39(86,7%)	875(93,2%)	
si	6(13,3%)	64(6,8%)	
Drogadicción			0,4
no/	45(100%)	905(96,4%)	
si		34(3,6%)	
Origen de la bacteriemia			<0,005
*abdominal	25(55,5%)	118(12,6%)	
*genitourinario	1(2,2%)	204(21,8%)	
*desconocido	5(11,1%)	156(16,7%)	
*piel, partes blandas y herida quirúrgica.	8(17,7%)	44(4,7%)	
* vasculares y endocarditis	2(4,4%)	271(29,3%)	
* respiratorio	4(8,8%)	116(12,4%)	
*ostearticular y SNC	0	24(2,6%)	

Variable	Total anaerobios estrictos	Total resto de bacteriemias	P
Hipotensión no/ si	31(68,8%) 14(31,1%)	768(81,8%) 171(18,2%)	0,048
Trombopenia no/ si	42(93,3%) 3(6,7%)	671(73,3%) 112(12,2%)	0,18
CID no/ si	42(95,5%) 2(4,5%)	793(93,7%) 53(6,2%)	0,7
Tto empírico adecuado inadecuado	37(88%) 5(12%)	729(80,1%) 181(19,9%)	0,84
Tto específico adecuado inadecuado	40(93%) 3(7%)	784(93,6%) 54(6,4%)	0,75

Para intentar establecer un modelo predictivo de bacteriemias por anaerobios se escogió como valor de referencia para la asignación de puntuaciones el correspondiente a la variable edad entre 40-60 años OR 1,60 (IC 0,51-5,04) B=0,4728; a la que se le asignó 1 punto (**Tabla 8**). Con este valor de referencia las variables significativas tras la realización de la regresión logística obtuvieron las siguientes puntuaciones: origen abdominal, piel, partes blandas o herida quirúrgica 6 puntos; origen desconocido de la bacteriemia 3 puntos; edad superior a 60 años 3 puntos ; presencia de hipotensión 2 puntos; y la ausencia de manipulaciones vasculares 2 puntos.

Con la suma de las puntuaciones en función de la presencia de estas variables en cada una de las bacteriemias se estableció una escala de puntuación de 0 a 13 puntos, en la que en el grupo con puntuación de 0 (ausencia de todas las variables predictivas de bacteriemia por anaerobios estrictos), estaba formado por 95 bacteriemias (10,2% del total), ninguna de ellas por microorganismos anaerobios estrictos; con la puntuación de 11 puntos o más se englobaban un total de 101 bacteriemias de las que 26 lo eran por microorganismos anaerobios estrictos (34,6%

de este grupo). Con una suma de 13 puntos, el 50% de las bacteriemias estaban causadas por microorganismos anaerobios estrictos.

Para una puntuación de más de 7 puntos el modelo tiene una sensibilidad del 77,8% con una especificidad del 78,3% con un VPP (valor predictivo positivo) del 14,7%, y un VPN (valor predictivo negativo) del 98,6%.

Tabla 8: Modelo multivariado. Factores predictivos de bacteriemia por anaerobios

Modelo final	B	OR	IC 95% INFERIOR	IC 95% SUPERIOR	Puntos
Origen desconocido	1,24	3,46	1,13	10,54	2,62 (3)
Origen abdominal,piel, partes blandas y herida Quirúrgica	2,69	14,85	6,37	34,62	5,7 (6)
Hipotensión	0,69	1,99	0,98	4,04	1,4 (2)
*Ausencia de manipulaciones vasculares	0,96	2,62	1,04	6,60	2 (2)
Edad superior a los 60 años	1,16	3,21	1,19	8,67	2,4 (3)
Edad entre 40-60 años	0,47	1,60	0,51	5,04	1 (1)

Valor de referencia para la puntuación B=0,4728: 1 punto.

* La ausencia de manipulación vascular tal cual ha sido definida, incluiría a aquellos pacientes en los que no se ha puesto vía o acceso vascular, y a aquellos en los que sí se ha puesto, pero ésta lleva en la misma localización más de 7 días.

1.2.B.1.1.- REALIZACIÓN DE CURVA ROC SOBRE BACTERIEMIA

DIAGNOSTICADA:

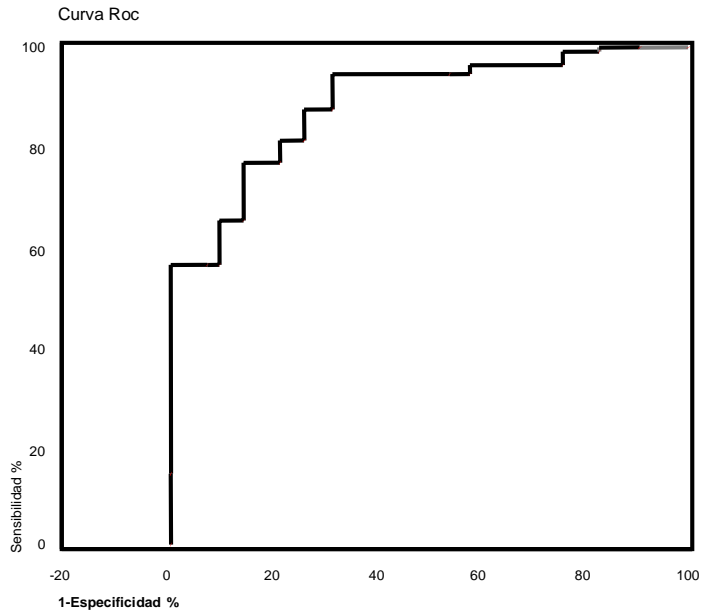
Área bajo la curva ROC =0,84 (EE=0,011). IC 95 % exacto: 0,82 a 0,86. VPP

(valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo) calculados para una prevalencia = 0,046 (4,6%).

Valores de la curva ROC sobre bacteriemia diagnosticada:

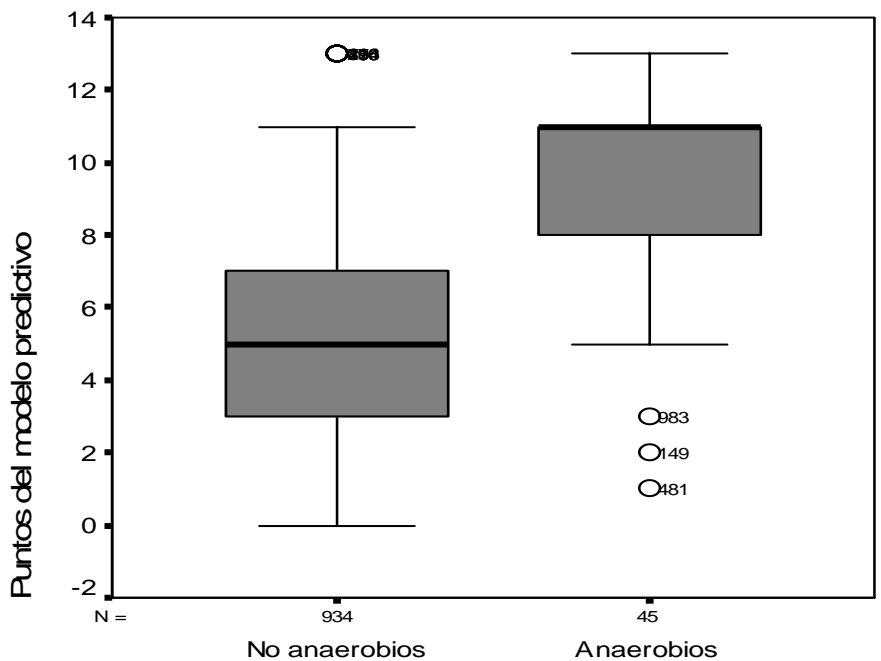
Pto. corte	SENS(%)	ESPEC(%)	VPP(%)	VPN(%)
> ,00	100,0	10,2	5,1	100,0
> 1,00	97,8	17,3	5,4	99,4
> 2,00	95,6	24,8	5,8	99,1
> 3,00	93,3	42,4	7,2	99,2
> 4,00	93,3	45,9	7,7	99,3
> 5,00	86,7	68,7	11,8	99,1
> 6,00	82,2	74,0	13,2	98,9
> 7,00	77,8	78,3	14,7	98,6
> 8,00	66,7	85,8	18,4	98,2
> 9,00	57,8	90,1	22,0	97,8
> 10,00	57,8	92,0	25,8	97,8
> 11,00	15,6	99,3	50,0	96,1
> 13,00	,0	100,0	,	95,4

Fig 1 : Modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios. Curva ROC.1985-86 y 1996-97



Área bajo la Curva ROC =0,84 (EE=0,011). IC 95% exacto: 0,82 a 0,86

Fig 2: Box-plot. Puntuación de las bacteriemias por anaerobios estrictos y resto de microorganismos. Modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios estrictos 1985-86 y 1996-97.



Anaerobios frente resto bacteriemias(incluye polimicrobianas)

1.2.B.1.2.- REALIZACIÓN DE CURVA ROC SOBRE BACTERIEMIA

SOSPECHADA:

Para realizar la Curva ROC sobre bacteriemia sospechada habría que modificar el valor de la prevalencia de bacteriemia por anaerobios , que habría que calcularlo sobre el número total de bacteriemias sospechadas, no sobre las bacteriemias diagnosticadas que es lo que se ha hecho en el apartado anterior, siendo una buena aproximación las tandas de hemocultivos totales extraídas, que fueron 11.958 en el año 1986-87, y 4.958 en el año 1996-97, lo que da una prevalencia aproximada de bacteriemia por anaerobios sobre bacteriemia sospechada de $46/16.916= 0,0027$ (0,27%), con la misma curva ROC y valores de sensibilidades y especificidades, pero modificándose los valores predictivos positivos y negativos.

Con estas premisas el área bajo la curva ROC =0,84 (EE=0,011).

IC 95% exacto: 0,82 a 0,86. VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo) calculados para una prevalencia =0,0027=0,27% (en otros estudios prevalencias del 0,1%¹⁶ , 0,14%³⁷ , 0,16%²⁷).

Con un punto de corte de más de 7 puntos el modelo tienen una sensibilidad del 76.1%, con una especificidad del 78.2%.

Valores de la curva ROC sobre bacteriemia sospechada:

	Pto. corte	SENS(%)	ESPEC(%)	VPP(%)	VPN(%)
>	0,00	100,0	10,2	0,3	100,0
>	1,00	97,8	17,4	0,3	100,0
>	2,00	95,7	24,9	0,3	100,0
>	3,00	93,5	42,4	0,4	100,0
>	4,00	93,5	46,0	0,5	100,0
>	5,00	87,0	68,8	0,7	99,9
>	6,00	80,4	74,0	0,8	99,9
>	7,00	76,1	78,2	0,9	99,9
>	8,00	65,2	85,7	1,2	99,9
>	9,00	56,5	90,1	1,5	99,9
>	10,00	56,5	92,0	1,9	99,9
>	11,00	15,2	99,2	5,2	99,8
>	13,00	,0	100,0	,	99,7

1.2.B.1.3.- ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS CON 0 PUNTOS EN EL MODELO PREDICTIVO, Y ESTRATIFICACIÓN POR LUGAR DE ADQUISICIÓN (EXTRAHOSPITALARIO-INTRAHOSPITALARIO, Y POR MICROORGANISMO) (Tabla 9):

Tabla 9: Análisis de las bacteriemias con valor cero en la curva ROC, en función del lugar de adquisición y del microorganismo

Count			Valor cero en curva ROC		Total
			suma de cero puntos del modelo predictivo	suma de algun punto del modelo predictivo	
adquisición	microorganismo				
Extrahospitalario	polimicrobiana		1	30	31
	<i>Klebsiella sp</i>		2	18	20
	<i>Staphylococcus cn</i>		6	28	34
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1	36	37
	<i>Candida spp</i>		1	2	3
	<i>Staphylococcus aureus</i>		1	55	56
	Total		12	*486	*498
Intrahospitalario	polimicrobiana		10	40	50
	<i>E.coli</i>		3	68	71
	<i>Klebsiella sp</i>		2	16	18
	<i>Enterobacter sp</i>		2	23	25
	<i>Staphylococcus cn</i>		51	88	139
	<i>Enterococcus sp</i>		1	13	14
	<i>Estreptococcus viridans</i>		1	9	10
	<i>Corynebacterium spp</i>		1		1
	<i>Candida spp</i>		3	15	18
	<i>Staphylococcus aureus</i>		6	39	45
	<i>Serratia spp</i>		1	12	13
	<i>Pseudomonas sp</i>		1	15	16
	<i>Nocardia sp</i>		1	1	2
	Total		83	*402	*485

***Se incluyen todas las bacteriemias con algún punto en el modelo predictivo.**

Aplicando la macro: Macro !CIP V2003.07.15⁴⁷.

La proporción de pacientes con bacteriemia de adquisición extrahospitalaria, y con cero puntos en el modelo predictivo es: 2,41% (IC 95% 1,2%-4,17%).

La proporción de pacientes con bacteriemia de adquisición intrahospitalaria y con cero puntos en el modelo predictivo es del 17,11% (IC 95% 13,86%-20,76%), siendo pues

significativa la diferencia en cuanto a la proporción de bacteriemias con cero puntos en el modelo predictivo, que son significativamente superiores en las bacteriemias de adquisición intrahospitalarias en relación a las extrahospitalarias.

1.2.B.2.-VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIAS POR ANAEROBIOS:

1.2.B.2.1.-RESULTADOS DESCRIPTIVOS GENERALES (bacteriemias extrahospitalarias, e intrahospitalarias diagnosticadas durante los años 2005-2006 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón).

Durante los años 2005 y 2006 se han recogido 59 bacteriemias por anaerobios. En el modelo predictivo pasaron a analizarse 55 bacteriemias por anaerobios. Los datos correspondientes a estas bacteriemias se recogieron en el Hospital Fundación Alcorcón por dos médicos, que desconocían el resultado del modelo predictivo previamente creado.

El número de pacientes ingresados en la Fundación Hospital de Alcorcón durante el año 2005 fueron de 19.016, y durante el año 2006 de 18.892, con lo que la prevalencia de bacteriemias por anaerobios en dicho hospital ha sido de $34/19.016=1,7$ bacteriemias por anaerobios por mil ingresos durante el año 2005, y $22/18.892=1,1$ bacteriemias por anaerobios por mil ingresos durante el año 2006.

En relación al número de hemocultivos en la Fundación Hospital de Alcorcón durante el año 2005 fueron 21.967 y durante el año 2006 fueron 21.976. Así la prevalencia de bacteriemias por anaerobios por 1000 hemocultivos extraídos fueron de 1,5 en el año 2005, y 1 por mil durante el año 2006.

Ninguna bacteriemia por anaerobios tenía 0 puntos en el modelo predictivo.

Además de las bacteriemias por anaerobios estrictos, se han recogido y analizado 265 bacteriemias por aerobios o aerobios anaerobios facultativos, diagnosticadas en el Hospital de Fuenlabrada durante los años 2005-2006. No se han incluido las bacteriemias diagnosticadas en UCI que se analizan de forma independiente (Objetivo 3, pg 120).

De forma global el microorganismo más frecuentemente diagnosticado en las bacteriemias fue *E.coli* con 119 casos (44,6%), seguido de *Staphylococcus coagulasa negativo* con 23 (8,6%) casos, y por el *Staphylococcus aureus* 20 casos (7,5%). Bacteriemias polimicrobianas 7 casos (2,6%). En cuanto al origen, el más frecuente fue el urinario con 114 casos (42,2%), seguido del digestivo con 46 casos (17,2%) y catéter con 34 (12,7%) .

En la siguiente figura se presentan los datos globales de los microorganismos clasificados por lugar de adquisición de la bacteriemia en el Hospital de Fuenlabrada años 2005-2006 (**Fig 3**).

1.2.B.2.1.1.- BACTERIEMIAS EXTRAHOSPITALARIAS 2005-2006 (aerobias o aerobias anaerobias facultativas):

194 bacteriemias son de adquisición extrahospitalaria. El origen más frecuente fué el urinario con el 50% de los casos seguido del origen digestivo con el 18%. El microorganismo más frecuentemente diagnosticado en las bacteriemias extrahospitalarias fue *E.coli* 111 casos (57,2%), seguido de *Staphylococcus aureus* 10 casos (5,2%) y de *Streptococcus pneumoniae* 11 casos (5,7%).

Fig 4: Origen de las bacteriemias extrahospitalarias diagnosticadas en el Hospital de Fuenlabrada durante los años 2005-2006 (no incluídos los diagnósticos en UCI).

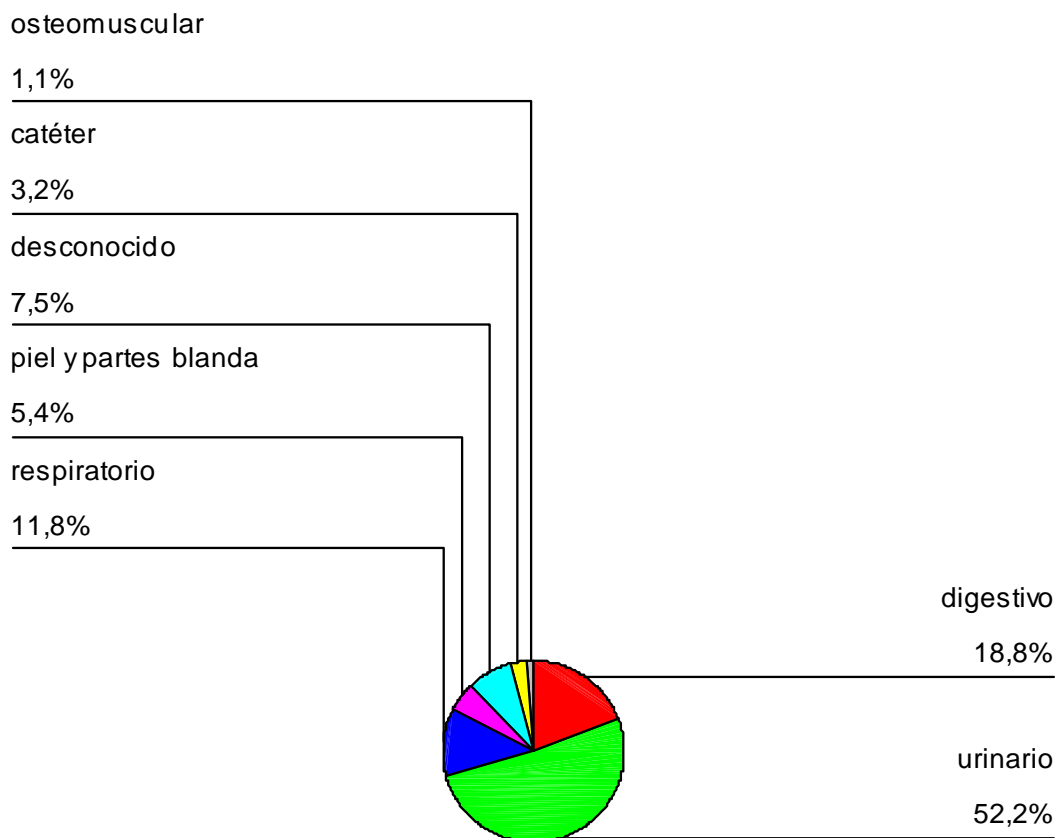
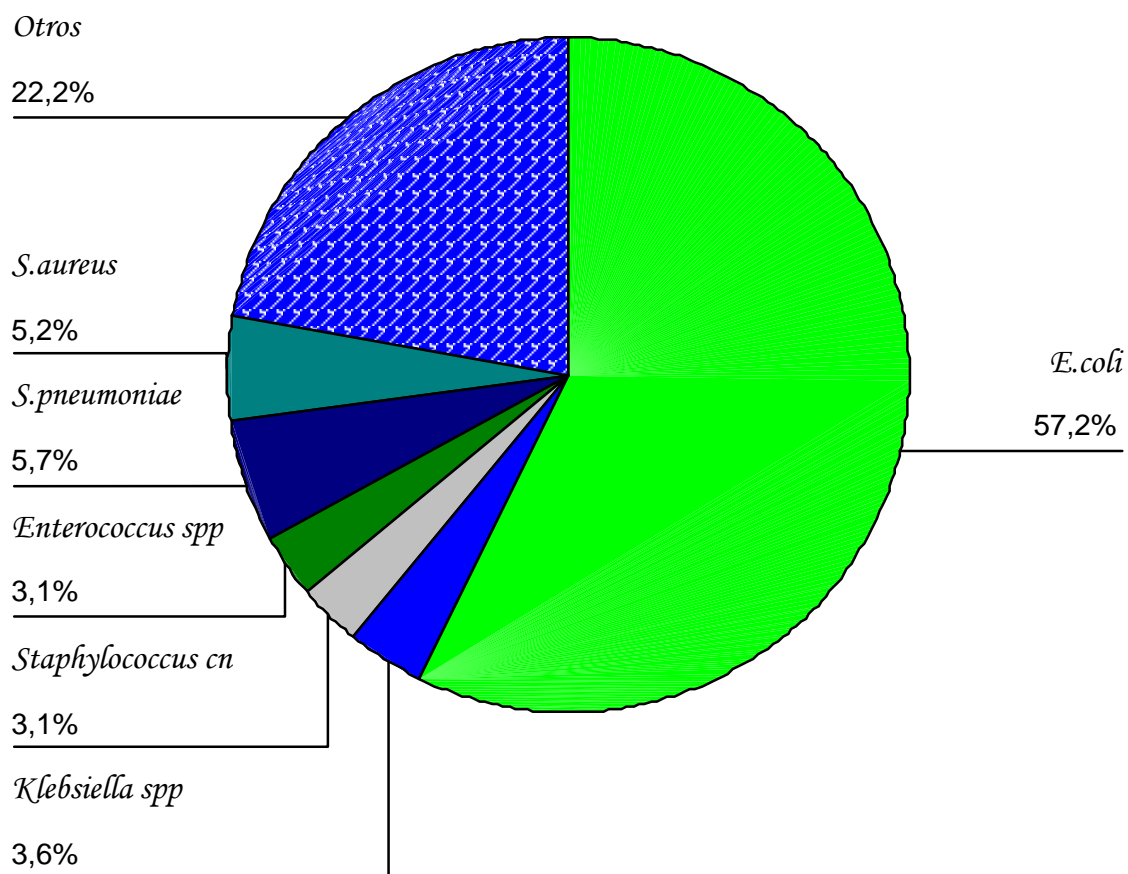


Fig 5: Microorganismos diagnosticados en las bacteriemias extrahospitalarias del Hospital de Fuenlabrada durante los años 2005-2006 .



1.2.B.2.1.2.-BACTERIEMIAS INTRAHOSPITALARIAS 2005-2006 (aerobias o aerobias anaerobias facultativas).

El origen más frecuente fue el catéter con 27 bacteriemias (39,1%) de los casos seguido del origen urinario con 16 casos (23,2%). El origen digestivo supuso el 15,9% con 11 casos, y el origen fue desconocido en 9 bacteriemias (13%). El microorganismo más frecuentemente diagnosticado en las bacteriemias intrahospitalarias fué *Staphylococcus coagulasa negativo* 16 casos (23,2%), seguido de *Klebsiella spp* 11 casos (15,9%) y *Staphylococcus aureus* 9 casos (13%).

