

## CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES HEMODIALIZADOS.

*PREDICTIVE ABILITY OF CLINICAL PARAMETERS OF BACTEREMIA IN HEMODIALYSED PATIENTS.*  
 Ana L. Egea<sup>(1)</sup>, Mario Vilaró<sup>(1)</sup>, Jorge De la Fuente<sup>(2)</sup>, Eduardo Cuestas<sup>(3)</sup> María E. Bongiovanni<sup>(1)</sup>.

**Resumen**

**Antecedentes:** No existen manifestaciones clínicas propias que permitan diferenciar bacteriemia de otras patologías en pacientes hemodializados (HD), por ello el médico toma decisiones de diagnóstico y tratamiento apoyándose en la clínica y en la evidencia epidemiología local. **Objetivos:** estudiar la prevalencia de microorganismos aislados de pacientes hemodializados con sospecha de bacteriemia y evaluar Sensibilidad (S) y Especificidad (E), Valor predictivo positivo y negativo (VPP,VPN) de los parámetros clínicos ante la sospecha de bacteriemia. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo durante el período de un año en pacientes de HD con sospecha de bacteriemia. Se evaluó tensión arterial (Ta), Temperatura mayor o igual a 38 ° ( $T^{\circ} \geq 38$ ), alteración del estado de conciencia (AEC), frecuencia respiratoria (FR), escalofrío (ESC), diarrea (DIARR), resultados de Hemocultivo (HC) e identificación microbiológica. Se calculó media  $\pm$  DE para variables continuas y proporciones con IC95% para variables categóricas, se evaluó S, E, VPP y VPN; con IC95%. **Resultados:** 87 fueron los eventos sospechosos de bacteriemia. En 34 (39%) fueron confirmadas con HC positivos (HC+); los microorganismos más frecuente fueron: cocos Gram positivos (CGP) 22 (65%). Las variables clínicas más relevantes fueron:  $T^{\circ} \geq 38$  (S 70 (60-80); VPP 76 (67-85)) y AEC S 98 % (95-101), VPP 80 (72-88) **Conclusiones:** prevalecieron cocos Gram positivos. La variable AEC demostró ser un predictor sensible para predecir sepsis en pacientes HD.

**Palabras claves:** bacteriemia, hemodiálisis, variables clínicas, sensibilidad y especificidad.

**Abstract**

**Background:** No clinical events to differentiate bacteremia from other pathologies in hemodialysis patients therefore the physicians makes diagnosis and treatment decisions based on clinical evidence an local epidemiology **Objective:** the aim of this work was to study the frequency of microorganism isolated from blood culture of hemodialysis patients with suspected bacteraemia and evaluate Sensitivity (S) and Specificity (E) of medical diagnostic orientation in this cases of suspected **Materials and methods:** we performed an observational and prospective study for one year in hemodialysis patient with suspected bacteremia. We evaluated blood pressure, temperature ( $T^{\circ}$ ), altered conscious state (AEC), respiratory frequency (FR), chills (ESC),diarrhea (DIARR), blood culture results and microbiological identification. We work with the mean  $\pm$  standar desviation for continuous variables and frequencies for categorical variables We analyzed S, E, negative predictive value (VPN), positive predictive value (VPP) **Resultados:** a total of 87 events with suspected bacteremia 34 (39%) were confirmed with positive blood culture the most common microorganisms were cocci Gram positive (CGP) 65%,Most relevant clinical variables were  $PCP \geq 2$  (VPN 81%),  $T^{\circ} \geq 38$  (VPN 76%) and AEC (E 98% y VPP 80%). **Conclusions:** CGP were the most prevalent microorganisms None of the clinical variables shows high S and E indicating low usefulness as a predictive tool of bacteremia Excepting AEC with E98% and VPP 80% but it would be necessary to evaluate this variable with a more number patient. Results justify to routine HC use like diagnostic tool.

**Key Words:** bacteremia, hemodialysis, sensitivity, specificity, clinical variables .

(1) Laboratorio de Microbiología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba.

(2) Servicio de Hemodiálisis Hospital Privado Centro Médico de Córdoba,

(3) Área de Epidemiología Clínica y Bioestadística Hospital Privado Centro Médico de Córdoba Av. Naciones Unidas 346. X5016KEH, email: analiaegea@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN:

La bacteriemia se define como un estado en el que las bacterias circulan viables a través del sistema vascular<sup>(1)</sup>. La técnica de referencia para confirmarla es el hemocultivo (HC). Los términos bacteriemia y septicemia están íntimamente relacionados. La septicemia ocurre cuando las bacterias circulantes en sangre se multiplican a una velocidad que excede su eliminación por los fagocitos<sup>(2)</sup> desencadenando una reacción inflamatoria sistémica en el huésped con la aparición de signos y síntomas asociados a dicha reacción. Estos signos y síntomas pueden o no estar presentes, dependiendo de las características clínicas del paciente y su inmunocompetencia, lo que dificulta una aproximación eficaz al diagnóstico de bacteriemia<sup>(3,4)</sup>.