Fig 6: Origen de las bacteriemias intrahospitalarias diagnosticadas en el Hospital de Fuenlabrada durante los años 2005-2006 (no incluidos los diagnósticos en UCI).

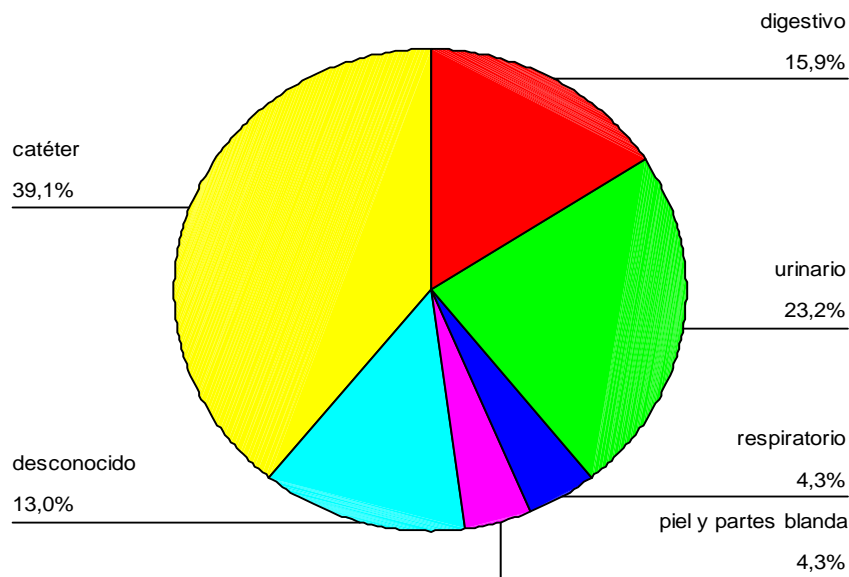
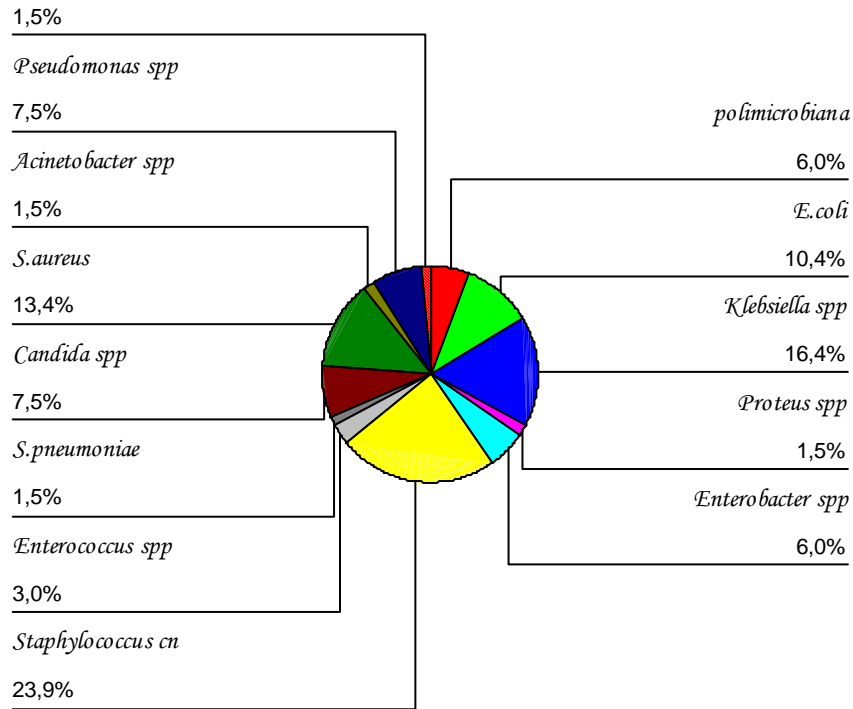
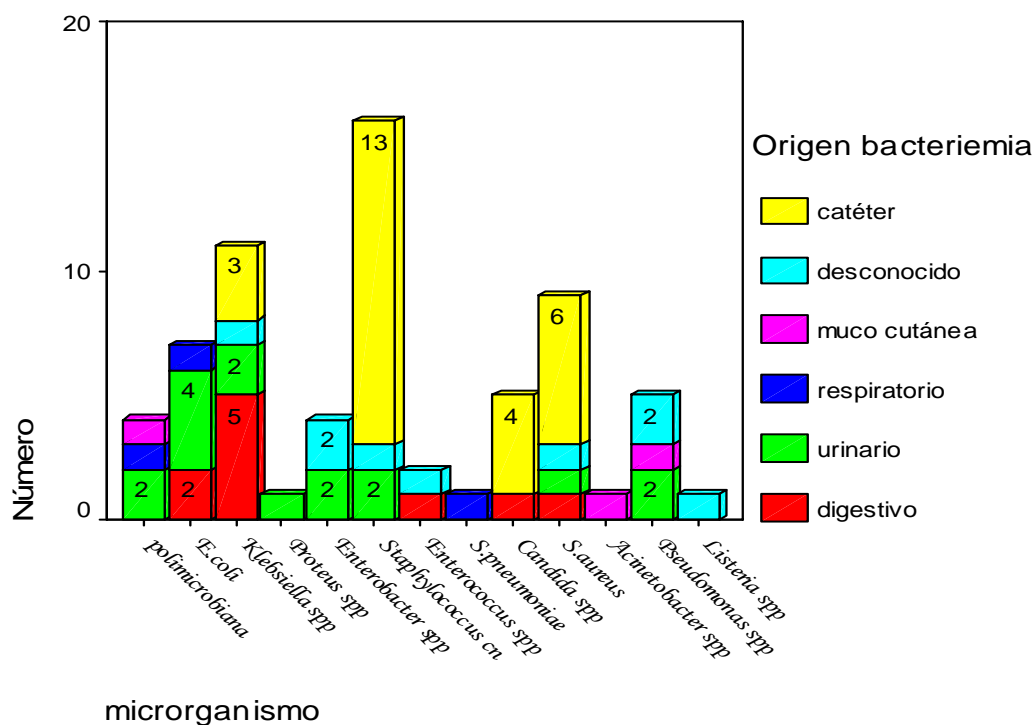


Fig 7: Microorganismos diagnosticados en las bacteriemias intrahospitalarias del Hospital de Fuenlabrada durante los años 2005-2006.



Al analizar los microorganismos por origen se observa que los microorganismos más frecuentemente causantes de bacteriemia de origen vascular fueron *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Candida spp*, y *Staphylococcus aureus*. Las de origen digestivo fueron las producidas por bacilos gram negativos (*E. coli* y *Klebsiella spp*).

Fig 8: Microorganismos diagnosticados en las bacteriemias intrahospitalarias del Hospital de Fuenlabrada años 2005-2006 clasificados por origen de la bacteriemia.



1.2.B.2.2.- VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO CON LOS FOCOS DE LAS BACTERIEMIAS SOSPECHADOS EN LOS AÑOS 2005-06 (en el momento de la extracción de los hemocultivos).

El modelo predictivo creado con las bacteriemias de los años 1985-86 y 1996-97 se ha aplicado a las bacteriemias diagnosticadas en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y Hospital Universitario Fundación de Alcorcón durante los años 2005-2006, en total 320 bacteriemias. El interés del modelo predictivo radica en su aplicación en el momento de sospecha clínica de bacteriemia, por lo que se ha analizado la congruencia entre los orígenes sospechados de bacteriemia en el

momento de la extracción de los hemocultivos, y los diagnósticos al alta del paciente. Igualmente se ha aplicado el modelo en dos formatos: **primero** en función de los diagnósticos de sospecha, y **segundo** en función de los diagnósticos finales de origen de la bacteriemia.

Tabla 10: Relación entre origen sospechado de las bacteriemias por anaerobios estrictos en el momento de extracción de los hemocultivos y el origen verdadero final.

Relación entre origen sospechado y final en las bacteriemias por anaerobios 2005-2006

			Origen de la bacteriemia en el dto final					Total
			digestivo	urinario	respiratorio	Piel y partes blandas	desconocido	
origen de la bacteriemia sospechado	digestivo	nº	31			1	3	35
		% origen sospechado	88,6%			2,9%	8,6%	100%
		% Origen en el dto final	83,8%			12,5%	75,0%	62,5%
	urinario	nº	1	1				2
		% origen sospechado	50,0%	50,0%				100%
		% Origen en el dto final	2,7%	50,0%				3,6%
	cutáneo	nº				5		5
		% origen sospechado				100,0%		100%
		% Origen en el dto final				62,5%		8,9%
	desconocido	nº	3	1		1	1	6
		% origen sospechado	50,0%	16,7%		16,7%	16,7%	100%
		% Origen en el dto final	8,1%	50,0%		12,5%	25,0%	10,7%
	respiratorio	nº	2		5			7
		% origen sospechado	28,6%		71,4%			100%
		% Origen en el dto final	5,4%		100,0%			12,5%
mucosa oral	nº				1		1	
	% origen sospechado				100,0%		100%	
	% Origen en el dto final				12,5%		1,8%	
Total	nº	37	2	5	8	4	56	
	% origen sospechado	66,1%	3,6%	8,9%	14,3%	7,1%	100%	
	% Origen en el dto final	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100%	

El porcentaje de congruencia entre el diagnóstico sospechado de origen de la bacteriemia por anaerobios y el diagnóstico verdadero es del 78,57% (44/56) , y del 79,15% (38/49) para los focos de origen incluidos en el modelo predictivo (digestivo, piel y partes blandas y desconocido).

La diferencia absoluta entre las proporciones de los diagnósticos de origen sospechado de la bacteriemia por anaerobios y el diagnóstico final es del:

21,42 % (IC 95% 10,6%-32,1%) Sig 0,0002.

Fragmentado por los orígenes que se incluyen en el modelo: digestivo 31/37 (83,8%) de congruencia, piel y partes blandas 6/8 (75%) de congruencia, y desconocido 1/4 (25%) de congruencia (**Tabla 10**).

El **porcentaje de congruencia entre el diagnóstico sospechado de origen de la bacteriemia por aerobios y aerobios anaerobios facultativos y el diagnóstico verdadero es del 79,77%** (213/267) con una diferencia del 20,2% (IC 95% 15,4% a 25%); Sig: <0,001, y del 87,9%(73/83) con una diferencia de 12% (IC 95% 5% a 19%); Sig: 0,001 para los focos de origen incluidos en el modelo predictivo (digestivo, piel y partes blandas y desconocido). Fragmentado por los orígenes que se incluyen en el modelo: digestivo 42/46 (91,3%) de congruencia, piel y partes blandas 11/14 (78,57%) de congruencia, y desconocido 20/23 (86,95%) de congruencia.

Al aplicar el modelo predictivo exclusivamente sobre las **bacteriemias por anaerobios estrictos**, se observa que el 80 % de las bacteriemias por anaerobios estrictos tienen más de 7 puntos en el modelo, y el 60,5% tienen 9 puntos o más.

Al aplicar el modelo predictivo exclusivamente sobre las **bacteriemias por aerobios y aerobios anaerobios facultativos**, se observa que el 31,3% de las bacteriemias por aerobios y aerobios –anaerobios facultativos tienen más de 7 puntos en el modelo, y sólo el 12 % tienen 9 puntos o más (**Tabla 11-12**).

Tabla 11: Puntuaciones en el modelo predictivo aplicado en bacterimias por anaerobios estrictos con origen sospechado año 2005-2006.

Puntos	Número	%	% acumulado
3	2	3,6	3,6
5	4	7,3	10,9
6	1	1,8	12,7
7	4	7,3	20
8	8	14,5	34,5
9	18	32,7	67,3
11	15	27,3	94,5
13	3	5,5	100
Total	55	100	

Tabla 12: Puntuaciones en el modelo predictivo aplicado a bacteriemias con crecimiento en aerobiosis con origen sospechado año 2005-2006.

Puntos	Número	%	% acumulado
0	3	1,1	1,1
1	6	2,3	3,4
2	23	8,7	12,1
3	42	15,8	27,9
4	2	0,8	28,7
5	74	27,9	56,6
6	10	3,8	60,4
7	22	8,3	68,7
8	29	10,9	79,6
9	22	8,3	87,9
10	4	1,5	89,4
11	25	9,4	98,9
12	1	0,4	99,2
13	2	0,8	100
Total	265	100	

La proporción de bacteriemias por **anaerobios** con más de 7 puntos es del 80% (IC95% 67%-89%). La proporción de bacteriemias por **aerobios y anaerobios facultativos** con más de 7 puntos es del 31% (IC95% 25%-37%). La diferencia entre las proporciones de bacteriemias por anaerobios estrictos con más de 7 puntos y las bacteriemias por aerobios anaerobios facultativos con más de 7 puntos tiene una significación Sig< 0,05.

Para tener una visualización gráfica de la aplicación del modelo sobre las bacteriemias por anaerobios, y en las bacteriemias por aerobios-anaerobios facultativos obsérvese el siguiente diagrama de cajas y curva ROC (realizado al aplicar el modelo sobre el foco de origen sospechado en el momento de la extracción de los hemocultivos) (**Figuras 9-10**).

Fig 9: Diagrama de cajas con las puntuaciones obtenidas en las bacteriemias por anaerobios estrictos frente a resto de bacteriemias al aplicar el modelo predictivo con foco de origen sospechado.

Puntos en la validación del modelo

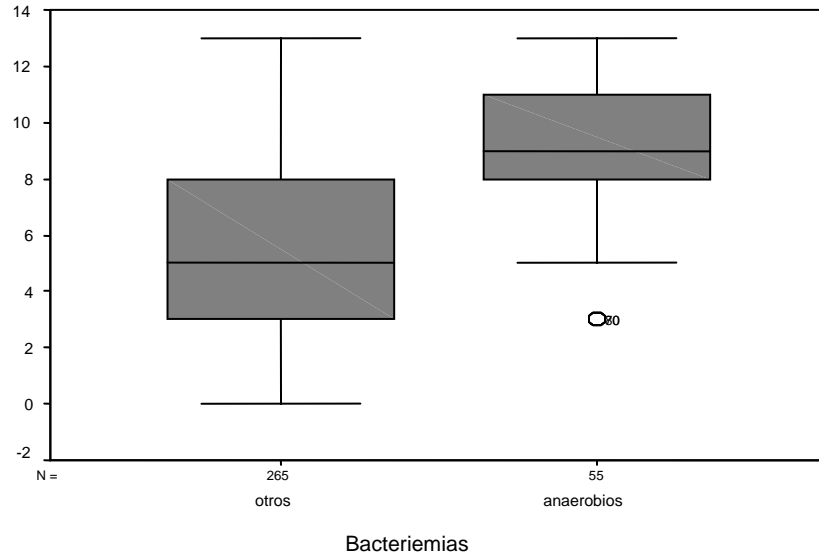
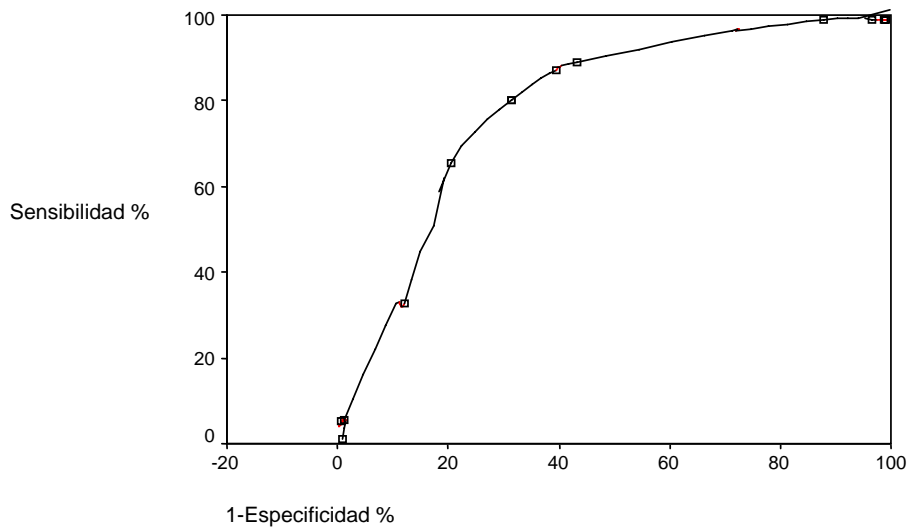


Fig 10: Curva ROC



Área bajo la curva ROC =0,79(EE=0,023). IC 95 % exacto: 0,74 a 0,83.

**1.2.B.2.3.-VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO CON LOS FOCOS
VERDADEROS DE LAS BACTERIEMIAS EN LOS AÑOS 2005-06.**

Al aplicar el modelo predictivo exclusivamente sobre las **bacteriemias por anaerobios**, se observa que el 83,6 % (IC95% 71,19%-92,23%) de las bacteriemias por anaerobios estrictos tienen más de 7 puntos en el modelo, y el 72,7 % tienen 9 puntos o más.

Al aplicar el modelo predictivo exclusivamente sobre las **bacteriemias por aerobios y aerobios anaerobios facultativos**, se observa que el 26,4 % (IC95 % 21,2 %-32,15 %) de las bacteriemias por aerobios y aerobios-anaerobios facultativos tienen más de 7 puntos, y sólo el 18,9 % tienen 9 puntos o más (**Tabla 13-14**).

La diferencia entre las proporciones de bacteriemias por anaerobios estrictos con más de 7 puntos y las bacteriemias por aerobios anaerobios facultativos con más de 7 puntos tiene una significación Sig< 0,05.

Tabla 13: Puntuaciones en el modelo predictivo de bacteriemias por anaerobios 2005-2006 con foco de origen final.

Puntos	Número	Porcentaje %	% acumulado
3	1	1,8	1,8
5	4	7,3	9,1
6	1	1,8	10,9
7	3	5,5	16,4
8	6	10,9	27,3
9	19	34,5	61,8
11	17	30,9	92,7
13	4	7,3	100
Total	55	100	

Tabla 14: Puntuaciones en el modelo predictivo de bacteriemias con crecimiento en aerobiosis 2005-2006 con foco de origen final.

Puntos	Número	Porcentaje %	% Acumulado
0	5	1,9	1,9
1	9	3,4	5,3
2	23	8,6	14
3	49	18,4	32,5
4	3	1,1	33,6
5	79	29,6	63,4
6	6	2,2	65,7
7	21	7,9	73,6
8	20	7,5	81,1
9	19	7,1	88,3
10	1	0,4	88,7
11	27	10,1	98,9
12	1	0,4	99,2
13	2	0,7	100
Total	265	99,3	

Para tener una visualización gráfica de la aplicación del modelo predictivo sobre las bacteriemias por anaerobios, y en las bacteriemias por aerobios-anaerobios facultativos obsérvese el siguiente diagrama de cajas y curva ROC (realizado al aplicar el modelo sobre el foco de origen verdadero) (**Figura 11 y Figura 12**).

Fig 11: Diagrama de cajas con las puntuaciones obtenidas en las bacteriemias por anaerobios estrictos frente a resto de bacteriemias al aplicar el modelo predictivo con foco de origen verdadero.

Puntos en la validación del modelo

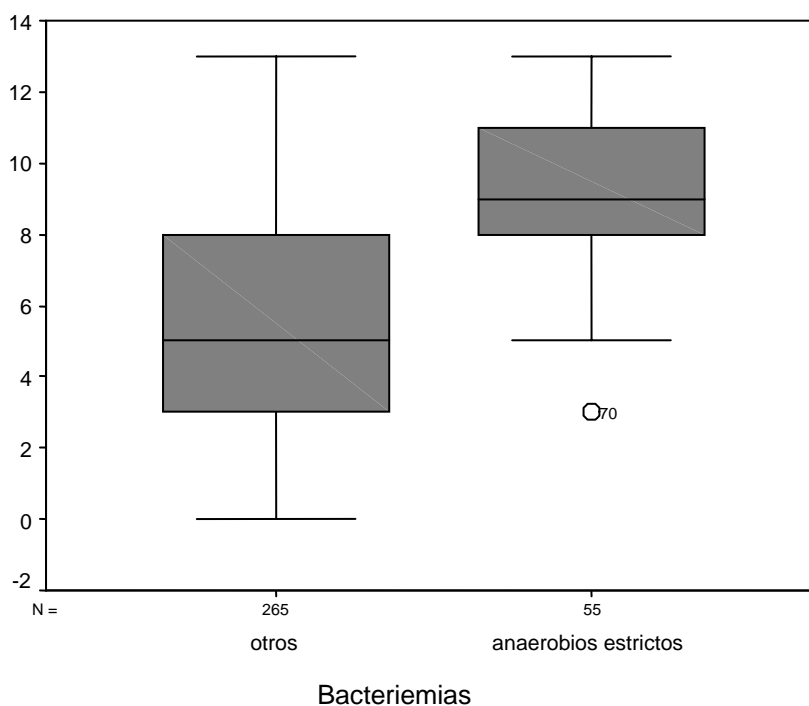
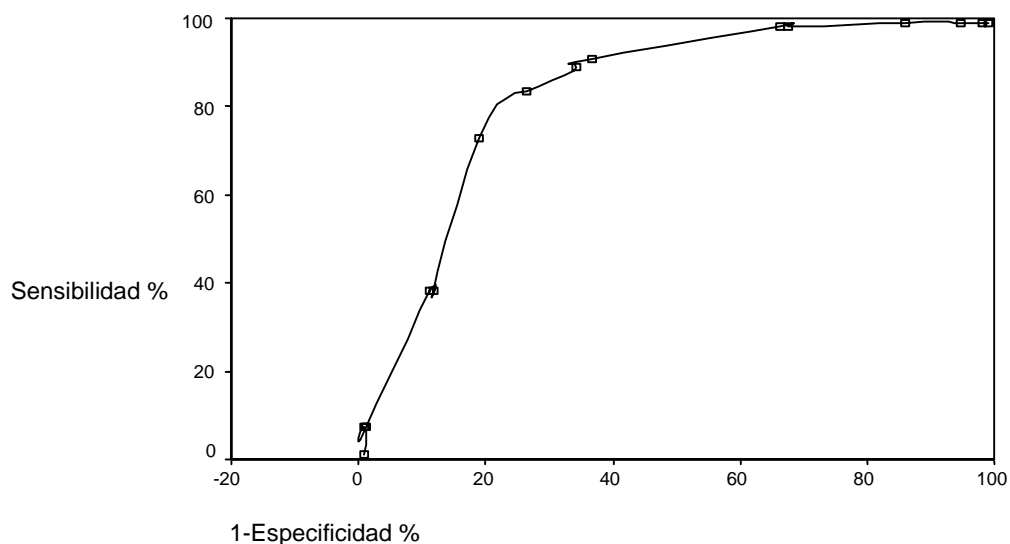


Fig 12: Curva Roc bacteriemias por anaerobios estrictos frente a resto de bacteriemias al aplicar el modelo predictivo con foco de origen verdadero.



Área bajo la curva ROC =0,82 (EE=0,02). IC 95% exacto: 0,78 a 0,86.

VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo) calculados para una prevalencia 2%

Pto. corte	SENS(%)	ESPEC(%)	EFIC(%)	LR_POS	LR_NEG	VPP(%)	VPN(%)
> 2,00	100,0	14,0	28,8	1,16	,00	2,3	100,0
> 3,00	98,2	32,5	43,8	1,45	,06	2,9	99,9
> 4,00	98,2	33,6	44,7	1,48	,05	2,9	99,9
> 5,00	90,9	63,4	68,1	2,48	,14	4,8	99,7
> 6,00	89,1	65,7	69,7	2,59	,17	5,0	99,7
> 7,00	83,6	73,6	75,3	3,17	,22	6,1	99,5
> 8,00	72,7	81,1	79,7	3,85	,34	7,3	99,3
> 9,00	38,2	88,3	79,7	3,26	,70	6,2	98,6
> 10,00	38,2	88,7	80,0	3,37	,70	6,4	98,6
> 11,00	7,3	98,9	83,1	6,42	,94	11,6	98,1
> 12,00	7,3	99,2	83,4	9,64	,93	16,4	98,1
> 13,00	,0	100,0	82,8	,	1,00	,	98,0

1.3.-DISCUSIÓN:

En primer lugar mencionar que la incidencia de bacteriemia por anaerobios en el estudio realizado ha sido y es baja a lo largo de los últimos 20 años, y que a diferencia de los datos presentados por otros autores²² ha ido presentando un discreto aumento de la década de los 80 a los 90, y más notablemente de los 90 a los años 2000, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Las características de las bacteriemias por anaerobios tanto clínicas (foco de origen más frecuente el abdominal, seguido de piel , partes blandas, y herida quirúrgica), así como incidencia más frecuente en pacientes por encima de los 60 años se mantienen constantes en los tres períodos analizados. De igual forma *Bacteroides fragilis* es mayoritariamente el microorganismo más frecuentemente aislado en estas bacteriemias, hecho que coincide con lo ya publicado por otros autores^{10,16}.

Un dato interesante es la alta mortalidad (por encima del 35% en la década de los 80 y 90, pero en torno al 18% en los años 2000), pese al gran porcentaje de tratamientos antibióticos empíricos adecuados (85% en el primer periodo, 90,9% en el segundo, y 81,4% en el tercero). Obsérvese que al analizar globalmente la mortalidad de las bacteriemias por anaerobios, no existen diferencias en relación al tratamiento antibiótico empírico recibido (adecuado o inadecuado), dato también descrito por otros autores^{26,48}. Continuando en esta línea otros autores mencionan, que aunque los crecimientos de bacterias anaerobias apenas alteran el tratamiento antibiótico empírico¹⁹, si se produjera dicha modificación, ésta no influiría en el pronóstico en cuanto a la evolución a muerte, siempre que el tratamiento definitivo fuese la intervención quirúrgica que sí parece influir en el pronóstico de las

mismas^{37,49}. Tasas más bajas de mortalidad se han documentado en bacteriemias por anaerobios que reciben tratamiento quirúrgico^{49,50}, dato confirmado en nuestro estudio, aunque no se han analizado las causas de dicho resultado.

En trabajos como el de Murray et al²³ se describe que la realización de hemocultivos para anaerobios raramente influye en el manejo de los pacientes, o porque otros cultivos fueron positivos, o porque los pacientes ya recibían tratamiento antibiótico adecuado⁴⁸, o porque el aislamiento no era clínicamente valorable. Lombarda y Engleberg¹⁹ llegan a las mismas conclusiones refiriendo que los hemocultivos para anaerobios raramente influyen en el manejo clínico de los pacientes. Esta última afirmación podría justificarse porque la mayor parte de los pacientes recibe un tratamiento empírico adecuado, y por tanto el número de casos con tratamiento antibiótico empírico inadecuado es bajo, o que los tratamientos empíricos son correctos porque el arsenal antibiótico en general es de muy amplio espectro, y ello podría implicar la realización de tratamientos empíricos adecuados pese a no predecir clínicamente a priori una posible bacteriemia por anaerobios.

En contra de estas afirmaciones hay otros estudios en los que el tratamiento empírico es modificado en un porcentaje importante de casos, hasta en el 50 % en algunos de ellos³², hecho que influye además en la mortalidad por bacteriemia por anaerobios según dichos estudios^{12, 32, 49}. Debido a las diferentes poblaciones de estudio (población extrahospitalaria, intrahospitalaria o ambas) y a la inconsistencia de la metodología para determinar la mortalidad estimada en los estudios previos, las comparaciones en relación a las causas que incrementan la mortalidad en las bacteriemias por anaerobios realmente son difíciles de determinar.

Otra pregunta a realizarse es si el conocimiento o no de los microorganismos causantes de bacteriemia por anaerobios, supone un cambio en el manejo de pruebas diagnósticas, y que ello derive además en un cambio pronóstico en el paciente no a corto plazo, sino a medio plazo, como pudiera ser la búsqueda de causas que pudieran favorecer una bacteriemia, por ejemplo por *Prevotella sp* o *Fusobacterium sp*, en pacientes con enfermedad periodontal y que pueden ser causa de infecciones pleuropulmonares futuras, o la adopción de medidas más agresivas a nivel diagnóstico en el caso de bacteriemias por *Bacteroides sp*, o *Clostridium sp*.

En resumen, las bacteriemias por anaerobios presentan una baja incidencia y una alta mortalidad, y uno de los factores que podrían modificar el pronóstico de las mismas en cuanto a curación o muerte es el tratamiento quirúrgico cuando este está indicado, existiendo poca influencia en la mortalidad el haber recibido un tratamiento antibiótico empírico adecuado o inadecuado. En cuanto a los microorganismos más frecuentemente aislados, son Bacteroides fragilis y Clostridium spp, con un número importante de bacteriemias polimicrobianas, que oscilan en torno al 30%. La prevalencia de bacteriemia por anaerobios en los tres períodos estudiados es baja siendo de 0,51, 0,68 y 1,4 por 1000 ingresos respectivamente.

En cuanto a la determinación de los factores predictivos de bacteriemia por anaerobios, el conocimiento de éstos podrían ser de interés ya que como se ha mencionado la mortalidad asociada a las bacteriemias por anaerobios es alta. Como también ya se ha mencionado, para algunos investigadores la identificación de microorganismos por anaerobios apenas altera el tratamiento antibiótico pautado empíricamente o influye positivamente en su pronóstico. Sin embargo en los últimos años se están publicando

estudios en los que se observa un aumento de las resistencias frente a bacterias anaerobias, lo que ha llevado a algunos autores a defender la extracción de medios de cultivo para anaerobios de forma rutinaria^{51, 52, 53}. Según Lassmann et al⁵⁴ que compara los períodos 1993-97 y 2000-2004 existe un incremento en la frecuencia de los aislamientos de bacterias anaerobias en los hemocultivos. Este incremento, junto con la emergente resistencia a los antimicrobianos, y la baja probabilidad de predecir los focos de infección según el investigador, justificaría la rutinaria extracción de hemocultivos para anaerobios en centros similares a los que se realizó el estudio.

Por el contrario, otros investigadores proponen el uso de medios de cultivo para anaerobios basados en la presencia o ausencia de factores de riesgo para los mismos^{23, 55, 10}.

Dentro de estos factores de riesgo se han descrito la edad¹⁶, la presencia de malignidad (pacientes oncológicos), el antecedente de cirugía, o los estados de inmunosupresión⁵⁶, hecho este último, que podría justificar el nuevo repunte de las bacteriemias por anaerobios en los últimos años⁵⁷.

Existen estudios en los que se presentan altos porcentajes de predictibilidad de bacteriemia por anaerobios (84%,87%,92%).^{19, 35, 58} Sin embargo en dichos estudios se analiza la predictibilidad sólo en las bacteriemias diagnosticadas por anaerobios, sin hacer referencia a cuántas de las bacteriemias por microorganismos aerobios o aerobios-anaerobios facultativos presentan esos mismos factores de predictibilidad; e incluso analizando más allá, sin saber cuántos pacientes a los que se les extraen hemocultivos presentan también dichos factores potencialmente predictores de una bacteriemia por anaerobios. En dichos estudios se menciona el origen abdominal de la mayoría de dichas bacteriemias por microorganismos anaerobios estrictos (64%)³⁵, oscilando en otros trabajos entre el 42 y el

65%^{19, 59, 60}. En el trabajo aquí presentado el origen abdominal está presente en el 14,5% de todas las bacteriemias diagnosticadas (984), siendo en las bacteriemias por anaerobios el foco en 25 casos (55,5 %) del total de las bacteriemias por anaerobios estrictos. El foco de origen desconocido también ha sido descrito como relacionado con bacteriemias por anaerobios estrictos hasta en el 16% de las mismas³⁵ y en nuestro caso supone el origen en 161 casos, 5 de ellos por anaerobios (11.1% de todas las bacteriemias por anaerobios estrictos). Globalmente el 36% de todas las bacteriemias diagnosticadas tienen origen abdominal, piel, partes blandas o desconocido , entre las que se incluirían 38 bacteriemias por anaerobios estrictos (84,4% del total de las bacteriemias por anaerobios).

El modelo predictivo que se ha presentado en el estudio tiene una alta sensibilidad con un altísimo valor predictivo negativo. Sin embargo su valor predictivo positivo es bajo debido fundamentalmente a la baja prevalencia de las bacteriemias por anaerobios estrictos. Sabemos que el valor predictivo positivo de una prueba disminuye a medida que la prueba diagnóstica se aplica a poblaciones con prevalencia de enfermedad más baja, como es el caso en general de las bacteriemias por anaerobios estrictos.

Sin embargo, con los datos obtenidos en nuestro modelo predictivo, sí podemos concluir que en ausencia de todos los factores obtenidos, es decir, con una puntuación de 0 puntos al aplicar el modelo predictivo (e incluso con menos de 3 puntos en la validación del modelo), la probabilidad de presentar una bacteriemia por anaerobios es nula, lo que plantearía la posibilidad de suspender los hemocultivos en medios de cultivo para anaerobios en esa población concreta, sustituyendo el volumen de sangre inicialmente previsto en medio de anaerobiosis, para cultivarlo en medio de aerobiosis. Este grupo de pacientes con cero puntos en el modelo predictivo supone en torno al

10% del total de la población con bacteriemia diagnosticada analizada. Bien es verdad que esta última afirmación probablemente habría que matizarla, en el sentido de que la prevalencia de bacteriemia por anaerobios es variable según las distintas áreas hospitalarias, siendo más frecuentes en áreas quirúrgicas o ginecológicas, que en áreas como las unidades de cuidados intensivos médicas donde su prevalencia es francamente baja.

En cualquier caso el altísimo valor predictivo negativo del modelo se mantiene en todas esas unidades, y probablemente convendría calcular el valor predictivo positivo del modelo según la unidad hospitalaria en la que se sospeche la bacteriemia.

Un último dato que podría hacer modificar el valor predictivo del modelo presentado sería poder definir un modelo general predictivo de bacteriemia que permita acotar los criterios de extracción de hemocultivos. En relación a este punto son diversos los trabajos realizados pero en general adolecen de ser retrospectivos, analizan sólo un subgrupo de pacientes, y carecen de validez externa ^{61, 62}. Los factores que se asociaban con verdadera bacteriemia incluían comorbilidades mayores (coma, politraumatizado, insuficiencia hepática, perforación intestinal, pancreatitis grave), temperatura superior a 38,3°C, tiritona, clínica compatible con abdomen agudo, drogodependencia intravenosa, enfermedad rápidamente fatal en un mes, y enfermedad fatal a 5 años. Los pacientes con tres o más factores de riesgo tenían una probabilidad del 14% de tener una bacteriemia. Este dato contrastaba con el grupo de bajo riesgo, sin factores de riesgo, en el que se producían un 2% de verdadera bacteriemia.

En resumen, en virtud de los resultados obtenidos, y atendiendo exclusivamente al criterio de predictibilidad de bacteriemia por anaerobios, se podría plantear la suspensión de los

medios de cultivo para anaerobios estrictos en los pacientes con las siguientes características: paciente con edad inferior a 60 años, sin hipotensión, con foco de bacteriemia distinto al abdominal, piel y partes blandas o desconocido, y con manipulaciones vasculares en la última semana previa al diagnóstico de bacteriemia teniendo en cuenta que habría que sustituirlo por un volumen similar procesado en medio de cultivo en aerobiosis.

En cuanto a la validación del modelo predictivo se observa:

En primer lugar la alta congruencia entre los orígenes sospechados y los orígenes finales de las bacteriemias aunque globalmente existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Esta congruencia se encuentra en ambos casos en torno al 80%.

En segundo lugar se observa que al aplicar el modelo, de forma significativa la puntuación obtenida es superior en las bacteriemias por anaerobios estrictos que en las bacteriemias por aerobios y aerobios-anaerobios facultativos, confirmando la aplicabilidad del modelo predictivo en el momento inicial del diagnóstico del paciente, que es cuando el médico que valora al paciente se plantea la extracción o no de hemocultivos.

Una vez aplicado el modelo, la **primera pregunta** que habría que responder es qué punto de corte de puntuación del modelo predictivo emplearíamos para tomar la decisión de extraer o no hemocultivos para anaerobios, sabiendo además que lo haríamos sobre bacteriemia sospechada, manejándonos con una prevalencia de bacteriemia por anaerobios en torno al 1,5 por mil hemocultivos extraídos (en la creación del modelo la prevalencia se encontraba en torno al 2 por mil). Por debajo de

tres puntos el valor predictivo negativo es prácticamente del 100%, y por encima de 7 puntos se diagnosticarían el 80% de todas las bacteriemias por anaerobios estrictos.

Una **segunda pregunta** a realizarse sería qué supondría perder ese 20% de bacteriemias por anaerobios sin diagnosticar si establecemos la puntuación de referencia de más de 7 puntos para tomar la decisión de extraer o no hemocultivos para anaerobios, que aunque poco prevalentes, podrían tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Posiblemente poca, dado que se trataría de un número bajo de bacteriemias, la mayor parte cubierta empíricamente con antibioterapia de amplio espectro, y en muchas ocasiones con cuadros abdominales que precisan de un tratamiento quirúrgico curativo¹⁵⁻¹⁷. Existen además otras muestras cultivables en las que pueden crecer microorganismos anaerobios causantes de dichos cuadros.

Una **tercera pregunta**, que surgiría a raíz de la posible suspensión de los medios de cultivo para anaerobios estrictos es qué supondría en cuanto a la rentabilidad diagnóstica del hemocultivo el procesar los 20-30 ml de sangre recomendados en la extracción de hemocultivos sólo en aerobiosis, frente a la clásica recomendación de 15 ml en aerobiosis y otros 15 ml en anaerobiosis. Probablemente la respuesta a esta pregunta deba de darse de forma individualizada y según el área hospitalaria en la que nos encontremos, valorando si los microorganismos existentes tienen crecimiento preferencial en aerobiosis o no (como podrían ser las unidades de cuidados intensivos donde los *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Candida spp* crecen fundamentalmente en aerobiosis).

En conclusión, la importancia del estudio presentado radica en que su realización y validación se han realizado en tiempos y centros hospitalarios distintos lo que aumenta

la potencia de los resultados. El modelo predictivo presentado tiene un área bajo la curva ROC de 0,84 (IC 95% 0,82-0,86), y se confirma en la validación del mismo con un área bajo la curva ROC de 0,82 (IC 95%:0,78-0,86). Un modelo predictivo útil debe tener un área bajo la curva mayor de 0,7 y se considera que es un buen resultado cuando es mayor de 0,8 ²⁷. Dada la baja prevalencia de bacteriemia global por anaerobios estrictos su utilidad inicial radica en el alto valor predictivo negativo de los resultados (probabilidad nula de tener una bacteriemia por anaerobios con una puntuación de 0 puntos y probablemente por debajo de 3 puntos), y en su buena sensibilidad (con más de 7 puntos: sensibilidad del 77,8% con una especificidad del 78,3% con un VPP del 14,7%, y un VPN del 98,6%).

El inconveniente fundamental del estudio es que el modelo predictivo se ha realizado sobre bacteriemia diagnosticada y no sobre bacteriemia sospechada. Al aplicar el modelo sobre bacteriemia sospechada como ya se ha mencionado, la prevalencia de bacteriemias por anaerobios estrictos disminuye mucho más, y por tanto el valor predictivo positivo también.

La decisión final de la suspensión de los medios de cultivo para anaerobios, pasando a procesar todo el volumen de sangre extraído en aerobiosis, dependerá primero, probablemente no sólo de la predictibilidad de bacteriemia por anaerobios estrictos que es baja por la baja prevalencia de las mismas, sino también del área hospitalaria en la que nos encontremos, que hará modificar la prevalencia de bacteriemias por anaerobios estrictos y por tanto el valor predictivo positivo del modelo. Segundo, dependerá del criterio médico para la extracción general de hemocultivos, hecho que también modificará la prevalencia de bacteriemia por anaerobios sobre bacteriemia

sospechada, y tercero dependerá de los microorganismos causantes de bacteriemia según la unidad hospitalaria en la que nos encontremos, ya que dichos microorganismos pueden presentar crecimiento preferente en aerobiosis como es el caso de los bacilos gram negativos no fermentadores, hongos o Staphylococcus coagulasa negativos muy frecuentes en las unidades de cuidados intensivos, o bien crecimiento en anaerobiosis como es el caso de las enterobacterias (E.coli el más frecuente en las urgencias hospitalarias). Estos son los puntos que habrá que definir en posteriores trabajos para clarificar definitivamente la necesidad de extracción o no de hemocultivos para anaerobios estrictos.

OBJETIVO 2

- **Analizar la rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios en el diagnóstico de bacteriemia con diferentes medios de crecimiento: BACTEC NR 730 empleado en el año 1996-97 y BACTEC 9240 (este último en sospechas de bacteriemia extrahospitalarias diagnosticadas en un Servicio de Urgencias) en el año 2001.**

2.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio **en primer lugar** se analizaron de forma retrospectiva los medios de crecimiento de los hemocultivos considerados como verdaderos positivos diagnosticados en el Hospital Universitario de la Princesa durante los años 1996-97, y se analizó si el crecimiento del microorganismo se produjo sólo en frasco de aerobios, o sólo en el frasco de anaerobios, o en ambos simultáneamente (aerobios y anaerobios). El análisis se ha realizado de forma global e individualizando por unidades: extrahospitalarias, intrahospitalarias y UCI.

Durante este período en las sospechas de bacteriemia se realizaban tres extracciones de sangre de 10 ml cada una de ellas por paciente (total 30 ml de sangre), exceptuando aquellos casos en los que por la situación del enfermo no se pudieron hacer tres, sino tan sólo una o dos. Cada muestra de 10 ml de sangre se dividió en dos de 5 ml y se introdujeron en dos frascos de 50 ml , uno para aerobios y otro para anaerobios. Se utilizó el sistema automatizado BACTEC NR 730.

Con los crecimientos obtenidos se procedió a realizar un estudio comparativo de la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia con el medio de crecimiento en aerobiosis (15 ml) frente al medio de crecimiento en anaerobiosis (15 ml).

En segundo lugar, durante un mes en el año 2001 se analizaron todos los hemocultivos que por criterio médico (síndrome febril, sospecha de sepsis con hipotermia, sospecha de infección endovascular con o sin fiebre) se extrajeron en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. A cada paciente se le realizaron tres extracciones en sitios de venopunción diferentes con un total de 50 ml de sangre extraída por

paciente. **En la primera de las tres extracciones se obtuvieron 20 ml** distribuidos 10 ml en un primer frasco de aerobios, 5 ml en un segundo frasco de aerobios y 5 ml en un tercer frasco de anaerobios. **En la segunda extracción se obtuvieron otros 20 ml** distribuidos igualmente en 10 ml en un primer frasco de aerobios, 5 ml en un segundo frasco de aerobios, y 5 ml en un tercer frasco de anaerobios. **En la tercera extracción se obtuvieron 10 ml** distribuidos en 5 ml en frasco de aerobios, y 5 ml en frasco de anaerobios. El sistema de hemocultivos empleado durante el período de estudio fue el BACTEC 9240 (Becton and Dickinson, USA).

En las extracciones de hemocultivos, en condiciones normales y por protocolo se extraen 15 ml de sangre procesados en frasco para aerobios y 15 ml para anaerobios.

Tres clínicos valoraron todas las historias de los pacientes con hemocultivo positivo, clasificándolos como negativos, contaminantes o positivos verdaderos. Para el estudio comparativo aerobio-anaerobio, se analizaron sólo los hemocultivos verdaderos positivos, es decir los hemocultivos con valor clínico, independientemente de que se asociaran con crecimiento concomitante de microorganismos catalogados como contaminantes. **La intención de esta segunda parte del estudio es doble:**

En primer lugar, comparar los crecimientos de los frascos de aerobios frente a los de anaerobios (15 ml en aerobiosis frente a 15 ml en anaerobiosis), siguiendo la práctica habitual del Centro.

En segundo lugar, comparar si la extracción de 20 ml adicionales de sangre para aerobios (añadidos a los 15 ml habituales para aerobios), total 35 ml, aporta beneficios diagnósticos sobre los 15 ml de anaerobios (añadidos a los 15 ml habituales para aerobios), total 30 ml.

Es decir comprobar si la extracción de sangre con procesamiento en anaerobiosis aporta beneficios diagnósticos de bacteriemia frente a la extracción de un volumen de sangre al menos igual procesado en medio de crecimiento sólo en aerobiosis.

Se mantienen las mismas definiciones ya comentadas de bacteriemia-fungemia, así como de bacteriemia extrahospitalaria definidas con anterioridad.

Con los resultados se calculó un índice kappa, así como estudio de proporciones con los intervalos de confianza para el 95%, partiendo del hecho de que la distribución muestral cumple los criterios para seguir una ley normal. La significación estadística de la diferencia entre las proporciones aerobios-anaerobios, se ha calculado con el test de Chi cuadrado.

Igualmente se analizó el foco de origen en los casos de crecimiento de microorganismos anaerobios. Para el estudio de la diferencia entre las distintas proporciones se aplicó la prueba Z, comprobando previamente que se cumplían las condiciones de aplicación de la misma, es decir, el producto del número de crecimientos en frasco de aerobios por su proporción, y a su vez multiplicado por 1 menos dicha proporción, así como el producto del número de crecimientos en frasco de anaerobios, por su proporción, y por 1 menos dicha proporción, comprobando que su valor es superior a 5. Además y de forma paralela se aplicó la macro para SPSS Macro !IC2PI V04.05.99 (c)J.M.Domènech-Massons y R.Granero-Pérez.

INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DIFERENCIA ENTRE DOS PROPORCIONES (PA-PB) (Grupos independientes) DE LA RAZÓN DE ODDS, DEL RIESGO RELATIVO Y NNT ⁶³.

Los datos fueron introducidos y procesados con el paquete estadístico SPSS-PC-V 9.0.

2.2.-RESULTADOS

2.2.A.-ANÁLISIS DE LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO DE CRECIMIENTO BACTEC NR 730 EMPLEADO EN EL AÑO 1996-97:

La incidencia de bacteriemia por mil ingresos durante dicho período fue de 28,44.

El número total de tandas de hemocultivos extraídos fue de 4.958 siendo el porcentaje de hemocultivos positivos del 22,2% (1.100 casos).

El número de hemocultivos con significación clínica fue 472 (42,9% del total de positivos) , y el número de hemocultivos contaminantes 628 (57,1% del total de positivos).