En los individuos inmunocompetentes una entrada repentina de bacterias en la sangre se clarifica entre 30 a 45 minutos desde su comienzo. Por el contrario en los pacientes inmunocomprometidos las bacterias pueden permanecer en la circulación durante horas constituyendo un riesgo mayor de colonización e infección. Los pacientes bajo hemodiálisis (HD) constituyen una población de riesgo pues son sometidos a circulación extracorpórea en la que su sangre toma contacto con materiales sintéticos y soluciones, incrementando la posibilidad de que microorganismos accedan al torrente circulatorio, siendo el acceso vascular (AV) la vía de entrada más frecuente<sup>(5,6)</sup>. El diagnóstico de bacteriemia se confirma cuando se aísla el microorganismo causal, por esta razón el HC es la práctica más frecuente, sustentada por la sospecha del médico tratante ante la aparición de determinados parámetros clínicos tales como: temperatura corporal mayor o igual a 38°C ( $T \geq 38^\circ\text{C}$ ), cambio en la frecuencia respiratoria (FR), alteración del estado de conciencia (AEC), escalofríos (ESC), diarrea (DIARR) y/o hipotensión arterial (HipoTa).

Diferentes autores han intentado ajustar estas variables a modelos de predicción clínica aunque ninguno de ellos tiene capacidad en sí mismo para discriminar entre pacientes con y sin bacteriemia, además ciertos estudios establecen que el modelo sólo puede aplicarse en el medio hospitalario donde se realizaron<sup>(7,8)</sup>.

La prevalencia de microorganismos en esta área ha sido ya descrita en la literatura internacional<sup>(9, 10, 12, 13)</sup>, sin embargo, existen escasos datos epidemiológicos sobre esta población de pacientes en Argentina<sup>(14)</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la prevalencia de los microorganismos aislados de bacteriemias en nuestra unidad de HD y evaluar la sensibilidad (S) y especificidad (E) de los parámetros clínicos para predecir la presencia de bacteriemia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Previa aprobación del protocolo de estudio por el comité de Ética del Hospital y de la eximición en la necesidad de Consentimiento informado, se realizó un estudio clínico observacional prospectivo de los pacientes anten-

tidos en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, desde el 18 de marzo de 2008 al 25 de marzo de 2009. Se incluyeron todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 21 años con sospecha clínica de bacteriemia y realización de HC, excluyéndose pacientes de diálisis peritoneal y muestras de HC de vigilancia y/o intra tratamientos. Para cada paciente se confeccionó una planilla con los siguientes datos: tipo de acceso vascular, adecuación y tiempo en diálisis, antecedentes médicos de relevancia, laboratorios realizados, tensión arterial, (Ta) Alteración del estado de conciencia (AEC), frecuencia respiratoria (FR), escalofríos (ESC), diarrea (DIARR), resultados del HC, identificación microbiológica, terapia empírica

Estudio clínico. Los eventos se clasificaron en: sospecha clínica con HC positivo (HC+) y sospecha clínica con HC negativo (HC-). En cada uno se calculó frecuencia (F), S, E, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN.)

Estudio microbiológico: las muestras se incubaron durante un período de 5 días a una temperatura de 35 °C y bajo agitación constante con el sistema automatizado de detección de bacteriemias BACTEC 9120 Becton Dickinson U.S.A. Las pruebas bioquímicas de identificación de microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos se efectuaron con el sistema automatizado Vitek 2 Biomerieux.

Análisis estadístico: para el análisis descriptivo se calculó la media  $\pm$  Desviación Standard para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para determinar el valor diagnóstico de los parámetros clínicos se calculó S, E, VPP, VPN con IC 95%

Definiciones: con el objeto de tabular los datos para su posterior análisis estadístico se utilizaron las siguientes definiciones, para las variables en estudio.

HC+: presencia de microorganismos en sangre con criterio microbiológico.

HC-: ausencia de microorganismos en sangre incubada durante 5 días.

Sospecha clínica de bacteriemia: presencia de al menos un parámetro clínico positivo.

Bacteriemia: aislamiento de bacterias viables en sangre.

$T^\circ \geq 38^\circ\text{C}$ : presencia de temperatura corporal  $\geq 38^\circ\text{C}$ .

$FR \geq 25$ : número de movimientos de la pared torácica por unidad de tiempo, indicativos de la inspiración y espiración, suele expresarse en respiraciones por minuto, en este caso mayor o igual a 25 respiraciones por minuto.

DIARR: evacuación frecuente de heces blandas o acuosas.

AEC: cambios en la conducta, sensorio o capacidades cognitivas, sin causa evidente, en relación a la situación basal del paciente.

HipoTa: tensión sistólica  $\leq 110$  mm Hg.

ESC: sensación de frío con sacudidas convulsivas del cuerpo.

PCP  $\geq$  2: presencia de 2 o más parámetros clínicos juntos al momento de la sospecha.

Criterio microbiológico de jerarquización de HC+: se categorizaron en: a) aislamiento de microorganismos considerados patógenos; b) aislamiento simultáneo de varios microorganismos potencialmente patógenos dentro de las 48hs (flora polimicrobiana) c) HC+ de microorganismo usualmente considerado contaminante para otras poblaciones de pacientes.