El porcentaje de gram positivos verdaderos valorados fue del 44,3 % (209 casos), siendo los *Staphylococcus coagulasa negativo* el 20,6% (97 casos).

El porcentaje de gram negativos verdaderos valorados fue 53,8 % (254 casos), siendo *Escherichia coli* el más frecuente, con el 22,7% (107 casos).

Anaerobios estrictos el 4,8 % (23 casos), de los que 6 fueron bacteriemias polimicrobianas , y fungemias el 2,1% (10 casos).

En cuanto a los crecimientos según medio de cultivo aerobio o anaerobio, los datos se exponen en la **Tabla 15**.

-Los microorganismos que de forma significativa presentaron mayor número de crecimientos en frascos de anaerobios que de aerobios fueron: *Bacteroides sp* 14 casos (100% de los *Bacteroides sp*) en anaerobiosis frente a 3 (21,4%) en aerobiosis con $p < 0,05$, *Citrobacter sp* 3 casos (100% de los *Citrobacter sp*) frente a 1 (33,3%) $p < 0,05$,

Clostridium sp 2 casos (100%) sólo en anaerobiosis, y de forma aislada con un único caso con crecimiento en anaerobiosis: *Lactobacillus sp*, *Leuconostoc sp*, *Fusobacterium sp*, y *Haemophilus influenzae*.

- Los microorganismos que de forma significativa presentaron mayor número de crecimientos en frascos de aerobios que de anaerobios fueron: *Candida sp* 8 casos (100%) con crecimiento en aerobiosis frente a 1 (12,5%) con crecimiento en anaerobiosis ($p < 0,05$), *Acinetobacter sp* 6 casos(100%) en aerobiosis frente a 1 (16,7%) en anaerobiosis ($p < 0,05$), *Pseudomonas sp* 12 casos (100%) en aerobiosis frente a 1 (8,3%) en anaerobiosis ($p < 0,05$), *Staphylococcus coagulasa negativo* 93 casos (95,9%) en aerobiosis frente a 79 (81,4%) en anaerobiosis ($p < 0,05$), y de forma aislada con crecimiento sólo en frasco de aerobios *Neisseria meningitidis*, *Nocardia sp*, *Trichosporon beigellii*, *Alcaligenes faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Mycobacterium sp*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *Cryptococcus neoformans*.

Con el resto de microorganismos no hubo diferencias significativas, aunque hay que mencionar que *Salmonella sp*, *Enterobacter sp* y *Enterococcus sp* presentaron mayor número de crecimientos en anaerobiosis que aerobiosis, y que *Streptococcus viridans*, *Klebsiella sp*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus* presentaron mayor número de crecimientos en aerobiosis que en anaerobiosis aunque las diferencias no fueron significativas.

Consideradas globalmente todas las bacteriemias y fungemias, un 82,4 % (389 casos) han crecido en frascos de aerobios frente a un 75,8 % (358 casos) que lo han hecho en frasco de anaerobios.

Si no se hubiesen extraído de forma sistemática hemocultivos en frasco de anaerobios, se habrían dejado de diagnosticar 67 bacteriemias (14,2%) (41 por bacilos gram negativos, 16 por cocos gram positivos, 3 bacilos gram positivos, y 7 polimicrobianas). La mayoría de estas bacteriemias sin diagnosticar habrían sido por bacilos gram negativos: 41 casos (*E.coli* 18 casos, *Salmonella sp* 3 casos, *Bacteroides sp* 11 casos, *Enterobacter sp* 3 casos, *Citrobacter sp* 2 casos, *Klebsiella sp* 2 casos, *Haemophilus influenzae* 1 caso, *Fusobacterium sp* 1 caso).

Las bacteriemias por gram positivos sin diagnosticar habrían sido: cocos gram positivos 19 casos (*Staphylococcus coag-* 4 casos, *Enterococcus sp* 2 casos, *Streptococcus viridans* 4 casos, *Streptococcus pneumoniae* 1 caso, *Staphylococcus aureus* 3 casos, *Streptococcus sp* 1 caso, *Leuconostoc* 1 caso). Bacilos gram positivos: *Clostridium sp* 2 casos, *Lactobacillus sp* 1 caso. Los 7 casos restantes corresponderían a bacteriemias polimicrobianas.

La diferencia entre hacer hemocultivos sólo para aerobios, o hacer hemocultivos sólo para anaerobios (con el mismo volumen de extracción) supone aumentar el número de diagnósticos de bacteriemias en un 6,5% (IC 95%:1,4% y un 11%), $p<0,05$. La diferencia entre hacer hemocultivos sólo para aerobios, o hemocultivos para aerobios y anaerobios simultáneamente supone aumentar el número de diagnósticos de bacteriemias en un 17,5 % en el segundo caso con un intervalo de confianza entre un 14 % y un 20%. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una $p<0,05$.

Tabla 15: Microorganismos y medio de crecimiento período 1996-97

Microorganismo	Frasco sólo aerobios	%	Frasco sólo anaerobios	%	Frasco aerobios y anaerobios	%	Total	Total %
*polimicrobiana	2	4,8	7	16,7	21	50	42	8,9
<i>Escherichia.coli</i>	17	15,9	18	16,8	72	67,3	107	22,7
<i>Klebsiella spp</i>	4	25	2	12,5	10	62,5	16	3,4
<i>Proteus spp</i>	2	33,3			4	66,7	6	1,3
<i>Salmonella spp</i>	2	22,2	3	33,3	4	44,4	9	1,9
<i>Bacteroides spp</i>			11	78,6	3	21,4	14	3
<i>Enterobacter spp</i>	1	7,1	3	21,4	10	71,4	14	3
<i>Staphylococcus coag-</i>	18	18,6	4	4,1	75	77,3	97	20,6
<i>Citrobacter spp</i>			2	66,7	1	33,3	3	0,6
* <i>Enterococcus spp</i>	1	10	2	20	6	60	10	2,1
<i>Streptococcus viridans</i>	3	15,8	4	21,1	12	63,2	19	4
<i>S. pneumoniae</i>	4	22,2	1	5,6	13	72,2	18	3,8
<i>Corynebacterium spp</i>					1	100	1	0,2
<i>Aeromona hydrophila</i>					2	100	2	0,4
<i>Candida spp</i>	7	87,5			1	12,5	8	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	12,7	3	5,5	45	81,8	55	11,7
<i>Serratia spp</i>					1	100	1	0,2
<i>Acinetobacter spp</i>	5	83,3			1	16,7	6	1,3
<i>Pseudomona spp</i>	11	91,7			1	8,3	12	2,5
* <i>Brucella spp</i>							2	0,4
<i>Haemophilus influenzae</i>			1	100			1	0,2
<i>Neisseria meningitidis</i>	5	100					5	1,1
* <i>Streptococcus grupo A</i>					4	80	5	1,1
<i>Fusobacterium</i>			1	100			1	0,2
<i>Streptococcus spp</i>			1	25	3	75	4	0,8
<i>Nocardia spp</i>	1	100					1	0,2
<i>T.beigelii</i>	1	100					1	0,2
<i>Clostridium spp</i>			2	100			2	0,4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	100					1	0,2
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	100					1	0,2
<i>Leuconostoc spp</i>			1	100			1	0,2
<i>Mycobacterium spp</i>	3	100					3	0,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	100					1	0,2
<i>Cryptococo neoformans</i>	1	100					1	0,2
<i>Lactobacillus acidophilus</i>			1	100			1	0,2
<i>Campylobacter spp</i>					1	100	1	0,2
TOTAL	98		67		291		472	100

*Los microorganismos no tienen recogido en algún caso el medio en el que han crecido: 16 casos sobre el total de 472. La diferencia absoluta entre las proporciones de crecimiento en aerobiosis y en anaerobiosis es: Paerobios-Panaerobios= 6,56% Sig.: 0,013. IC 95% 1,4% a 11,7%.
OR= 1,492 Sig.:0,013. IC 95% de OR: 1,08 a 2,04.

2.2.A.1.-ANÁLISIS EN LAS DISTINTAS UNIDADES HOSPITALARIAS DEL RENDIMIENTO DE LOS HEMOCULTIVOS SEGÚN EL MEDIO DE CRECIMIENTO.

2.2.A.1.1.-Datos globales y porcentajes de los medios de crecimiento por Servicio (tabla 16, y figuras 13-14).

Tabla 16:

Medios de crecimiento de las bacteriemias verdaderas positivas 1996-97 por Servicio de diagnóstico

		Medio de crecimiento y diagnóstico de la bacteriemia					Total
		aerobio	anaerobio	aerobio y anaerobio	aerobio o anaerobio	no valorable	
Servicio en el que se diagnostica la bacteriemia	médico	54 20,5%	40 15,2%	161 61,2%	2 .8%	6 2,3%	263 100,0%
	quirúrgico	11 19,0%	10 17,2%	34 58,6%	1 1,7%	2 3,4%	58 100,0%
	uci	11 34,4%	3 9,4%	17 53,1%		1 3,1%	32 100,0%
	hematología	22 18,5%	14 11,8%	79 66,4%	2 1,7%	2 1,7%	119 100,0%
Total		98 20,8%	67 14,2%	291 61,7%	5 1,1%	11 2,3%	472 100,0%

Figura 13

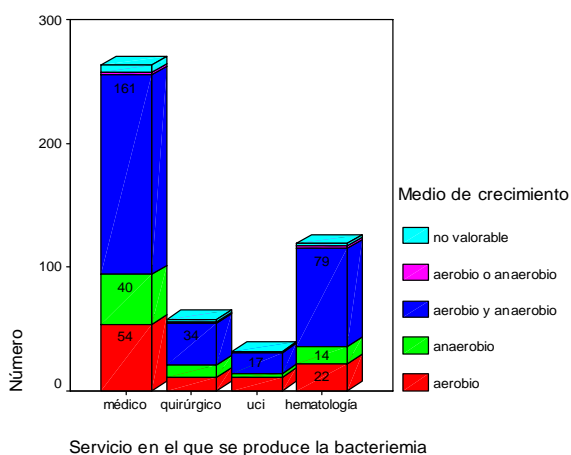
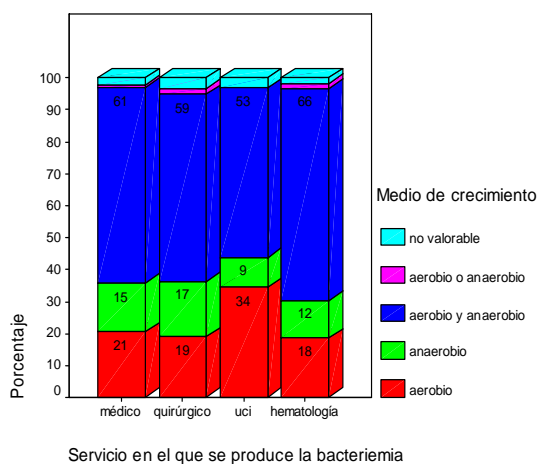


Figura 14



2.2.A.1.2.-Datos estratificados por adquisición (extra o intrahospitalario) y porcentaje (Tablas 17-18).

Tabla 17: Medios de crecimiento de las bacteriemias verdaderas positivas 1996-97.Extra-Intrahospitalaria

Adquisición			Medio de crecimiento y diagnóstico de la bacteriemia					Total
			aerobio	anaerobio	aerobio y anaerobio	aerobio o anaerobio	no valorable	
Extrahospitalario	Servicio en el que se encuentra el paciente	médico	40 20,0%	33 16,5%	120 60,0%	2 1,0%	5 2,5%	200 100,0%
		quirúrgico	2 6,7%	7 23,3%	18 60,0%	1 3,3%	2 6,7%	30 100,0%
		uci	3 33,3%		6 66,7%			9 100,0%
		hematología	3 9,4%	3 9,4%	25 78,1%	1 3,1%		32 100,0%
	Total	48 17,7%	43 15,9%	169 62,4%	4 1,5%	7 2,6%	271 100,0%	
Intrahospitalario	Servicio en el que se encuentra el paciente	médico	14 22,2%	7 11,1%	41 65,1%		1 1,6%	63 100,0%
		quirúrgico	9 32,1%	3 10,7%	16 57,1%			28 100,0%
		uci	8 34,8%	3 13,0%	11 47,8%		1 4,3%	23 100,0%
		hematología	19 21,8%	11 12,6%	54 62,1%	1 1,1%	2 2,3%	87 100,0%
	Total	50 24,9%	24 11,9%	122 60,7%	1 .5%	4 2,0%	201 100,0%	

Tabla 18: Medios de crecimiento en las bacteriemias año 1996/97, y lugar de adquisición

		adquisición		Total
		extrahospitalario	intrahospitalario	
Medio de crecimiento de los microorganismos causantes de bacteriemia	aerobios	48 49,0%	50 51,0%	98 100,0%
	anaerobios	43 64,2%	24 35,8%	67 100,0%
	aerobios y anaerobios	169 58,1%	122 41,9%	291 100,0%
	aerobio o anaerobio	4 80,0%	1 20,0%	5 100,0%
	no valorable	7 63,6%	4 36,4%	11 100,0%
Total		271 57,4%	201 42,6%	472 100,0%

Analizando globalmente las bacteriemias extrahospitalarias:

217 de 260 han crecido en aerobiosis, y 212 de 260 en anaerobiosis, no habiendo diferencia significativas entre ambos medios de crecimiento. Sig 0,56.

Paerobiosis-Panaerobiosis = 1,92% Sig: 0,56 .IC 95%: -4,6% a 8,45%.

Razón de odds (Oaerobiosis/Oanaerobiosis): OR=1,14 95% de OR: 0,72 a 1,79.

Por tanto en las bacteriemias de adquisición extrahospitalaria, no existen diferencias significativas en los crecimientos en aerobiosis o anaerobiosis.

Analizando globalmente las bacteriemias intrahospitalarias:

En las bacteriemias de origen intrahospitalario (201), las analizables por crecimiento son 196, de las que 172 han crecido en medio de aerobios (87,75 % IC 95% 82,33%-91,99%), y 146 en medio de anaerobios (74,48% IC 95% 67,78%-80,43%). Estrictamente en anaerobiosis han crecido 24 bacteriemias frente a 50 estrictamente en aerobiosis, diferencia estadísticamente significativa (la rentabilidad de los hemocultivos para aerobios es significativamente superior a los hemocultivos para anaerobios en las bacteriemias de origen intrahospitalario, pero no en las de origen extrahospitalario).

Proporciones: Paerobiosis= 0,87 Panaerobiosis= 0,74.

Paerobiosis-Panaerobiosis=13% Sig:0,00079 IC 95% 5,63% a 20,9%. Razón de odds (Oaerobiosis/Oanaerobiosis):OR= 2,454 Sig:0,001; IC 95% de OR: 1,43 a 4,18.

Analizando globalmente las bacteriemias intrahospitalarias de hospitalización médica:

55 de 62 bacteriemias han crecido en aerobiosis, y 48 de 62 en anaerobiosis, aunque la diferencia no es significativa Sig:0,09.

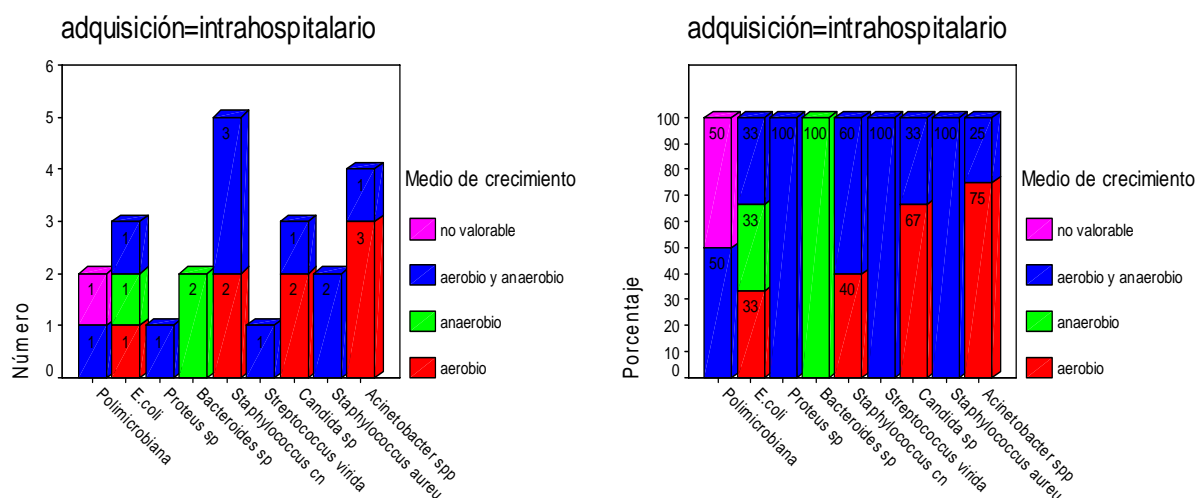
PAerobiosis-PAerobiosis = 11,29% Sig: 0,093. IC 95% -1,76% a 24,34%.

Razón entre dos proporciones (PAerobiosis/PAerobiosis): Razón de odds (Oaerobiosis/Oanaerobiosis): Sig: 0,099. OR= 2,292.

Analizando de forma individualizada la UCI (Figura 15):

Al analizar los microorganismos causantes de bacteriemia nosocomial en UCI (32 durante el año 1996-97) sólo dos *Bacteroides sp*, y un *E.coli* han presentado crecimiento exclusivamente en medio anaerobio, mientras que el resto (*Acinetobacter sp*, *Candida sp*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus sp*, y 2/3 *E.coli*), siempre han presentado crecimiento en aerobiosis. Diferencia absoluta entre 2 proporciones es del 25% a favor de los medios en aerobiosis Sig: 0,02 IC 95% 4,68% a 45,31%. Razón de odds (Oaerobios/Oanaerobios): OR= 4,2 Sig: 0,02. IC 95% de OR:1,18 a 14,93. Macro !IC2PI V04.05.99 (c)⁶³.

Figura 15: Bacteriemias en UCI clasificadas por lugar de adquisición.



Si analizamos las bacteriemias extrahospitalarias que fueron a la UCI vemos que todos los microorganismos han presentado crecimiento en aerobiosis.

En conclusión, de las 32 bacteriemias diagnosticadas en UCI durante el periodo 1996-97, sólo 3 presentaron exclusivamente crecimientos en anaerobiosis (2 *Bacteroides sp*, y 1 *E.coli*). De forma significativa los crecimientos en aerobiosis son más rentables desde el punto de vista del diagnóstico de bacteriemia que los crecimientos en anaerobiosis.

2.2.A.1.3.- Análisis de los medios de crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis por microorganismos (Tablas 19-22).

Tabla 19: Microorganismos con crecimiento exclusivo en hemocultivos para bacteriemias de origen extrahospitalario

1996-97		adquisición extrahospitalaria y crecimiento sólo en anaerobiosis
microrganismo	polimicrobiana	4
	<i>E.coli</i>	14
	<i>Klebsiella sp</i>	2
	<i>Salmonella sp</i>	3
	<i>Bacteroides sp</i>	6
	<i>Enterobacter sp</i>	2
	<i>Staphylococcus cn</i>	2
	<i>Citrobacter sp</i>	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	2
	<i>S.pneumoniae</i>	1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3
	<i>Haemophilus sp</i>	1
	<i>Streptococcus sp</i>	1
	<i>Clostridium sp</i>	1
Total		43

Tabla 20 : Microorganismos con crecimiento exclusivo en hemocultivos para anaerobios en bacteriemias de origen intrahospitalario

1996-97		adquisicion intrahospitalaria y crecimiento solo en anaerobiosis
microorganismo	polimicrobiana	3
	<i>E.coli</i>	4
	<i>Bacteroides sp</i>	5
	<i>Enterobacter sp</i>	1
	<i>Staphylococcus cn</i>	2
	<i>Citrobacter sp</i>	1
	<i>Enterococcus sp</i>	2
	<i>Streptococcus viridans</i>	2
	<i>Fusobacterium sp</i>	1
	<i>Clostridium sp</i>	1
	<i>Leuconostoc sp</i>	1
	<i>Lactobacillus</i>	1
Total		24

Tabla 21: Microorganismos con crecimiento en hemocultivos para aerobios en bacteriemias extrahospitalarias

1996-97		adquisicion extrahospitalaria y crecimiento solo en aerobiosis
microorganismo	polimicrobiana	2
	<i>E.coli</i>	9
	<i>Klebsiella sp</i>	3
	<i>Salmonella sp</i>	2
	<i>Staphylococcus cn</i>	4
	<i>Streptococcus viridans</i>	2
	<i>S.pneumoniae</i>	3
	<i>Candida spp</i>	2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
	<i>Pseudomona spp</i>	5
	<i>Neisseria meningitidis</i>	5
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1
	<i>Mycobacterium sp</i>	3
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1
	<i>Cryptococcus sp</i>	1
Total		48

Tabla 22: Microorganismos con crecimiento en hemocultivos solo para aerobios en bacteriemias intrahospitalarias

1996-97		adquisición intrahospitalaria y crecimiento solo en aerobios
micorganismo	<i>E.coli</i>	8
	<i>Klebsiella sp</i>	1
	<i>Proteus sp</i>	2
	<i>Enterobacter sp</i>	1
	<i>Staphylococcus cn</i>	14
	<i>Enterococcus sp</i>	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	1
	Neumococo	1
	<i>Candida sp</i>	5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2
	<i>Acinetobacter spp</i>	5
	<i>Pseudomona spp</i>	6
	<i>Nocardia sp</i>	1
	<i>T.beigelii</i>	1
	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1
Total		50

Obsérvese la comparación de los crecimientos exclusivamente en aerobiosis frente a anaerobiosis en las bacteriemias diagnosticadas en el año 1996-97:

- **Staphylococcus coagulasa negativo 14+4 =18, frente a 2+2=4.**
- ***Pseudomona spp* 6+5=11, frente a ninguna en anaerobiosis.**
- ***Acinetobacter spp* 5, frente a ninguno en anaerobiosis.**
- ***Staphylococcus aureus* 7, frente a 3 en anaerobiosis.**
- ***Candida spp* 7, frente a ninguno en anaerobiosis.**
- **Micobacterias 3 casos en aerobiosis frente a ninguno en anaerobiosis.**

Los crecimientos exclusivos en cada medio son similares en las bacteriemias extrahospitalarias 48 en aerobiosis frente a 43 en anaerobiosis, sin embargo sí difieren en las intrahospitalarias 50 en aerobiosis frente a 24 en anaerobiosis.

2.2.B.- RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA RENTABILIDAD DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO DE CRECIMIENTO BACTEC 9240, EN SOSPECHAS DE BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIAS DIAGNOSTICADAS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS EN EL AÑO 2001.

En el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa, en el año 2001, durante un mes se obtuvieron hemocultivos de un total de 180 pacientes que acudieron a dicho Servicio. Los criterios de extracción de hemocultivos dependían del médico responsable de cada paciente. Se analizaron 152 tandas de hemocultivos (3 extracciones aerobios-anaerobios), no habiéndose valorado los 28 restantes por no haber seguido el protocolo de estudio 24(13,3%); o por no haber podido analizar la historia clínica 4 (2,2%). Analizando globalmente todos los grupos de hemocultivos, se diagnosticaron 31 bacteriemias verdaderas, de las cuales 17 (54,83%) crecieron simultáneamente en frasco de aerobios y anaerobios, 8 (25,80%) sólo en frasco de aerobios, y 6 (19,35%) sólo en frasco de anaerobios.

Grupo de tres extracciones sólo en aerobiosis (15 ml): Negativos 91 (59,86%), contaminantes 36 (23,68%), verdadero positivo en por lo menos una de las tres con o sin contaminante 25 (16,44%). El microorganismo que con más frecuencia fue contaminante en medio de crecimiento para aerobios, fue el *Staphylococcus sp coagulasa negativo*, 25 casos (69,44% de todos los contaminantes). El microorganismo productor de bacteriemia verdadera más frecuente fue el *E.coli* (también en anaerobiosis) con 12 casos (38,70% de todas las bacteriemias), seguido del neumococo, 4 casos (12,90%). Del conjunto de todas

las bacteriemias, 2 (6,45%), fueron bacteriemias polimicrobianas. Existen 8 bacteriemias verdaderas con crecimiento sólo en frasco de aerobiosis y no en anaerobiosis, que sobre el total de bacteriemias verdaderas 31, suponen el (25,8%).

Grupo de tres extracciones sólo en anaerobiosis (15 ml): Negativos 127 (83,5%), contaminantes 2 (1,31%), verdadero positivo en por lo menos una de las tres con o sin contaminante 23 (15,13%). Existen 6 casos (8,6%) de verdaderos positivos en frasco de anaerobios que han sido negativos en los frascos de aerobios y que corresponden a los siguientes gérmenes: 3 *E.coli*; 1 *K. pneumoniae*; 1 *Peptostreptococcus sp*; 1 *Bacteroides sp* y sobre el total de verdaderos positivos, 31, suponen el 19,35%. Las dos bacteriemias por anaerobios, fueron sospechadas clínicamente, un paciente con absceso en cavidad oral, y un paciente con neoplasia intraabdominal y fiebre. La clasificación por microorganismos se encuentra en la **Tabla 23**. La medida de acuerdo entre el medio de crecimiento en aerobiosis y el medio de crecimiento en anaerobiosis, índice kappa es de 0,557 $p < 0,001$. La proporción de hemocultivos verdaderos positivos dentro del global de los verdaderos positivos en frasco de aerobiosis, es del 80% con un intervalo de confianza al 95% entre 65% y 94%, siendo en frasco de anaerobiosis del 74% con un intervalo de confianza al 95% entre 58% y 89%. La diferencia entre las proporciones de crecimientos en aerobiosis, y en anaerobiosis, es decir de los hemocultivos verdaderos positivos, no presenta significación estadística siendo la medida de acuerdo entre ambos medios de crecimiento índice Kappa estadísticamente significativa.

Tabla 23

**Microorganismos clasificados por medio de crecimiento en aerobiosis-
anaerobiosis, y valoración clínica. Año 2001**

Microorganismo	Negativo y/o contaminante		Verdadero positivo con o sin contaminante	
	Cultivo aerobiosis	Cultivo anaerobiosis	Cultivo aerobiosis	Cultivo anaerobiosis
No germen	9(20%)	45(95,7%)		
<i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo	25(55,6%)	2(4,3%)	1(4%)	1(4,3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(2,2%)		1(4%)	1(4,3%)
<i>Streptococcus acidominimus</i>			1(4%)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>			1(4%)	1(4,3%)
<i>Streptococcus anginosus</i>	1(2,2%)			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			4(16%)	2 (8,7%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo			1(4%)	1(4,3%)
<i>Escherichia coli</i>			12(48%)	12(52,2%)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>			1(4%)	1(4,3%)
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo				1(4,3%)
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Bacillus sp</i>			1(4%)	
<i>Corynebacterium sp</i> + <i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo	1(2,2%)			
<i>Corynebacterium sp</i>	1(2,2%)			
<i>Propionibacterium sp</i>	1(2,2%)			
<i>Micrococcus sp</i>	4(8,9%)		1(4%)	
<i>Micrococcus sp</i> + <i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo	1(2,2%)			
<i>Neisseria meningitidis</i>				1(4,3%)
<i>Neiseria meningitidis</i> + <i>Streptococcus oralis</i>			1(4%)	
<i>Peptoestreptococcus</i>				1(4,3%)
<i>Bacteroides sp</i>				1(4,3%)
<i>Gemella sp</i>	1(2,2%)			
TOTAL	45 (100%)	47(100%)	25(100%)	23 (100%)

Los porcentajes están dados por columnas.

Una vez analizados los medios de crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis, no existiendo diferencias significativas entre los mismos, se analizó si la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia era más volumen dependiente que medio de crecimiento dependiente (aerobiosis-anaerobiosis) en las bacteriemias de origen extrahospitalario diagnosticadas en un Servicio de Urgencias en el año 2001.

El objetivo de esta segunda parte del estudio es analizar la rentabilidad de los medios de cultivo para anaerobios frente a los medios de cultivo para aerobios, valorando si la posible diferencia existente entre ambos se debía al propio medio de cultivo o bien al volumen de extracción, en las bacteriemias de origen extrahospitalario diagnosticadas en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer orden.

Se comparan 35 ml de sangre procesada exclusivamente en aerobiosis frente a 30 ml de sangre procesada en aerobiosis y anaerobiosis (15 ml en aerobiosis y los otros 15 ml en anaerobiosis).

Se analizaron 152 grupos de hemocultivos (3 extracciones aerobios-anaerobios-aerobios).

Se diagnosticaron 31 bacteriemias verdaderas, de las cuales 17 (54,83%) crecieron simultáneamente en frasco de aerobios y anaerobios, 8 (25,80%) sólo en frasco de aerobios y 6 (19,35%) sólo en frasco de anaerobios.

1.-Primer grupo: En el grupo de medio de crecimiento para aerobios (total 35 ml), se recogieron 27 bacteriemias verdaderas positivas (25 en el grupo de 15ml y 20 en el grupo de 20 ml). El añadir 20 ml de sangre en medio de cultivo para aerobios, aporta 2 bacteriemias (por *Klebsiella pneumoniae*, y por *Escherichia coli*) que no habrían sido diagnosticadas con la extracción habitual de 15 ml en medio sólo en aerobiosis.

2.-Segundo grupo: En el grupo de medio de crecimiento aerobiosis 15 ml con anaerobiosis 15 ml (total 30 ml) se recogieron 31 bacteriemias verdaderas positivas. El añadir 15 ml en medio de cultivo para anaerobios, aporta 6 bacteriemias (3 por *Escherichia coli*, 1 por *Klebsiella sp*, 1 por *Bacteroides sp*, y 1 por *Peptoestreptococcus sp*) que no habrían sido diagnosticadas si sólo se hubieran realizado la extracción de 15 ml en medio para aerobios. Todas las bacteriemias verdaderas positivas en el grupo de aerobiosis (35 ml), lo fueron también en el grupo aerobiosis-anaerobiosis (30 ml).

La clasificación por microorganismos se encuentra en la **Tabla 24**.

La medida de acuerdo entre el medio de crecimiento de aerobiosis (35ml) y aerobiosis/anaerobiosis (30 ml), índice kappa es de 0,88 $p=0,057$. La proporción de hemocultivos verdaderos positivos en medio aerobio (35ml) dentro del global de los verdaderos positivos es del 87% con un intervalo de confianza al 95% entre 75% y 98%, siendo en frascos de aerobios/anaerobios del 100%. La diferencia entre las proporciones aerobios-anaerobios (30ml), y aerobio-aerobio (35 ml), es significativa (Macro !IC2PI V04.05.99)⁶³.

Proporciones: $P(30 \text{ ml ae/anae}) = 1$; $P(35 \text{ ml ae/ae}) = 0,87$. La diferencia absoluta entre las 2 proporciones es del 12,9 %, Sig.: 0,04. IC 95%: 1,1 %- 24,7%, a favor del procesamiento combinado de la sangre en aerobiosis y anaerobiosis frente al procesamiento exclusivo en aerobiosis.

Con la extracción de 35 ml en medio de crecimiento para aerobios la tasa de contaminantes es del 52,89% con un intervalo de confianza al 95% entre 43,6%, y 62%. Con la extracción aerobios/anaerobios (total 30 ml), la tasa de contaminantes es de 31,40%, con un intervalo

de confianza al 95% entre 23,3% y 40,5%, siendo pues la diferencia estadísticamente significativa en cuanto al crecimiento de contaminantes entre uno y otro tipo de extracción con una $p < 0,05$ (el añadir 15 ml en anaerobiosis supone obtener tan sólo dos contaminantes, la mayoría *Estafilococos coagulasa* negativos, frente a los 28 obtenidos si se añaden 20 ml de sangre procesados en aerobiosis) (**Tabla 25**) .

Tabla 24: Clasificación de los grupos de hemocultivos verdaderos positivos

Germen	Verdadero positivo con o sin contaminante (aerobio 15 ml /anaerobio 15 ml)		Verdadero positivo con o sin contaminante (aerobio 15 ml /aerobio 20 ml)	
	Cultivo aerobiosis 15 ml	Cultivo anaerobiosis 15ml	Cultivo aerobiosis 15 ml	Cultivo aerobiosis 20 ml
<i>Staphylococcus coagulasa</i> -	1(4%)	1(4,3%)	1(4%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(4%)	1(4,3%)	1(4%)	1(5%)
<i>Streptococcus acidominimus</i>	1(4%)		1(4%)	1(5%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1(4%)	1(4,3%)	1(4%)	1(5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4(16%)	2(8,7%)	4(16%)	3(15%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus coagulasa</i> -	1(4%)	1(4,3%)	1(4%)	
<i>Escherichia coli</i>	12(48%)	12(52,2%)	12(48%)	10(50%)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus coagulasa</i> -				1(5%)
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1(4%)	1(4,3%)	1(4%)	1(5%)
<i>Klebsiella sp</i>				1(5%)
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Staphylococcus sp</i> coagulasa negativo		1(4,3%)		
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Bacillus sp</i>	1(4%)		1(4%)	
<i>Micrococcus sp</i>	1(4%)		1(4%)	1(5%)
<i>Neisseria meningitidis</i>		1(4,3%)		
<i>Neiseria meningitidis</i> + <i>Streptococcus oralis</i>	1(4%)		1(4%)	
<i>Peptoestreptococcus</i>		1(4,3%)		
<i>Bacteroides sp</i>		1(4,3%)		
TOTAL	25(100%)	23(100%)	25(100%)	20(100%)

Tabla 25 :Clasificación de los grupos de hemocultivos contaminantes o negativos

Germen	Negativo y/o contaminante (aerobio 15 ml/ anaerobio 15 ml)		Negativo y/o contaminante (aerobio 15 ml/ aerobio 20 ml)	
	Cultivo aerobiosis	Cultivo anaerobiosis	Cultivo aerobiosis	Cultivo aerobiosis
No germen	9(20%)	45(95,7%)	9(20%)	22(44%)
<i>Staphylococcus sp coagulasa negativo</i>	25(55,6%)	2(4,3%)	25(55,6%)	25(50%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
<i>Corynebacterium sp + Staphylococcus sp coagulasa negativo</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
<i>Corynebacterium sp</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
<i>Propionibacterium sp</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	1(2%)
<i>Micrococcus sp</i>	4(8,9%)		4(8,9%)	1(2%)
<i>Micrococcus sp+ Staphylococcus sp coagulasa negativo</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
<i>Streptococcus oralis</i>				1(2%)
<i>Gemella sp</i>	1(2,2%)		1(2,2%)	
TOTAL	45 (100%)	47(100%)	45 (100%)	50 (100%)

2.3 DISCUSIÓN

2.3.A.- DISCUSIÓN DE LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO DE CRECIMIENTO BACTEC NR 730 EMPLEADO EN EL AÑO 1996-97:

Como ya se ha mencionado existen autores que defienden la posibilidad de suspender los medios de cultivos para anaerobios basándose en la posible predictibilidad de las bacteriemias por los mismos, manteniendo sólo los medios de cultivo para aerobios^{27,64,26}. Los pacientes con mayor riesgo de bacteriemia por anaerobios, incluirían a aquellos que experimenten trauma abdominal o pélvico, enfermedad intraabdominal o pélvica (enfermedad inflamatoria intestinal, o enfermedad inflamatoria pélvica) o aquellos que han sufrido cirugía abdominal o pélvica, afirmando que las causas de bacteriemia por anaerobios son predecibles y no cambiantes⁶⁵.

Como ya se comentó en la introducción del estudio, en el trabajo realizado por Morris et al.³⁵ se sugiere un incremento del 6% en los aislamientos clínicamente significativos si un frasco de anaerobios se incluía con dos frascos de aerobios en casos clínicamente sugestivos de bacteriemias por anaerobios, apoyado por el hecho de que las bacteriemias por anaerobios representan una minoría dentro del conjunto global de las bacteriemias. En otros estudios el foco de infección no era obvio hasta en el 16% de los casos de bacteriemias por anaerobios³⁵ y otros autores encuentran una pérdida de hasta el 15% de aislamientos significativos cuando no se incluyen frascos de anaerobios y sólo se realiza extracción en medio de cultivos para aerobios³⁸, en nuestro estudio el 17,5%.

Por otro lado, existen estudios que apoyan la idea de suspender los medios de cultivo para anaerobios basándose en el mayor rendimiento de los cultivos en medio para aerobios que en medio de anaerobios. Dichos estudios refieren mayor número de crecimientos en medios de cultivo para aerobios que en medios de cultivo para anaerobios de forma global, exceptuando los microorganismos anaerobios estrictos⁶⁶. En el estudio de Blazevic et al⁶⁷, se aislaban más *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, *Pseudomonas spp*, y *Staphylococcus epidermidis* en medios para aerobios que en anaerobiosis con diferencias estadísticamente significativas. En algunos estudios, la práctica de mantener hemocultivos para anaerobios optimiza la recuperación de ciertos microorganismos que incluyen ciertas especies de estafilococos, estreptococos, enterobacterias, y enterococos. Algunos autores^{28, 35, 68} pero no todos^{23, 66, 69} muestran que dichos microorganismos crecen mejor en frascos para anaerobios.

En nuestro estudio, en el caso de sospecha de bacteriemia se observa que la extracción simultánea de hemocultivos en medio de aerobios y de anaerobios, aumenta de forma significativa la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, y no sólo a expensas del diagnóstico de bacteriemias producidas por microorganismos anaerobios como ya han afirmado otros autores.

También en otro estudio las bacterias anaerobias facultativas, especies de estafilococos y de estreptococos se aíslan con más frecuencia en frascos para anaerobios⁷⁰. El análisis de los dos medios de cultivo, medio de aerobios, y medio para anaerobios muestra que en los medios de cultivo para anaerobios se aíslan más bacterias anaerobias facultativas, que incluyen por ejemplo enterococos, y variantes nutricionales de estreptococos, así como en general por todos los microorganismos anaerobios estrictos. La superioridad de recuperación

de variantes nutricionales de estreptococos por los medios de cultivo para anaerobios, aunque raras, podrían ser importantes sobre todo para el diagnóstico de endocarditis causadas por este tipo de microorganismo ⁷¹. De mayor importancia es la habilidad de los medios de cultivo para anaerobios de diagnosticar mayor número de bacteriemias por enterococo, dado el creciente interés de este microorganismo en las bacteriemias nosocomiales y su frecuente asociación con la multiresistencia ⁷². En nuestro estudio no existen tales diferencias de forma significativa.

Existen otros estudios que también demuestran la utilidad de los medios de cultivo para anaerobios para el diagnóstico de bacteriemias por microorganismos aerobios anaerobios facultativos ^{73,23,35,74} como es el caso de las enterobacterias, dato ignorado en algún estudio como el de Sharp, quien recomendaba el uso rutinario de dos frascos en medio de cultivo para aerobios para el óptimo diagnóstico de bacterias y hongos, y el uso selectivo de medios de cultivo para anaerobios ³⁶, sin haber tenido en cuenta que algunos miembros de la familia de las enterobacterias crecen mejor en medio de cultivo de anaerobios que de aerobios.

Este aumento de la rentabilidad diagnóstica podría ser más volumen de sangre dependiente que medio de crecimiento dependiente ³⁴, aunque existen estudios en los que se demuestra que en los sistemas automatizados BACT-Alert (Organon Técnica,Dirham, NC), distribución similar de 10 ml de sangre en frasco de aerobios y en frasco de anaerobios supone un significativo mayor crecimiento de microorganismos que si los 10 ml se inoculan en un frasco para aerobios.

Al analizar los datos de las bacteriemias analizadas en el año 1996-1997 (**Tabla 15**), se observa que el rendimiento de los frascos para aerobios es similar al del frasco para

anaerobios en lo que se refiere a las bacteriemias extrahospitalarias, siendo el microorganismo que más frecuentemente crece en ambos tipo de frascos *E.coli*. Sin embargo al analizar las bacteriemias intrahospitalarias (**Tabla 18**) durante el período 1996-97, la rentabilidad de los hemocultivos procesados en aerobiosis es significativamente superior a la rentabilidad de los hemocultivos procesados en anaerobiosis, para el mismo volumen de sangre distribuido en ambos medios. En este segundo caso debe haber un factor de crecimiento medio dependiente, y que con toda probabilidad se debe a la microbiología de las bacteriemias intrahospitalarias, producidas más frecuentemente por microorganismos gram positivos, como los estafilococos coagulasa negativos, con crecimientos significativamente superiores en aerobiosis que en anaerobiosis, por las fungemias con crecimientos significativamente superiores en aerobiosis que en anaerobiosis, y otros gram negativos⁷⁵ no fermentadores por el mismo motivo .

En resumen: en la práctica clínica habitual en el manejo de las sospechas de bacteriemia, los hemocultivos para anaerobios aumentan de forma significativa la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia, y no solo a expensas de microorganismos anaerobios, sino de otros aerobios anaerobios facultativos (enterococos, estreptococos, y enterobacterias). Por el contrario los medios de crecimiento en medio aerobio son más rentables desde el punto de vista diagnóstico en las bacteriemias por Micobacterias, en las fungemias, bacteriemias por Estafilococos coagulasa negativos, Staphylococcus aureus²³ , Neisseria sp, Pseudomonas sp y Acinetobacter sp, estos dos últimos microorganismos más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos, como también se observa en nuestros resultados. En nuestro estudio, en las bacteriemias de adquisición extrahospitalaria, la rentabilidad de los medios de crecimiento para aerobios y anaerobios fue similar durante

el período 1996-97. Estos resultados han sido descritos por otros investigadores⁷⁶. Así, en los estudios de Tenney, se recuperaban más hongos, gonococos, y Eubacterium en medios para aerobios suplementados con peptona que en medio para anaerobios, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, en las bacteriemias de adquisición intrahospitalaria, así como en las bacteriemias diagnosticadas en Unidades específicas como es la Unidad de Cuidados Intensivos médicas, los hemocultivos en aerobiosis son significativamente más rentables que los medios de cultivo en anaerobiosis.

2.3.B.- DISCUSIÓN DE LA RENTABILIDAD DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA CON EL MEDIO DE CRECIMIENTO BACTEC 9240, EN SOSPECHAS DE BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIAS DIAGNOSTICADAS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS EN EL AÑO 2001.

En este estudio en el que se analiza la rentabilidad del medio BACTEC 9240 llaman la atención los siguientes datos: en primer lugar la presencia de 6 episodios de bacteriemias verdaderas (19,35%) del total 31 episodios con crecimiento sólo en frasco de anaerobios y que no habrían podido ser identificados si no se hubieran realizado hemocultivos en medio para anaerobios. Este dato independientemente de su significación estadística, tiene un importante valor clínico puesto que su no realización habría supuesto la mencionada pérdida de 6 bacteriemias verdaderas. Estas bacteriemias no sólo son causadas por microorganismos anaerobios estrictos, sino también por microorganismos aerobios-anaerobios facultativos, como ya hemos mencionado previamente. Los crecimientos aportados por los medios de cultivo en anaerobiosis son medio dependiente, en lo que se refiere a los microorganismos

anaerobios estrictos, pero sobre todo volumen dependiente ya que se aportan 15 ml de sangre además de los otros 15 ml procesados en aerobiosis, para microorganismos aerobios-anaerobios facultativos como son por ejemplo las enterobacterias, que por otro lado son los microorganismos más frecuentemente implicados en las bacteriemias extrahospitalarias. Globalmente además no existen diferencias significativas en la rentabilidad diagnóstica de bacteriemias entre los medios de cultivo para aerobios y los medios de cultivo para anaerobios, con un volumen de 15 ml de sangre procesado en cada uno de los dos medios. Pero sí hay diferencia significativa entre los crecimientos producidos en un solo medio al compararlos con los dos medios simultáneamente, y que como hemos dicho, se debe al propio medio de cultivo, pero sobre todo al aumento del volumen de sangre procesado: 15 ml de sangre frente a 30 ml.

La pregunta que se plantea es la posible utilidad de la sustitución de los frascos de anaerobios por frascos de aerobios, dejando sólo el frasco de anaerobios en caso de sospecha de bacteriemia por anaerobios. La puntualización a este último dato sería si la pérdida de aislamientos significativos depende más de la pérdida de volumen de extracción, al no hacer extracción en medios para anaerobios, que de la propia rentabilidad del medio de cultivo para anaerobios como ya se ha mencionado previamente. Si se sustituyera la extracción de anaerobios por otra de aerobios, manteniendo el mismo volumen total de extracción, ¿se mantendría la rentabilidad de los hemocultivos, dada además la baja incidencia de bacteriemias por anaerobios ?. Como afirman algunos autores como James et al.^{34,77} y dado que en caso de bacteriemia por anaerobios, el conocimiento de éstas rara vez supone una modificación en el tratamiento empírico pautado⁷⁸.

Resumiendo, en función de los datos obtenidos en nuestro estudio, los frascos de hemocultivos para anaerobios independientemente del modelo BACTEC empleado, aumenta de forma significativa la rentabilidad de los hemocultivos, y este hecho no es debido sólo a la detección de microorganismos anaerobios estrictos, sino que incluye además aerobios-anaerobios facultativos. Este aumento de rentabilidad es además superior en las bacteriemias extrahospitalarias (sin diferencias significativas entre medios de cultivo para aerobiosis y anaerobiosis) frente a las bacteriemias intrahospitalarias (con diferencias significativas entre los medios de crecimiento para aerobiosis y anaerobiosis a favor de los primeros) . Estos resultados se deben al propio medio de crecimiento, al aumento de volumen de extracción, y a la microbiología específica de las bacteriemias intrahospitalarias y extrahospitalarias.

Al analizar si la diferencia en la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia si se realizan medios de cultivo para anaerobios es más volumen dependiente que medio de crecimiento dependiente en las bacteriemias de origen extrahospitalario diagnosticadas en un Servicio de Urgencias en el año 2001, se observa que el número de bacteriemias verdaderas desde el punto de vista cuantitativo es superior, con el volumen total de 30 ml (15 ml aerobios / 15 ml anaerobios), que con 35 ml en frascos de aerobios, con una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, y como ya hemos mencionado en apartados anteriores y ya descrito en múltiples artículos, está demostrado que el aumento de volumen de extracción, tanto en medio de aerobios, como en medio de anaerobios, aumenta la rentabilidad global del hemocultivo ^{77,79, 80, 81}. El uso rutinario de volúmenes de al menos 30 ml de sangre está basado en estudios previos en los que los autores demuestran que el volumen óptimo de sangre para el diagnóstico de bacteriemia es de 20-30 ml por extracción ^{45, 82}. El uso de un

solo frasco para aerobios resultaría en una disminución de al menos un 27% en el diagnóstico de bacteriemia. Estos datos son consistentes con el hecho de que en adultos la adición de 1 ml de sangre incrementa las tasas de diagnósticos en un 3%. Las mayores tasas de aislamiento en frascos pediátricos se debe probablemente a la mayor concentración de bacterias por ml de sangre en niños que en adultos (hasta 1000 veces más)⁸³, además en el momento actual existe un consenso generalizado de no extraer de forma sistemática hemocultivos para anaerobios en los niños^{84, 85, 86}.

En función de los intervalos de confianza obtenidos con nuestro estudio, la diferencia de bacteriemias diagnosticadas con uno u otro tipo de extracción es al menos de un 1,1% (rango de un 1,1% a un 24,7 %) a favor de medio aerobio-anaerobio que frente a un volumen similar de extracción procesado en medio de crecimiento sólo para aerobios, rango quizás excesivamente abierto debido al número de casos. Este hecho no se debe sólo al crecimiento de microorganismos anaerobios estrictos en los frascos para anaerobios, sino también a los aerobios-anaerobios facultativos como las enterobacterias como ya hemos mencionado con anterioridad.

Un dato de interés es el número de contaminantes en los dos grupos (**Tabla 25**). Obsérvese que el número de contaminantes en los frascos de cultivo aerobios-anaerobios (total 30 ml) es de 38 (25 % de todos lo grupos de hemocultivos extraídos, 152), mientras que en el grupo de frascos de hemocultivos aerobio-aerobio (total 35 ml), es de 64 (42% de todos los hemocultivos extraídos, 152), diferencia que es estadísticamente significativa con una $p < 0,05$, lo cual hace pensar que suponiendo que la rentabilidad clínica del hemocultivo para aerobios-anaerobios, frente al aumento de volumen de los hemocultivos para aerobios fuese similar, la realización de hemocultivos para anaerobios permite disminuir el número de

contaminantes sin disminuir la rentabilidad clínica, hecho que se acompaña de disminución de costos y tiempos de procesamiento de frascos de hemocultivos en las sospechas de bacteriemias de origen extrahospitalario. Este dato se debe al hecho de que los microorganismos más frecuentemente contaminantes en las bacteriemias de origen extrahospitalario son los estafilococos coagulasa negativo, que por la propia epidemiología de dichas bacteriemias, rara vez son patógenos causantes de bacteriemias verdaderas en el ámbito extrahospitalario, como también está descrito en otros trabajos como el de Stalnikowicz et al⁸⁷, en el que analizan las bacteriemias en un servicio de urgencias y en donde los contaminantes prácticamente triplican a las bacteriemias verdaderas (9,7% de contaminantes frente a 3,4% de hemocultivos verdaderos), siendo los estafilococos coagulasa negativos los contaminantes más frecuentes (en el 49% de los casos), y sin producir ninguna bacteriemia verdadera producida por este microorganismo. Esto no es extrapolable a las bacteriemias de origen intrahospitalario, ya que, en nuestro estudio (períodos 1985-86, y 1996-97), se diagnosticaron de forma global 173 bacteriemias verdaderas por estafilococos coagulasa negativos, de los que 139 (80%) fueron de origen intrahospitalario y 34 (20%) de origen extrahospitalario, diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,05$. De estas 173 bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos, 148 (85%) fueron de origen endovascular y asociadas a catéter. Por otro lado del total de las bacteriemias estudiadas, 243 (24,8%) tuvieron como origen el catéter o infección endovascular, siendo los microorganismos responsables de las mismas 148 *Staphylococcus* coagulasa negativos, 14 *Candida spp* , 3 por *Acinetobacter sp*, 1 *Pseudomonas spp* y 22 *Staphylococcus aureus*, todos ellos microorganismos con mejores crecimientos en medio de aerobios que en los de anaerobiosis²⁷ y que juntos suponen el 77%

de los microorganismos causantes de bacteriemia de origen vascular y catéter

(**Tablas 26-27**).

El altísimo porcentaje de contaminantes se debe probablemente a que los hemocultivos de las bacteriemias de origen extrahospitalaria se extraen mayoritariamente en el área de urgencias, y probablemente las medidas de asepsia están influenciadas por la sobrecarga asistencial. Hay que recordar que si los hemocultivos son realizados correctamente no más del 2-3% deberían de estar contaminados ⁸⁸.

Tabla 26: períodos 1985-86, y 1996-97

Origen vascular de las bacteriemias estratificado por adquisición (extra/intrahospitalaria)

adquisición			origen vascular		Total
			si	no	
extrahospitalario	microorganismo	polimicrobiana	6	25	31
		<i>E.coli</i>	1	165	166
		<i>Klebsiella sp</i>	3	17	20
		<i>Staphylococcus cn</i>	21	13	34
		<i>Candida sp</i>	1	2	3
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3	53	56
		<i>Streptococcus grupo A</i>	1	8	9
		<i>T.beigelii</i>	1		1
		<i>Alcaligenes faecalis</i>	1		1
		Total			38
intrahospitalario	microorganismo	polimicrobiana	18	32	50
		<i>E.coli</i>	6	65	71
		<i>Klebsiella sp</i>	3	15	18
		<i>Enterobacter sp</i>	7	18	25
		<i>Staphylococcus cn</i>	123	16	139
		<i>Enterococcus sp</i>	3	11	14
		<i>Streptococcus sp</i>	2	8	10
		<i>Corynebacterium sp</i>	1		1
		<i>Candida sp</i>	13	5	18
		<i>Staphylococcus aureus</i>	19	26	45
		<i>Serratia sp</i>	5	8	13
		<i>Acinetobacter sp</i>	3	7	10
		<i>Pseudomonas sp</i>	1	15	16
		<i>Leuconostoc sp</i>	1		1
		Total			205

Obsérvese en esta tabla, que de forma global, las bacteriemias con origen vascular son mucho más frecuentemente intrahospitalarias (205 casos, 20,8% del total) que extrahospitalarias (38 casos, 3,8% del total).

Tabla 27: períodos 1996-97

Bacteriemias de origen vascular estratificadas por adquisición y medio de crecimiento

1996-97

Medio de crecimiento del verdadero positivo	adquisición	microrganismo		origen vascular		Total
				si	no	
aerobios	extrahospitalario	microrganismo	<i>Staphylococcus cn</i>	2	2	2
			<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4	5
			<i>Alcaligenes faecalis</i>	1		
		Total		4	44	48
	intrahospitalario	microrganismo	<i>Staphylococcus cn</i>	11	3	14
			<i>Enterococcus sp</i>	1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1	1	2	
<i>Acinetobacter sp</i>			3	2	5	
	Total		20	30	50	
anaerobios	extrahospitalario	microrganismo	<i>Staphylococcus cn</i>	2		2
			<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	3
			Total	3	40	43
	intrahospitalario	microrganismo	<i>Staphylococcus cn</i>	2		2
			<i>Leuconostoc sp</i>	1		1
			Total	6	18	24
aerobios/anaerobios	extrahospitalario	Total	23	146	169	
	intrahospitalario	Total	64	58	122	

En esta tabla se observa que en los diagnósticos de bacteriemia de origen vascular los medios de cultivo para anaerobios aportan 9 bacteriemias frente a 24 con crecimiento exclusivamente en medios de cultivo para aerobios (hay 87 bacteriemias con crecimiento simultáneo en ambos medios de cultivo), diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mejor rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para aerobios en el diagnóstico de bacteriemias de origen vascular. Esta diferencia es además especialmente llamativa en las bacteriemias de origen vascular intrahospitalarias (20 frente a 6), y no en las extrahospitalarias (4 frente a 3).

En vista de los datos obtenidos, probablemente es necesario mantener los frascos de hemocultivos para anaerobios de forma sistemática en las sospechas de bacteriemia de origen extrahospitalario, en lugar de aumentar el volumen de extracción en medio de aerobios ya que el número de diagnósticos es al menos similar, disminuyendo el número de contaminantes, con lo que supone en cuanto a ahorro de tiempo y costes de procesamiento e identificación. Probablemente en las bacteriemias de origen intrahospitalario, y al menos en aquellas con sospecha de foco endovascular o asociado a catéter podrían sustituirse los medios de cultivo para anaerobios por un volumen de extracción igual procesado para aerobios.

OBJETIVO 3

BACTERIEMIAS Y RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS DE CULTIVO PARA ANAEROBIOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

- **Análisis de la prevalencia de bacteriemias por anaerobios, y rentabilidad de los medios de crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis en una Unidad de Cuidados Intensivos. Análisis de las bacteriemias diagnosticadas en una UCI desde Mayo de 2005 hasta Octubre de 2007.**

3.1.-INTRODUCCIÓN:

La incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes críticos es entre 2 y 10 veces superior a la de otros grupos de pacientes, y dentro de las infecciones nosocomiales, las bacteriemias que se diagnostican en la UCI tiene particular interés debido a su influencia en la morbimortalidad y en los costos que conllevan^{89, 90, 91}.

3.2.-OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es la realización de un estudio descriptivo de las bacteriemias diagnosticadas en una UCI médico-quirúrgica, analizando además la rentabilidad de los medios de crecimiento en aerobiosis y en anaerobiosis . La pregunta a responder sería: ¿se pueden suprimir los medios de cultivo para anaerobios en las Unidades de Cuidados Intensivos, dadas las peculiaridades de las bacteriemias y orígenes de las mismas?. Dicha supresión y su sustitución por medios de cultivo exclusivamente en aerobiosis ¿aumentaría la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia de los hemocultivos?.

3.3.-MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han analizado todos los hemocultivos positivos extraídos en una UCI médico-quirúrgica de un hospital de 2º orden, Hospital de Fuenlabrada de Madrid, de 350 camas con servicios de Cirugía general, Ginecología y Obstetricia, Medicina Interna, Cardiología, Digestivo, Traumatología, Urología, Pediatría (si estos pacientes precisaban de ingreso en UCI, lo hacían en otros centros especializados) y Unidad de Cuidados Intensivos desde mayo de 2005 a octubre de 2007. Los datos recogidos fueron: hemocultivo verdadero positivo (bacteriemia) o contaminante (todas las

sospechas de crecimiento de hemocultivos eran avisadas por el servicio de microbiología en el momento del crecimiento en el frasco de hemocultivo), sexo del paciente, edad, fecha de ingreso hospitalario, fecha de ingreso en UCI, motivo de ingreso en UCI, días en UCI y en el hospital en el momento de la extracción de los hemocultivos, medio de crecimiento de los microorganismos (aerobios, anaerobios o ambos), microorganismo y foco de origen de la bacteriemia. La indicación de la extracción dependía del facultativo de UCI responsable del paciente, quien además recogía de forma sistemática los cultivos microbiológicos del paciente así como su valoración como hemocultivo verdadero positivo o contaminante. Los crecimientos se clasificaron en positivos verdaderos (bacteriemia) y contaminantes siguiendo los siguientes criterios:

Se consideró un hemocultivo verdadero positivo (bacteriemia) cuando se aisló en al menos un frasco de hemocultivos, alguno de los siguientes microorganismos: cocos grampositivos diferentes de *Staphylococcus coagulasa-negativo*, bacilos gramnegativos u hongos. También se consideró positivo cuando en las 2 parejas de hemocultivos se aisló *Staphylococcus coagulasa-negativo* en al menos un frasco de cada pareja y el paciente presentaba clínica compatible con bacteriemia. El hemocultivo se consideró contaminante cuando se aisló, en un solo frasco, *Staphylococcus coagulasa-negativo*, *Bacillus sp*, *Propionibacterium acnes* o *Corynebacterium sp* sin clínica sugestiva. En el caso de que el aislamiento en un solo frasco de *Staphylococcus coagulasa-negativo* se asociara con catéter intravascular colonizado (> 15 unidades formadoras de colonias) por el mismo microorganismo, se consideró el hemocultivo como positivo si su médico en UCI inició tratamiento a raíz de dicho resultado.

La adquisición de la bacteriemia se consideró comunitaria a aquella que tenía su origen en la comunidad y era detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pudiera haberla inducido.

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

La sistemática habitual de extracción de hemocultivos consiste en la extracción de dos parejas de hemocultivos con un frasco para aerobios y uno para anaerobios por extracción, realizando dos extracciones simultáneas en sitios de venopunción diferentes. El volumen total de sangre extraído oscila entre 20 y 30 ml de sangre por paciente repartida entre los 4 frascos de hemocultivos. Los frascos de hemocultivos eran procesados en el sistema BACT ALERT de crecimiento, donde de forma habitual eran procesados y cultivados durante 1 semana, considerándolos negativos si a la semana no se había producido crecimiento.

Se consideró el mismo episodio de bacteriemia si se producía una nueva extracción con crecimiento del mismo microorganismo en los 5 días siguientes a la primera extracción.

Análisis estadístico:

Para el cálculo de los porcentajes de las variables categóricas se realizaron tablas de contingencia con análisis de X^2 . Si alguna de las casillas tenía un valor menor a 5 se empleo el test exacto de Fisher. Las comparaciones entre las proporciones de crecimiento en los medios de cultivo para aerobios y anaerobios se realizó con la prueba Z de comparación de proporciones independientes comprobando previamente que se cumplieran las condiciones de aplicación, con muestra superior a 30 casos, y productos correspondientes superiores a 5, comprobando además que las proporciones observadas se encontraban en el intervalo 0,1-0,9. De forma paralela se aplicó la macro para el cálculo del INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DIFERENCIA ENTRE DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES DE LA RAZÓN DE ODDS, 1998 © J.M.Domenech-Massons y R.Granero-Perez, procesados en el procesador estadístico SPSS.

Para calcular la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó la prueba t de student de comparación de medias, previa aplicación del test de Levin para comprobar la existencia o no de homogeneidad de varianzas.

3.4.-RESULTADOS:

Desde mayo de 2005 a noviembre de 2007 se obtuvieron un total de 128 grupos de hemocultivos (2-4 frascos por grupo) positivos correspondientes a un total de 100 pacientes. A partir de los grupos de hemocultivos extraídos se diagnosticaron 73 bacteriemias (57% de los grupos de hemocultivos). Más del 75% de los pacientes tenían extraídas dos parejas de hemocultivos (4 frascos). Los grupos de hemocultivos contaminantes fueron 52 (40% de todos los crecimientos) (**Tabla 28**). 3 casos no fueron valorables. La incidencia de bacteriemia fue de 6,1 por 100 ingresos en UCI (durante los años 2006 y 2007).

Tabla 28: Bacteriemias y contaminantes clasificados por medio de crecimiento.

	tipo de frasco de hemocultivo en el que hay crecimiento			Total	
	aerobios	anaerobios	aerobios y anaerobios		
Bacteriemia	15 20,5%	7 9,6%	51 69,9%	73 100,0%	p= 0,06
Contaminante	17 33,3%	15 29,4%	19 37,3%	51 100,0%	p= NS
Total	32 26,0%	22 17,3%	70 56,7%	124 100,0%	

De las 73 bacteriemias diagnosticadas, 66 presentaron crecimiento aerobiosis, y 58 en anaerobiosis, diferencia del 10,9% a favor de los medios de cultivo en aerobiosis (IC 95% -0,5% y 22%) ,OR=2,438 (IC 95%:0,93 - 6,39) Sig=0,06.

En el 35,61% (26 casos) el motivo de ingreso en UCI estuvo directamente relacionado con complicaciones quirúrgicas.

La mortalidad directa o indirectamente relacionada con la bacteriemia fue del 17,8%.

Bacteriemias y contaminantes:

Datos generales: 73 bacteriemias: 50 hombres (68,5%), y 23 mujeres (31,5%). La edad media fue de 61,9 años (DE 13,64 años), mediana de 62 años. El 25% de los pacientes tenían más de 74 años de edad. Días en UCI a fecha de extracción de hemocultivos : media 12,23 días, mediana de 5 días.

Días en el hospital a fecha de extracción de hemocultivos: media 17,25 días, mediana de 11 días.

Comparando estos datos con los contaminantes, en estos últimos fueron 31 hombres (59,6%), y 21 mujeres (40,4%), edad media de 62,9 años (DE 13,98 años), mediana de 65 años. Días en UCI a fecha de extracción de hemocultivos: media 5,96 días, mediana de 1 días. Días en el hospital a fecha de extracción de hemocultivos: media 7,94 días, mediana de 4 días.

La diferencia entre la media de días de estancia hospitalaria a la fecha de extracción de hemocultivos verdaderos positivos en relación a la obtención de contaminantes fue de 9,3 días IC 95% (2,96-15,65) p0,04.

La diferencia entre la media de días de estancia en UCI a la fecha de extracción de hemocultivos verdaderos positivos en relación a la obtención de contaminantes fue de 6,27 días IC 95% (0,61-11,94) p0,03.

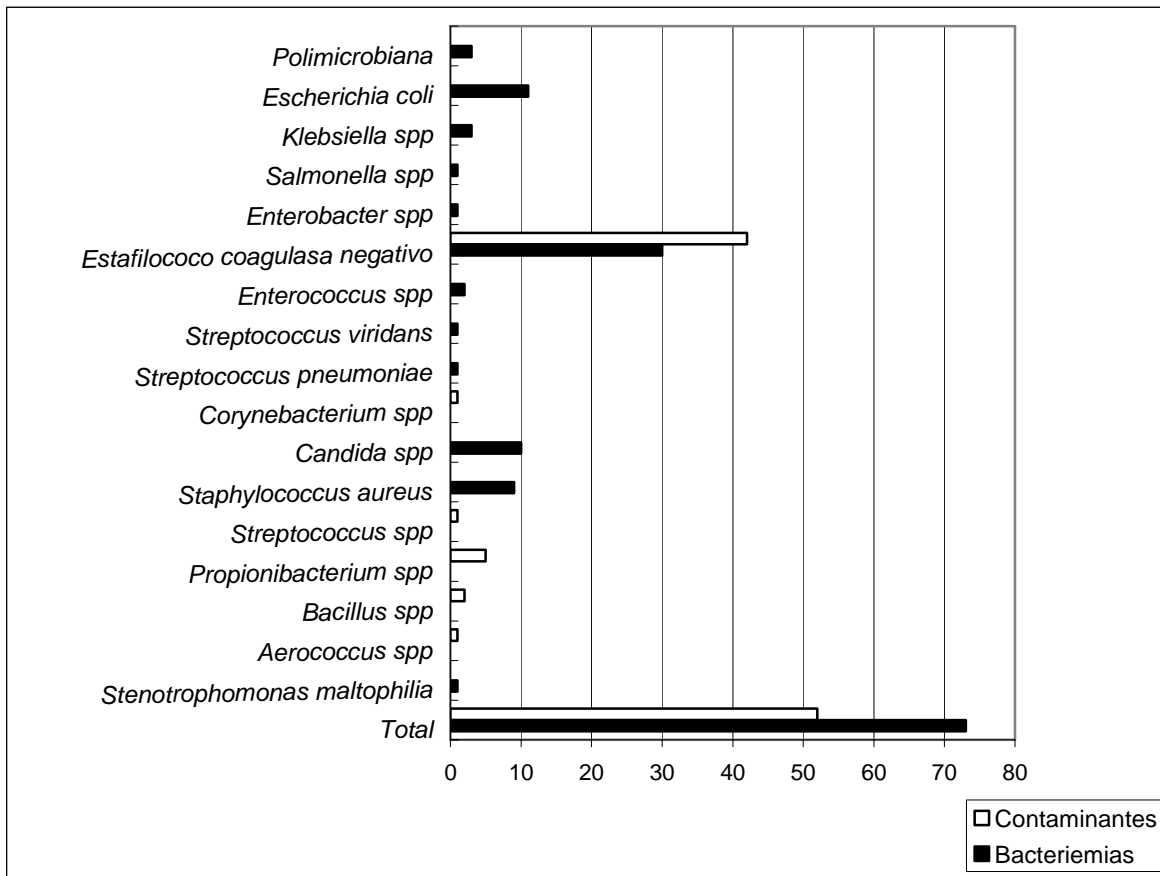
En relación con los microorganismos (**Figura 16**): Gramnegativos 23,4% (17 bacteriemias), siendo *E. coli* el más frecuente con 11 bacteriemias, seguido por *Klebsiella spp* con 3 y *Salmonella sp*, *Enterobacter sp*, *Stenotrophomonas maltophilia* con 1 bacteriemia.

Grampositivos 58,8% (43 bacteriemias) siendo los estafilococos coagulasa negativos los más frecuentes con 30 bacteriemias (40% de todas las bacteriemias en UCI), seguido por

Staphylococcus aureus con 9 bacteriemias, y *Streptococcus spp* (*S. pneumoniae* y *S. viridans*), y *Enterococcus spp* con 2 bacteriemias cada uno de ellos.

Figura 16:

Tipos de microorganismos en las bacteriemias y en los crecimientos considerados como contaminantes.



La diferencia de incidencias de bacteriemias en UCI por los grampositivos frente a los gramnegativos tiene significación estadística con una $p=0,0001$ a favor de los grampositivos.

Polimicrobianas: 3 bacteriemias. Dos de ellas de origen digestivo (*Pseudomonas aeruginosa* con *Enterobacter spp* , y *Klebsiella pneumoniae* con *Escherichia coli*). La tercera fue de origen vascular (catéter) con crecimiento de *S.aureus* y *S.hominis*.

Fungemias: *Candida spp* (10 bacteriemia s), lo que supone un total del 13,7% de todas las bacteriemias-fungemias diagnosticas en UCI en el periodo analizado.

No ha habido ninguna bacteriemia por anaerobios en el periodo estudiado (mayo 2005-noviembre 2007).

En relación a los hemocultivos contaminantes, el microorganismo más frecuentemente contaminante es el estafilococo coagulasa negativo.

Los estafilococos coagulasa negativos con 41 casos suponen el 80,4% de todos los contaminantes. *Propionibacterium spp* con 5 casos, el 9,8% .

En relación con el origen de las bacteriemias (tabla 29), el más frecuente fue el catéter, con una significación $p < 0,005$. Catéter: 36 bacteriemias (49,3%), digestivo 14 (19,2%), desconocido 8 (11%), respiratorio 6 (8,2%), urinario 5 (6,8%), piel-partes blandas 2 (2,7%), osteoarticular 1 (1,4%), no analizables 2 bacteriemias (2,7%).

Tabla 29: Origen de las bacteriemias en UCI

	Número	Porcentaje
Catéter	36	49,3
Digestivo	14	19,2
Desconocido	8	11,0
Respiratorio	6	8,2
Urinario	5	6,8
Cutáneo	2	2,7
Osteoarticular	1	1,4
No valorable	1	1,4
Total	73	100,0

Catéter es el origen más frecuente de las bacteriemias en UCI, Sig < 0,005

Medios de crecimiento (Tablas 28 y 30):

De forma global, de las 73 bacteriemias, 66 (90,4%) presentaron crecimiento en medio de cultivo para aerobios, y 58 (79,5%) en medio de cultivo para anaerobios, siendo la diferencia absoluta de ambas proporciones del 10,9% (IC 95% -0,005 (-0,5%) - 0,22 (22%)) Sig: 0,06, siendo la razón de odds OR=2,438 Sig: 0,06 (IC 95% de OR: 0,93 – 6,39), mencionando los siguientes datos de interés:

Todas las candidemias (13% de las bacteriemias-fungemias) presentaron crecimiento sólo en aerobiosis diferencia con una significación de 0,001. La diferencia en la rentabilidad diagnóstica de los frascos de hemocultivos para aerobios entre las bacteriemias y las fungemias no es significativa $p=0,58$. La diferencia en la rentabilidad diagnóstica de los frascos de hemocultivos para anaerobios entre las bacteriemias y las fungemias sí es significativa $p < 0,05$ OR: 3 (1,46-6,13) a favor de las bacteriemias (no fungemias).

Los estafilococos coagulas negativos, microorganismo más frecuente como causa de bacteriemia en UCI (41 % de las bacteriemias), de 30 episodios, 28 (93,4%), presentaron crecimiento en aerobiosis, frente a 25 (83,4%) que presentaron crecimiento en anaerobiosis. Dicha diferencia de rentabilidad no tiene significación estadística $p=0,22$.

Tabla 30: Tipo de frasco de hemocultivo en el que se produce el crecimiento de los distintos microorganismos causantes de bacteriemia en UCI.

	tipo de frasco de hemocultivo en el que hay crecimiento			Total
	aerobios	anaerobios	aerobios y anaerobios	
polimicrobiana			3 100,0%	3 100,0%
<i>E.coli</i>		2 18,2%	9 81,8%	11 100,0%
<i>Klebsiella spp</i>			3 100,0%	3 100,0%
<i>Salmonella spp</i>			1 100,0%	1 100,0%
<i>Enterobacter spp</i>			1 100,0%	1 100,0%
Estafilococo coagulasa negativo	5 16,7%	2 6,7%	23 76,7%	30 100,0%
<i>Enterococcus spp</i>			2 100,0%	2 100,0%
<i>Streptococcus viridans</i>			1 100,0%	1 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			1 100,0%	1 100,0%
<i>Candida spp</i>	10 100,0%			10 100,0%
<i>Staphylococcus aureus</i>		3 33,3%	6 66,7%	9 100,0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			1 100,0%	1 100,0%
Total	15 20,5%	7 9,6%	51 69,9%	73 100,0%

Analizando globalmente todos los estafilococos coagulasa negativos (**Tabla 31**), hubo 71 crecimientos en los grupos de hemocultivos (30 verdaderos y 41 contaminantes). De los 71, 62 (87,3%) presentaron crecimiento en aerobiosis, y 50 (70,4%) presentaron crecimiento en anaerobiosis. La diferencia del 16,9% más de crecimientos de los estafilococos coagulasa negativos tiene una significación de $p=0,01$, IC 95% entre el 3% y el 30% .

Tabla 31: Crecimiento de estafilococos coagulasa negativos en frascos de hemocultivos:

sólo en aerobios, sólo en anaerobios, y en aerobios - anaerobios simultáneamente.

	tipo de frasco de hemocultivo en el que hay crecimiento			Total
	aerobios	anaerobios	aerobios y anaerobios	
Bacteriemia	5 16,7%	2 6,7%	23 76,7%	30 100,0%
Contaminante	16 39,0%	7 17,1%	18 43,9%	41 100,0%
Total	21 (29,6%)	9 (12,6%)	41 (57,7%)	71 (100%)

p=0,01, IC 95% entre el 3% y el 30% de más crecimientos de estafilococos coagulasa negativos en aerobiosis que en anaerobiosis.

En lo referente a los microorganismos gramnegativos (17 bacteriemias) en total 15 crecieron en aerobiosis, y 17 en anaerobiosis (dos bacteriemias por *E.coli* se diagnosticaron por su crecimiento exclusivamente en anaerobiosis) , sin diferencias significativas p= 0,14.

Medio de crecimiento y relación con el lugar de la adquisición de la bacteriemia: 59

(80,82%) bacteriemias verdaderas se consideraron de adquisición intrahospitalaria, y 13 (17,8%) de adquisición extrahospitalaria. En un caso no fue valorable. La distribución por microorganismos fue la siguiente:

Adquisición intrahospitalaria: estafilococos coagulasa negativos 29, *Candida spp* 8, *Escherichia coli* 7, *Staphylococcus aureus* 5, Polimicrobianas 3, *Klebsiella spp* 3, *Enterobacter sp* 1, *Enterococcus sp* 1, *Salmonella sp* 1, *Stenotrophomonas maltophilia* 1.

De las 59 bacteriemias intrahospitalarias 54 (91,52%) crecieron en aerobiosis, y 46 (77,96%) en anaerobiosis. La diferencia del 13,56% tiene una significación 0,04 con un IC 95% 0,8% - 26% a

favor de los medios de cultivo en aerobiosis. La razón de odds OR=3,052 Sig.:0,04 IC 95% de OR:1,012 a 9,204 (**Tabla 32**).

Tabla 32: Tipo de frascos de hemocultivos en los que se producen los crecimientos de las bacteriemias intrahospitalarias.

	tipo de frasco de hemocultivo en el que hay crecimiento			Total
	aerobios	anaerobios	aerobios y anaerobios	
Bacteriemia	13 22,0%	5 8,5%	41 69,5%	59 100,0%
Contaminante	9 56,3%	4 25,0%	3 18,8%	16 100,0%

De las 59 bacteriemias con criterios de adquisición intrahospitalaria, 54 presentaron crecimiento en aerobiosis, y 46 en anaerobiosis. Diferencia del 13,56% (IC 95% : 0,8% y 26%) a favor de los medios de crecimiento en aerobiosis. OR= 3,052 (IC 95% OR:1,012- 9,204). Sig:0,04.

Adquisición extrahospitalaria: *Staphylococcus aureus* 4, *Escherichia coli* 4, *Candida sp* 2, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus sp* , *Streptococcus sp* con un caso cada uno. En las 13 bacteriemias extrahospitalarias no hubo diferencias en los medios de crecimiento: 11 han crecido en aerobiosis y 11 en anaerobiosis, sin diferencia significativa.

3.5.-DISCUSIÓN :

Según distintos trabajos, la mortalidad asociada a bacteriemia nosocomial se encuentra en torno al 31.5% ⁹². A causa de este riesgo incrementado de mortalidad, las restricciones para la extracción de hemocultivos en las unidades de cuidados intensivos son bajas, lo que conlleva también una baja rentabilidad diagnóstica en relación a todas las muestras extraídas.

Diferentes investigadores han tratado de identificar diferentes factores predictores de bacteriemia ^{61, 93, 94} que marquen criterios definidos para la extracción de hemocultivos, sin que haya hasta el momento un consenso para los mismos.

Los factores descritos que se asocian a un aumento de rentabilidad de los hemocultivos son: la extracción de un volumen adecuado de sangre siendo el volumen óptimo de 20 a 30 ml ^{95,76}, evitar la extracción de hemocultivos de catéter, extraer los hemocultivos antes de la administración antibiótica, y evitar la repetición de extracción en las siguientes 72 horas del inicio de la antibioterapia, ya que raramente proporcionan información adicional a los hemocultivos extraídos inicialmente ^{96,97}.

Otro factor que podría aumentar la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos en UCI es la sustitución de los medios de cultivo para anaerobios por medios de cultivo para aerobios. Esta idea vendría apoyada por el hecho de la excepcionalidad de bacteriemias por anaerobios, por el aumento de las fungemias (13% de todas las bacteriemias-fungemias) con crecimiento exclusivamente en aerobiosis, por la presencia en estas unidades de bacteriemias causadas por microorganismos multirresistentes como son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp* con crecimientos casi exclusivo en aerobiosis ^{98, 99} y por la gran incidencia de bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos (que a su vez son los contaminantes más frecuentes).

En relación a este último dato, uno de los criterios empleados a la hora de decidir si son causa de verdadera bacteriemia o no, es el número de frascos de hemocultivos en los que se ha obtenido crecimiento. El procesamiento de los hemocultivos exclusivamente en aerobiosis podría favorecer el aumento de la rentabilidad diagnóstica y ayudar a discernir su valor como hemocultivo verdadero o contaminante dado el hecho de que presentan mejor crecimiento en aerobiosis que en anaerobiosis. En relación a este dato mencionar el trabajo de Riley et al¹⁰⁰ en el que compara los crecimientos en dos frascos de aerobiosis (Bact Alert), frente a un frasco en aerobiosis y uno en anaerobiosis. En la pareja de hemocultivos en aerobiosis y anaerobiosis se recuperan de forma significativa más microorganismos, más cocos gram positivos, más *Staphylococcus aureus*, más enterobacterias y más anaerobios. Al individualizar los crecimientos en aerobiosis y anaerobiosis se observó que en el frasco de aerobiosis crecieron más neumococos, más estafilococos coagulasa negativos y otros gram negativos, mientras que en el hemocultivo en anaerobiosis creció más *Staphylococcus aureus* y anaerobios.

En nuestro estudio es llamativa la ausencia de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Acinetobacter baumannii*. Los factores que pueden haber influido en este hecho son la existencia de una población joven en el área de la ciudad de Fuenlabrada, la escasa presencia de centros de paliativos, residencias geriátricas y asilos, y sobre todo la reciente apertura del Centro Hospitalario y de su Unidad de Cuidados Intensivos, que comenzó a funcionar en junio del año 2004.

En relación con las fungemias ya mencionadas, el sustituir los 10 ml procesados en anaerobiosis, por 10 ml en aerobiosis, daría lugar al procesamiento de los 20 ml exclusivamente en aerobiosis, aumentando la rentabilidad del hemocultivo, al aumentar el volumen de sangre con procesamiento en medio de cultivo útil para crecimiento que pasaría de 10 ml (aerobiosis), a 20 ml en aerobiosis siguiendo así la recomendación óptima de procesar al menos 20 ml de sangre ⁷⁶.

Un último factor que puede influir en la rentabilidad de los medios de cultivo en UCI son los días de estancia hospitalaria. En el estudio la media de días de estancia en UCI es significativamente superior en los hemocultivos considerados como significativos que en los contaminantes. En el trabajo de Arias et al ¹⁰¹ se concluye que la obtención de hemocultivos a partir de la segunda semana de estancia del paciente en UCI se acompaña de un mejor rendimiento del hemocultivo frente a las extracciones que se realizan en los primeros días del ingreso (en nuestro estudio a partir del 6º día). Este dato también descrito por otros autores ¹⁰² podría deberse al hecho de que en la mayor parte de las series, las bacteriemias más frecuentes fueron las asociadas a catéter, y éstas están directamente relacionadas con la duración del uso de los dispositivos intravasculares ¹⁰³.

Resumiendo, los microorganismos que más frecuentemente producen bacteriemias en UCI son los cocos gram positivos y de ellos los estafilococos coagulasa negativos. El origen más frecuente de la bacteriemia son los dispositivos intravasculares.

Las candidemias son un porcentaje importante de las bacteriemias-fungemias.

Por otro lado, las bacteriemias por anaerobios son prácticamente excepcionales aunque el origen digestivo de las bacteriemias es relativamente frecuente, 19,4% en nuestra serie. En determinadas unidades hospitalarias como pueden ser las unidades de cuidados intensivos donde el porcentaje de bacteriemias por estafilococos coagulasa negativo es alto, así como las fungemias (con crecimiento exclusivo en aerobiosis), probablemente aumentaría la rentabilidad diagnóstica de bacteriemia-fungemia si en vez de extraer dos frascos para aerobios y dos para anaerobios, se extrajeran 4 frascos para aerobios, sobre todo si la adquisición tiene criterios de ser intrahospitalaria. Además esta práctica sería un dato más que podría ayudar a discernir si el crecimiento de un estafilococo coagulasa negativo se trata o no de un contaminante.

Para finalizar, habría que preguntarse qué repercusiones tendría la supresión de hemocultivos para anaerobios en cuanto a los posibles diagnósticos de bacteriemia por anaerobios, que aunque poco frecuentes, puede tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Probablemente muy poca, dado que la mayor parte de las bacteriemias anaerobias tienen origen abdominal ⁴, cubiertos habitualmente empíricamente con antibioterapia de amplio espectro, sabiendo además que muchos de estos cuadros abdominales precisan de tratamiento quirúrgico para su resolución. Además existen otras muestras cultivables en las que pueden crecer microorganismos anaerobios causantes de dichos cuadros.

Si esta afirmación sobre la posible sustitución de los medios de cultivo para anaerobios por un volumen similar cultivado en aerobiosis es aplicable a otras unidades hospitalarias (hospitalización médica, quirúrgica o urgencias) debe ser objeto de estudios individualizados como hemos comentado en los objetivos anteriores.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- En el estudio realizado se han empleado distintas técnicas de procesamiento de hemocultivos, realizándose todas las conclusiones en torno al volumen teórico de extracción de sangre realizado, aunque no confirmado. El estudio a lo largo de estos 20 años se ha realizado manteniendo las condiciones habituales de trabajo, y por lo tanto, la observación no ha sesgado las condiciones habituales de extracción.
- La valoración del tratamiento antibiótico empírico como adecuado o inadecuado en las bacteriemias por anaerobios se ha realizado sin los estudios de sensibilidades antibióticas frente a dichos microorganismos, ya que los antibiogramas frente a microorganismos anaerobios estrictos no se realizaban en los Centros donde se ha llevado a cabo el estudio.
- El estudio en el que se ha creado el modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios se ha realizado sobre bacteriemia diagnosticada y no sobre bacteriemia sospechada, y por lo tanto los diagnósticos de origen de las bacteriemias, importantes en la puntuación del modelo, se obtuvieron al final del proceso tras conocer el microorganismo de la bacteriemia.

Por el contrario la validación se realizó sobre origen sospechado, ya que para valorar la utilidad real del modelo es más correcto hacerlo sobre foco sospechado inicialmente cuando se decide la extracción de hemocultivos.

La validación ha sido retrospectiva, aunque la presencia del sistema informático hace que la información esté recogida de manera muy sistematizada. Por ejemplo en urgencias sistemáticamente a todo paciente se le toman todas las constantes y quedan recogidas en el sistema informático. La creación del modelo se ha realizado con las bacteriemias diagnosticadas tras crecimiento en medios de cultivo BACTEC 730 y

9240. La validación del modelo se ha realizado sobre bacteriemias diagnosticadas con medios de cultivo BACT- Alert . Existen trabajos en los que no se demuestran diferencias de crecimiento significativas entre estos distintos medios de hemocultivo 34,43,44 .

- En los últimos años se ha reclasificado la adquisición de las bacteriemias, recomendándose actualmente hacerla como: comunidad, asociada a cuidados sanitarios, y nosocomial: área hospitalaria. Esta clasificación no ha sido empleada a la hora de realizar el modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios, ni a la hora de clasificar los hemocultivos, siendo las bacteriemias del estudio clasificadas únicamente como extra e intrahospitalarios exclusivamente, siguiendo las definiciones mencionadas en este trabajo.
- El modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios se ha realizado sobre bacteriemias diagnosticadas y no sobre bacteriemias sospechadas, por lo que su auténtica utilidad quedaría reducida a una aplicación previa de un modelo predictivo de bacteriemia que debería ser sensible y específico, sobre el que aplicaríamos un segundo modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios.

CONCLUSIONES FINALES

- **Las bacteriemias por anaerobios son poco prevalentes, predominantemente extrahospitalarias, y siendo el foco de origen más frecuente el digestivo, seguido de piel y partes blandas y el origen desconocido.**
- **La prevalencia de las bacteriemias por anaerobios aumentó de los años 80 a los 90, con un mayor repunte en la primera década del siglo XXI. Los microorganismos más frecuentemente causantes de este tipo de bacteriemias son Bacteroides spp y Clostridium spp, que se mantienen constantes en estos 20 años de estudio.**
- **Las bacteriemias por anaerobios presentan una baja incidencia y una alta mortalidad, y el factor que parece poder modificar el pronóstico de las mismas en cuanto a curación o muerte es el tratamiento quirúrgico cuando éste está indicado. El tratamiento antibiótico empírico adecuado o inadecuado no parece modificar la mortalidad en este tipo de bacteriemias.**
- **La supresión de los medios de cultivo para anaerobios suponen una pérdida de rentabilidad global en el diagnóstico de bacteriemias y no sólo a expensas del diagnóstico de bacteriemias por anaerobios estrictos, sino sobre todo a expensas de bacteriemias producidas por microorganismos aerobios-anaerobios facultativos como las enterobacterias, estreptococos y otros cocos gram positivos como los enterococos .El motivo es volumen dependiente y también medio de cultivo dependiente.**

- **En el modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios, los factores predictores de dichas bacteriemias de mayor a menor potencia son: origen digestivo y mucocutáneo (6 puntos), seguido del origen desconocido (3 puntos), seguido de edad superior a 60 años (3 puntos), seguido de la presencia de hipotensión (2 puntos), y ausencia de manipulaciones vasculares (2 puntos, dato más frecuente en las bacteriemias extrahospitalarias que en las intrahospitalarias) . Con este modelo, una puntuación superior a 7 puntos tiene una sensibilidad del 83.6% y una especificidad del 73.6% de diagnóstico de bacteriemia por anaerobios sobre bacteriemia diagnosticada; no obstante la utilidad del modelo radica en el alto valor predictivo negativo en el caso de que la puntuación sea de cero, pues en dicho caso el valor predictivo negativo para bacteriemia por anaerobios es del 100%. Esta afirmación está además validada con bacteriemias recogidas 10 años después de los casos empleados para realizar el modelo predictivo, en un área diferente, y con procesamiento de hemocultivos en medios de cultivo diferentes.**
- **La presencia de un foco abdominal, piel y partes blandas o foco desconocido permite diagnosticar la mayoría de las bacteriemias por anaerobios, sin embargo, existe un alto número de bacteriemias que no son por anaerobios que también poseen dichos focos como origen de la bacteriemia, más de la tercera parte de todas las bacteriemias diagnosticadas en el estudio de creación del modelo predictivo de bacteriemias por anaerobios. La exclusión de dichos focos tiene un alto valor predictivo negativo en el diagnóstico de bacteriemia por anaerobios, pero un bajo valor predictivo positivo, dada la baja prevalencia de bacteriemia por anaerobios.**

- **El valor predictivo positivo del modelo predictivo de bacteriemias por anaerobios sería útil si se aplicase sobre un modelo previo predictivo de bacteriemia en general que fuera sensible y específico, modelo no descrito hasta el momento actual.**
- **En las urgencias hospitalarias en las que el número de contaminantes es alto, a expensas fundamentalmente de estafilococos coagulasa negativos que crecen de forma significativamente superior en aerobiosis, se producen la mayor parte de bacteriemias por anaerobios, y existe baja probabilidad de infección endovascular y por catéter, o de infecciones por microorganismos claramente nosocomiales como Pseudomona spp, o Acinetobacter spp, o fungemias, deberían de mantenerse los medios de cultivo para anaerobios. Esta afirmación viene además apoyada por el hecho de que las bacteriemias con cero puntos en el modelo predictivo (probabilidad nula de bacteriemia por anaerobios) son mayoritariamente intrahospitalarias y no extrahospitalarias. Un último punto que apoyaría el mantenimiento de los medios de cultivo para anaerobios en las bacteriemias extrahospitalarias es que el número de crecimientos tanto en medio de cultivo para aerobios como para anaerobios es similar, pero además el procesamiento de la sangre en medio para aerobios y anaerobios es más rentable desde el punto de vista diagnóstico, que el procesamiento de toda la sangre extraída exclusivamente en aerobiosis ya que el mantenimiento de los medios de cultivo para anaerobios hacen descender el número de contaminantes, aumentando la rentabilidad diagnóstica global de los hemocultivos.**

- **En las Unidades de Cuidados Intensivos se podría plantear la extracción de hemocultivos con procesamiento exclusivamente en aerobiosis ya que la rentabilidad de los medios de cultivo para aerobios es significativamente superior a los medios para anaerobios, hecho justificado por ser el origen vascular la causa más frecuente de bacteriemia , con los estafilococos coagulasa negativos como los microorganismos más frecuentes de las mismas; en segundo lugar por ser las fungemias causas frecuentes de bacteriemia-fungemia, con crecimientos casi exclusivos en aerobiosis; en tercer lugar por ser los microorganismos multiresistentes, Pseudomonas aeruginosas , Acinetobacter spp , más frecuentes en estas unidades con crecimiento casi exclusivos en aerobiosis; y en último lugar por ser las bacteriemias por anaerobios algo excepcional, pese a ser el origen abdominal la segunda causa más frecuente de las mismas. Estos datos se objetivan tanto en el año 1996-97, como 2005-2007.**
- **En las bacteriemias de origen intrahospitalario no adquiridas en UCI con sospecha de foco endovascular o asociado a catéter podrían sustituirse los medios de cultivo para anaerobios por un volumen de extracción similar procesado únicamente en medio de cultivo para aerobios. Dicha actitud podría mantenerse en sospechas de infección por micobacterias, hongos, e infecciones por Neisseria, y por determinados gram negativos como Pseudomonas o Acinetobacter. Sin embargo probablemente sería útil individualizar las distintas unidades hospitalarias para determinar o no la necesidad de extraer hemocultivos para anaerobios estrictos.**

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr Arturo Noguerado, incansable clínico, maestro, quien sembró en mí el interés por las enfermedades infecciosas.
- A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Princesa y en especial a aquellos con los que compartí la recogida de datos y discusión de los mismos: Alberto Pizarro, Julia Méndez, Felix La Hulla, Mercedes Fernandez, Fernando Hernandez, Juan Victor SanMartin e Isabel Hernandez.
- A mis compañeros del Servicio de Urgencias del Hospital de La Princesa Dr Tomás Isasia, y Dra Carmen del Arco, por su apoyo y sugerencias para la realización del estudio en urgencias. A Gerardo Rodríguez y Patricia González por su ayuda en la recogida de datos en esta fase.
- A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Fuenlabrada: Noemí Cabello, Ana Barrios, Juan Hinojosa, Juan Victor SanMartín, con quienes comparto mi trabajo diario, mis alegrías y tristezas.
- Servicio de Microbiología del Hospital Universitarios de la Princesa en especial al Dr López Brea, a la Dra del Rey, Juan Álvarez, Marta Serrano, y Jazmín Díaz Regañón.
- Servicio de Microbiología del Hospital de Fuenlabrada, en especial a la Dra Mercedes Alonso, Dra Isabel García y al Dr Jerónimo Jaquetti.
- Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón en especial al Dr Alberto Delgado.
- Al Dr Francisco Salvanés de la Unidad de Estadística y Epidemiología del Hospital de La Princesa.

- Al Dr Antonio Zapatero y al Dr Juan Emilio Losa sin cuyas gestiones no se habrían podido recoger los datos clínicos y microbiológicos del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.

CURSOS DE FORMACIÓN REALIZADOS PARA
LA ELABORACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

1.- DIPLOMATURA DE POSTGRADO: “DISEÑO Y ESTADÍSTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD” con un total de **32 créditos**, por la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA (1998-2000).

2.- MÁSTER “DISEÑO Y ESTADÍSTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD” con un total de **58 créditos**, por la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA (1998-2004).

1. Realización del curso de Postgrado “**PREPARACIÓN DE PUBLICACIONES BIOMÉDICAS**” . Horas estimadas **200 (10 créditos)** perteneciente al Máster de Postgrado “ DISEÑO Y ESTADÍSTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD”. Universidad Autónoma de Barcelona **2003/04.**
2. Realización del curso de Postgrado “**METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN SANITARIA** ”. Horas estimadas **240 (12créditos)** perteneciente al Máster de Postgrado “ DISEÑO Y ESTADÍSTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD”. Universidad Autónoma de Barcelona **2002/03.**
3. Realización del curso de Postgrado “**ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MODELOS DE REGRESIÓN** ”. Horas estimadas **240 (12 créditos)** perteneciente a la Diplomatura de Postgrado “ DISEÑO Y ESTADÍSTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD”. Universidad Autónoma de Barcelona **1999/2000.**
4. **PROCESO DE DATOS SANITARIOS CON EL SISTEMA SPSS** , con una duración **60 horas (4 créditos)** de perteneciente a la Diplomatura de Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud organizado por la Univerddidad Autónoma de Barcelona.(Mayo **99**)
5. **MÉTODOS ESTADÍSTICOS** , con una duración de **350 horas lectivas (14 créditos)** perteneciente a la Diplomatura de Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud organizado por la Univerddidad Autónoma de Barcelona. Calificación: Excelente. (**Nov 98-Mayo 99**)

TRABAJOS RELACIONADOS CON LA
TESIS DOCTORAL

Comunicaciones a Congresos:

Comunicaciones a Congresos Internacionales

1. **Ruiz Giardín JM**; Noguerado Asensio A; Barrios A; SanMartín JV; Cabello N; Hinojosa J; Carrillo R; Jiménez C. **Predictive model of anaerobic bacteremias. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** Helsinki 16-19 May 2009. Published in *Clinical Microbiology and Infection R2 181, volumen 15, Supplement 4, 2009*
2. **Ruiz Giardín JM**; Noguerado Asensio A. **Anaerobic Bacteriemias .13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** Glasgow, UK 10-13 May 2003. Published in *Clinical Microbiology and Infection. Volumen 9, Supplement 1, 2003. Pg 195.*
3. **J.Ruiz**, A. Noguerado, A. Pizarro, J. Méndez, J. Sanmartín, F. LA Hulla, F. Hernández, I.Hernández, M. Fernández, J.Alvarez, F.Salvanés. Madrid ,E. **Comparative study of risk factors and outcome to mortality in polymicrobial bacteremia. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** Istambul, Turkey 1-4 April 2001. Published in *Clinical Microbiology and Infection. Volume 7, Supplement 1, 2001. Pg 216.*

Comunicaciones a Congresos Nacionales

4. **J.Ruiz Giardín** , A Noguerado. **Modelo predictivo de bacteriemia por anaerobios. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna.** Salamanca 25-28 de Octubre de 2006.
5. **Ruiz Giardín JM**; Isasia Muñoz T; González Ruano P; García Melcom M; Del Rey M.C; Serrano M; Del Arco C; Amengual A; Pizarro A; Junquera JM. **Bacteriemias de origen extrahospitalario: utilidad de medios de crecimiento para anaerobios. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna . Madrid, del 5 al 8 de noviembre de 2002.**Publicado en *Rev Clin Esp 2002; 202 Suppl 1:pag 119.*

6. **Ruiz Giardín JM**; González Ruano P; García Melcón G; Del Rey MC; Isasia Muñoz T. **Extracción de hemocultivos en urgencias: volumen de extracción y utilidad de medios de crecimiento para anaerobios** (comunicación oral). **XIV Congreso Nacional . Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Bilbao 2002, 5 al 8 de Junio.** *Publicado en Emergencias, Volumen 14, n°extraordinario Junio 2002, pag 308.*
7. **Ruiz Giardín JM**; González Ruano P; García Melcón G; Amengual Pliego A; Del Rey MC; Isasia Muñoz T. **Incidencia por gérmenes de las bacteriemias de origen extrahospitalario en el Servicio de Urgencias. XIII Congreso Nacional . Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Cádiz 2001 13 al 16 de Junio.** *Publicado en Emergencias, Volumen 13, n°extraordinario Junio 2001, pag 140.*
8. **Ruiz Giardín JM**; García Melcón G; González Ruano P; Amengual Pliego A; Del Rey MC; Isasia Muñoz T. **Rentabilidad de los hemocultivos según volumen de extracción, en las bacteriemias extrahospitalarias. XIII Congreso Nacional . Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Cádiz 2001 13 al 16 de Junio.** *Publicado en Emergencias, Volumen 13, n°extraordinario Junio 2001, pag 141.*
9. A. Noguero, **JM. Ruiz Giardín**, A.Pizarro, F.La Hulla, M.Fernández, F.Hernández, JV. SanMartín, I.Hernández, J.Méndez, M.López Brea, MC.Del Rey, J.Álvarez, y R.Gabriel. **Análisis descriptivo de las bacteriemias y fungemias: Evolución en 10 años. VIII Congreso SEIMC Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Palma de Mallorca 24-27 de Mayo de 1998.**

Publicaciones:

1.- **Ruiz Giardín JM**; Noguerado A; Delgado-Iribarren A; Valverde JF; Valverde C; Aranda C; Garcia I; Jaquetti J; Del Rey MC; Pérez A.

“Modelo clínico predictivo y validación de bacteriemias por anaerobios (incluidas las bacteriemias polimicrobianas).”

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Publicación oficial de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Aceptado para su publicación el 16/09/2009. **EN PRENSA.**

2.- **Ruiz Giardín JM**; Alonso M; Jaquetti J; Sánchez S; Saldaña T; Zapatero A.

“Bacteriemias y rentabilidad diagnóstica de los medios de cultivo para anaerobios en una unidad de cuidados intensivos.”

MEDICINA CLINICA (Barc) 2009 Vol. 132 Nº 19: 729-34

3.- **Ruiz Giardín JM**; Díaz Regañón J; Serrano López M; Del Rey Román MC; Noguerado Asensio A; Isasia Muñoz

“Medios de cultivo para anaerobios en el diagnóstico de bacteriemia.” Publicado en la sección **Expertos invitados del sitio Web www.siicsalud.com (ISSN siicsalud: 1667-9008) en Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2006.**

4.- **Ruiz Giardín JM**; Del Rey Román MC; Serrano López M; Isasia Muñoz T.

“Rentabilidad de los medios de cultivo para anaerobios en urgencias.”

EMERGENCIAS. Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias 2006;18:82-86.

5.- **Ruiz Giardín JM**; Noguerado Asensio A.

“Bacteriemia por anaerobios: características clínicoepidemiológicas de las bacteriemias por anaerobios en dos períodos con una diferencia de 10 años. “

AN MED INTERNA 2004;Sept 21(9):425-432.

6.- Ruiz Giardín JM ; Del Rey Román MC; Serrano López M; Garcia Melcom G; González Ruano P; Isasia Muñoz T.

Utilidad de los medios de crecimiento para anaerobios en las bacteriemias de origen extrahospitalario.

AN MED INTERNA 2003;20:Apr20(4);179-82.

7.- Ruiz Giardín JM; Noguero A; Pizarro A; Méndez J; La Hulla F; Fernández M; Sanmartín JV; Hernández I; Álvarez J; Salvanés F.

Estudio comparativo de los factores de riesgo y pronósticos de mortalidad en las bacteriemias-fungemias polimicrobianas de un hospital universitario.

ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN 2002;20(9):435-42.

8.- Noguero A; **Ruiz Giardín JM**; Pizarro A et al.

“Análisis de factores pronósticos de mortalidad de las bacteriemias-fungemias en un hospital universitario. Evolución en 10 años.”

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA.2001;201:122-129.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Centers for Disease Control and Prevention: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1990; 39: 31-34.
- ² Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI01 and ESGNI02 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect (CMI)*.1999; 5 (Suppl 2): 2S1-2S12.
- ³ EPINE, Grupo de Trabajo. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España EPINE 1990-2006: 17 años. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), 2007.
- ⁴ EPINE, Grupo de Trabajo. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles.Barcelona: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias 1995.
- ⁵ Carton JA, García Velasco JA, Maradona F, Pérez F, Carcaba V, Arribas JM. Bacteriemia nosocomial en adultos. Epidemiología e identificación de factores modificables en 497 episodios. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 519-524.
- ⁶ Mylotte J.M, Tayara A. Blood cultures: Clinical aspects and Controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 157-163.
- ⁷ Bouza E, García de la Torre M. Bacteriemia y endocarditis por anaerobios. En: García Rodríguez JA, ed. *Infecciones por anaerobios*. Barcelona. JR Prous 1991; 39-51.
- ⁸ Dorsher CW, Wilson WR, Rosenblatt JE. Anaerobic bacteremia and cardiovascularinfections. En Finegold SM, George WL, eds. *Anaerobic infections in humans*. San Diego: Academic Press 1989; 289-310.
- ⁹ Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, Nielsen B, Larsen SO. Bacteremia at a Danish university hospital during a twenty five-year period (1968-1992). *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 245-51.

-
- ¹⁰ Gómez J, Banos V, Ruiz J, Herrero F, Pérez M, Pretel L, Canteras M, Valdés M. Clinical significance of anaerobic bacteremias in a general hospital. A prospective study from 1988 to 1992. *Clin Investig* 1993; 71: 595-9.
- ¹¹ Zaidi AK, Knaut AL, Misrett S, Reller LB. Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J pediatr* 1995; 127: 263-8.
- ¹² Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1413-7.
- ¹³ Kornfski R, Schwartz D, Averluch M, Levo Y, Berger S, Giladi M. Anaerobic bacteremia: a retrospective four year analysis in general medicine and cancer patients. *Infection* 1993; 21: 241-4.
- ¹⁴ Arzese A, Trevisan R, Menozzi MG. Anaerobe-induced bacteremia in Italy: a nation wide survey. The Italian Anaerobe Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 2): S230-2.
- ¹⁵ Spanik S, Trupl J, Kunova A ET AL. Bloodstream infections due to anaerobic bacteria in cancer patients: epidemiology, etiology, risk factors, clinical presentation and outcome of anaerobic bacteremia. *Neoplasma* 1999; 43: 235-8.
- ¹⁶ Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1996; 23 Suppl 1: S97-101.
- ¹⁷ Redondo MC, Arbo MD, Glindlinger J, Snyderman DR. Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. *CID* 1995; 20: 1492-6.
- ¹⁸ Ramos JM, García-Corbeira P, Fernández-Roblas, Soriano F. Bacteriemia por anaerobios: análisis de 131 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 9-16.
- ¹⁹ Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic Bacteremia: Incidence, Patient Characteristics and Clinical Significance. *Am J Med* 1992; 92: 53-60.

-
- ²⁰ Bosly A, Glupczynski Y. A 62-month retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteraemia in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 527–32.
- ²¹ Haddy RT, Nadkarni DD, Mann BL, Little DR, Domers TD. Clostridial bacteremia in the community Hospital. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 27-30.
- ²² Dorsher CW, Rosenthblatt JE, Wilson WR and Ilsrup DM. Anaerobic Bacteriemia: Decreasing Rate Over a 15 Year Period. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 633-6.
- ²³ Murray PR, Traynor P, Hopson D. Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1462-8.
- ²⁴ Bartlett JG, Condon LS, Gorbach JS, Clarke RL, Nichols, and Ochi S. Veterans Administration cooperative study on bowel preparation for elective colorectal operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures, and bacteriology of septic complications. *Ann Surg* 1991; 188: 249-54.
- ²⁵ Lee CS, Hwang B, Chung RL, Tang RB. The assessment of anaerobic blood culture in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 49-52.
- ²⁶ Ortiz E, Sande MA .Routine use of anaerobic blood cultures : are they still indicated ?. *Am J Med* 2000; 108: 505-6.
- ²⁷ Pottumarthy S, Morris AJ. Assessment of the yield of anaerobic blood cultures. *Pathology* 1997; 29: 415-7.
- ²⁸ Cockerill FR, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA et al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 403-18.

-
- ²⁹ Grohs P, Mainardi JL, Podglajen I, Hanras X, Eckert C, Buu-Hoi A, Varon E, and Gutmann L. Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 2007; 27:11-15.
- ³⁰ Barlett JG, Dick J. The controversy regarding routine anaerobic blood cultures. *Am J Med* 2000; 108: 505-6.
- ³¹ Rosenblatt JE. Can we afford to do anaerobic cultures and identification?. A positive point of view. *Clin Infect Dis* 1997; 25 Suppl 2: S127-31.
- ³² Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJ. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteriemia in a community hospital. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 Suppl 4: S 288-91.
- ³³ Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 724-9.
- ³⁴ Ziegler R, Johnscher I, Martus P, Lenhardt D, Just HM. Controlled clinical laboratory comparison of two supplemented aerobic and anaerobic media used in automated blood culture systems to detect bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 657-61.
- ³⁵ Morris AJ, Wilson ML, Mirrett S and Reller LB: Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 31: 2110-13.
- ³⁶ Sharp S: Routine anaerobic blood cultures: Still appropriate today?. *Clinical Microbiology Newsletter* 1991;13: 179-181.
- ³⁷ Chandler MT, Morton ES, Byrd RP, Fields C, Roy MT, James H. Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran Population. *South Med J* 2000; 93: 986-8.
- ³⁸ Khanna P, Collignon P. Anaerobic bottles are still important in blood cultures sets. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 217-19.

-
- ³⁹ McCarthy L.R, Senne J.E. Evaluation of acridine orange stain for detection of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 281-85.
- ⁴⁰ Mirret S, Lauer BA, Miller G.A, Reller L.B. Comparison of acridine orange, methylene blue, and Gram stains for cultures. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 562-66.
- ⁴¹ Meseguer M.A, De Rafael L, Baquero M, Martínez M, López-Brea M. Acridine orange stain in the early detection of bacteria in blood cultures. *Eur.J.Clin.Microbiol* 1984; 3: 113-15.
- ⁴² Tesis Doctoral Arturo Noguero Asensio 1987. Análisis de las bacteriemias y fungemias ocurridas entre 1985-1986 en el Hospital de la Princesa de Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
- ⁴³ Wilson, M. L., M. P. Weinstein, L. G. Reimer, S. Mirrett, and L. B. Reller. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. *J. Clin. Microbiol* 1992; 30: 323-329.
- ⁴⁴ Endimiani A, Tamborín A, Luzzaro F, Lombarda G, Toniolo A. Epidemiology of bloodstream infections and time to detection of positive blood cultures: an evaluation of the automated BacT /Alert and BACTEC 9240 systems. *New Microbiol* 2002; 25: 9-16.
- ⁴⁵ Weinstein M.P, Reller L.B, Murphy J.R, Lichtenstein K.A. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteriemia and fungemia in adults.I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
- ⁴⁶ Weinstein M.P, Murphy J.R., Reller L.B, Lichtenstein K.A. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteriemia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.

⁴⁷ Macro !CIP V2003.07.15 (c) A.Bonillo, JM.Domenech & R.Granero.CONFIDENCE

INTERVALS FOR PROPORTIONS.

⁴⁸ Min Nang Hung. Community-acquired anaerobic bacteremia in adults. One year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 436-43.

⁴⁹ Vázquez F, Méndez FJ, Pérez F et al. Anaerobic bacteremia in a general hospital: retrospective five-year análisis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1038-43.

⁵⁰ Bouza E, Reig E, García de la Torre M et al. Retrospective analysis of two hundred and twelve cases of bacteremia due to anaerobic microorganisms. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 262-67.

⁵¹ Musial CE, Rosenblatt JE. Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria isolated at the Mayo Clinic during 1982 through 1987: comparison with results from 1977 through 1981. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 392-9.

⁵² Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 870-6.

⁵³ Aldridge KE, Ashcraft D, O'Brien M, Sanders CV. Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: distribution of species, beta-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:148-53.

⁵⁴ Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, and Rosenblatt J. Reemergence of Anaerobic Bacteremia. *CID* 2007;44 .

⁵⁵ Sharp SE, McLaughlin JC, Goodman JM et al. Clinical assesment of anaerobic isolates from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 19-22.

-
- ⁵⁶ Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Linuma Y, Fujita N, Komori T, Baba N, Horii T, Matsuoka K, Tanimoto M, Ichiyama S. Anaerobic bacteremia: the yield of positive anaerobic blood cultures: patient characteristics and potential risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 293-7.
- ⁵⁷ Leibovici L. Bacteraemia in the very old: features and treatment. *Drugs Aging* 1995; 6: 456-64.
- ⁵⁸ Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12 year experience in two military hospitals. *J Infect Dis* 1989; 160: 1071-75.
- ⁵⁹ Bodner SJ, Koenig MG, Goodman JS. Bacteremic bacteroides infections. *Ann Intern Med* 1970; 73: 537-44.
- ⁶⁰ Ingram CW, Cooper JN. Clostridial bloodstream infection. *South Med J* 1989; 82: 29-31.
- ⁶¹ Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients: a prospective validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500.
- ⁶² Bates DW, Sands K, Millar E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, Schwartz JS, Kahn K, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Black E, Johnson BL, Jha A, Platt R. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome: Academia Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176: 1538-51.
- ⁶³ Macro !IC2PI V04.05.99 (c) J.M.Domènech-Massons y R.Granero-Pérez. INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DIFERENCIA ENTRE DOS PROPORCIONES (PA-PB) (Grupos independientes) DE LA RAZÓN DE ODDS, DEL RIESGO RELATIVO Y NNT.
- ⁶⁴ Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Linuma Y, Fujita N, Komori T, Baba N, Horii T, Matsuoka K, Tanimoto M, Ichiyama S. Anaerobic bacteremia: the yield of positive

anaerobic blood cultures: patient characteristics and potential risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 293-7.

⁶⁵ Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infection in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; (suppl 3B): 86S-9S.

⁶⁶ Bannister ER, Woods GL. Evaluation of routine anaerobic blood cultures in the BacT/Alert blood culture system. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 279-82.

⁶⁷ Blazevic D.J, Stemper J.E, and Matsen J.M. Effect of aerobic and anaerobic atmospheres on isolation of organisms from blood cultures. *J.Clin.Microbiol* 1975; 1: 154-56.

⁶⁸ Martin WJ. Routine anaerobic blood cultures: reasons for continued use. *Clin Microbiol News* 1992; 14: 133-134.

⁶⁹ Washigton JA, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 792-802.

⁷⁰ Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Controlled evaluation of distribution of 10 ml of blood into one aerobic bottle versus 5 ml into one aerobic and one anaerobic bottle in the BacT/Alert blood culture system. In: Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington,DC: American Society for Microbiology 1993; 272.

⁷¹ Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 908-16.

⁷² Lam S, Singer C, Tucci V, Morthland VH, Pfaller MA, Isenberg HD. The challenge of vancomycin-resistant enterococci: a clinical and epidemiologic study. *Am J Infect Control* 1995; 23: 170-80.

-
- ⁷³ Martin VJ. Routine anaerobic blood cultures: reasons for continued use. *Clin Microbiol Newslett* 1995; 17: 125-8.
- ⁷⁴ Hellinger WC, Cawley JJ, Alvarez S, et al. Assesment of routine use of an anaerobic bottle in a three component high volumen blood culture system. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2544-7.
- ⁷⁵ Enoch DA, Simpson AJ, Kibbler CC. Predictive value of isolating *Pseudomonas aeruginosa* from aerobic and anaerobic blood cultura voltees. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1151-4.
- ⁷⁶ Tenney J.H, Reller.B, Mirret. S, Weinstein M.P and Wang W.L.L., Controlled evaluation of the effect of athmosphere of incubation on detection of bacteremia and fungemia in supplemented peptona broth. *J.Clin.Microbiol* 1982; 16: 437-42.
- ⁷⁷ James PA,el Shafi KM. C. Clinical value of anaerobic blood cultures: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000; 53: 231-3 .
- ⁷⁸ Hung MN, Chen SY, Wang JL, Chang SC, Hsueh PR, Liao CH, Chen YC. Community-acquired anaerobic bacteremia in adults: one-year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 436-43.
- ⁷⁹ Hal MMI, Ilstrup D.M, Washington D.A II. Effect of volumen of blood cultures on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol* 1976; 3: 643-5.
- ⁸⁰ Tenney J.H, Reller.B, Mirret. S, Wang W.L.L, Weinstein M.P. Controlled evaluation of the volumen of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 558-61.
- ⁸¹ Mermel LA, Maki DG.Detection of bacteremia in adults:consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-2.

-
- ⁸² Ilstrup DM, Washington JA II. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1983; 1: 107-10.
- ⁸³ Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.
- ⁸⁴ Lee CS, Hwang B, Chung RL, Tang RB. The assessment of anaerobic blood culture in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 49-52 .
- ⁸⁵ Dunne WM Jr, Tillman J, Havens PL. Assessing the need for anaerobic medium for the recovery of clinically significant blood culture isolates in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 837-8.
- ⁸⁶ Gene A, Palacin E, Garcia-Garcia JJ, Munoz-Almagro C. Value of anaerobic blood cultures in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24 :47-50.
- ⁸⁷ Stalnikowicz R, Block C. The yield of blood cultures in a department of emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 93-7.
- ⁸⁸ Dunne M, Nolte FS, Wilson ML. 2000. Cumitech 1B, Blood cultures III. Coordinating ed Hindler JA. American Society for Microbiology, Washington D.C .
- ⁸⁹ Schiaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 555-60.
- ⁹⁰ Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M. Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 428-34.
- ⁹¹ Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Extra length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.

-
- ⁹² Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurqui M, Net A, Prats G. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94–8.
- ⁹³ Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, Upequi N, Machado F. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 357-62.
- ⁹⁴ Lizarralde E, Gutiérrez A, Martínez P, Franco R, García N, Miguel F. Elaboración de un modelo de predicción clínica de bacteriemia adquirida en la comunidad en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 241-6.
- ⁹⁵ Hal MMI, Ilstrup D.M, Washington D.A II. Effect of volumen of blood cultures on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol* 1976; 3: 643-45.
- ⁹⁶ Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1651–1655.
- ⁹⁷ Shafazand S, Weinacker A. Blood Cultures in the Critical Care Unit. Improving Utilization and Yield. *CHEST* 2002; 122: 1727–36.
- ⁹⁸ Peter A J and Khalid M A. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000; 53; 231-33.
- ⁹⁹ Cornish N, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. Reassessment of the routine anaerobic culture and incubation time in the BacT/Alert FAN blood culture bottles. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 93-9.
- ¹⁰⁰ Riley JA, Heiter BJ, Bourbeau PP. Comparison of recovery of blood culture isolates from two BacT/ALERT FAN aerobic blood culture bottles with recovery from one FAN aerobic bottle and one FAN anaerobic bottle. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 213-7.

¹⁰¹ Arias S, Frutos F, Parra ML, Ramos B, Cerda E, Sánchez-Concheiro M, et al. Utilización y rendimiento de los hemocultivos en una Unidad de Cuidados Intensivos Medico-Quirúrgica. *Med Intensiva* 2003; 27: 647-52.

¹⁰² Henke PK, Polk HC. Efficacy of blood cultures in the critically ill surgical patient. *Surgery* 1996; 120: 752-58, discusión 758-9.

¹⁰³ Norwood S, Ruby A, Civetta J, Cortés V. Catheter-related infections and associated septicemia. *Chest* 1991; 99: 968-75.