#### RESULTADOS:

Se analizaron 87 eventos con sospecha clínica de bacteriemia en 41 pacientes adultos con una edad promedio de  $51 \pm 12$  años. 15 mujeres y 26 varones. Se procesaron en total 152 botellas de HC (65 series de 2 muestras y 22 de 1 muestra) y 37 retrocultivos. Sobre 87 eventos sospechosos, en 34 (39%) tuvieron HC positivo y en 26 (30%) fueron retrocultivos positivos. De los HC positivos se recuperó en 22 (65%) de cocos Gram positivos (CGP), 6 (18%) de bacilos Gram negativos (BGN), 2 (6%) de bacilos Gram positivos (BGP) y 4 (12%) con flora polimicrobiana (FPM).

Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron *Staphylococcus aureus* 9 (26%), *Staphylococcus epidermidis* 7 (21%) y *Enterococcus faecalis* 4 (12%). La distribución completa de los microorganismos aislados se muestra en la tabla I.

El antimicrobiano más utilizado como terapia empírica fue vancomicina 26 (30%), seguido de cefalosporinas de 1º generación (C1G) 29% (n=25) y de gentamicina 21% (n=18). El ajuste del tratamiento fue necesario hacerlo, una vez obtenido el resultado del HC, en 2 casos con aislamiento de *E. faecalis*.

Evaluación de parámetros clínicos: el 100% (n=87) de las sospechas tuvieron al menos 1 parámetro clínico positivo (PCP). El 39% (n=34) fueron sospechas clínicas con HC+, mientras que el 61% (n=53) fueron sospechas con HC-. Entre los parámetros clínicos se destacaron: T  $\geq$  38° presente en el 70% (n=24) de las veces con un

VPN del 76 (67-85), PCP  $\geq$  2 presente en el 79 % (n=27) con VPN del 81% (73-89), FR  $\geq$  25 presente en el 18% (n=6) de los eventos con una E del 94% (89-99) y AEC observada en el 12% (n=4) con una E de 98% (95-101) y un VPP de 80% (72-88). El total de datos se recogen en las tablas II y III.

#### DISCUSIÓN:

La infección es la causa más común de morbilidad y la segunda causa de mortalidad en la población de HD<sup>(6,11)</sup>. Al estudiar la prevalencia de microorganismos aislados en bacteriemias de esta población se pudo observar un predominio de CGP: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis* sobre Enterobacterias y BNF. Esto concuerda con la bibliografía internacional sobre el uso de accesos vasculares yugulares<sup>(15)</sup>. Además teniendo en cuenta la situación inmunológica de estos pacientes se jerarquizó el hallazgo de FPM, *Corynebacterium* spp y *Micrococcus* spp en los HC + debido a su posible rol patógeno en pacientes inmunocomprometidos. Se observó concordancia entre la microbiología y el tratamiento empírico implementado, permitiendo fundamentar y avalar que el esquema utilizado es el correcto.

En cuanto a las variables clínicas examinadas ninguna de ellas muestra per se una elevada S y E, por lo que representan escasa utilidad diagnóstica para predecir la bacteriemia. No obstante, los parámetros ESC, T  $\geq$  38° y PCP  $\geq$  2 mostraron los VPN más altos (71%, 76% y 81% respectivamente). Por el contrario el único que presentó valores elevados de VPP (80%) y E (98%) fue AEC, constituyéndose en un posible indicador de bacteriemia aunque sería necesario evaluarlo en un mayor número de pacientes. Es menester tener en cuenta las características clínicas de la población en estudio, cuya alta prevalencia de calcificaciones vasculares y valvulares, incrementa el riesgo de infecciones endovasculares. En este contexto la caracterización de la microbiología prevalente y su sensibilidad a los antimicrobianos reviste

GP % (n)	GN % (n)
<i>Staphylococcus aureus</i> MS 18 (6)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3 (1)
<i>Staphylococcus aureus</i> MR 9 (3)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 6 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MS 6 (2)	<i>Pseudomonas putida</i> 3 (1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MR 15 (5)	<i>Ralstonia pickettii</i> 3 (1)
<i>Enterococcus faecalis</i> 12 (4)	*BGN No Fermentador 3 (1)
<i>Streptococcus agalactiae</i> 3 (1)	FPM-1 } <i>Serratia marcescens</i> BLEE
<i>Micrococcus</i> sp 3 (1)	FPM-1 } <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium</i> sp 6 (2)	FPM-2 } <i>Pseudomonas</i> grupo fluorescens
	FPM-2 } <i>Citrobacter freundii</i>
	FPM-3 } <b>Diferentes biotipos de BGN (sin tipificación) en cada botella de HC</b>
	FPM-4 }

**TABLA I: FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS**

MS: Meticilina Sensible. MR: Meticilina Resistente. GP: Gram Positivo. GN: Gram Negativo. FPM: Flora Polimicrobiana  
\*Bacilo Gram negativo No Fermentador sin tipificar

VARIABLE	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)
FR ≥ 25	8	9 (3-15)	6	18(5-31)
AEC	5	6 (1-11)	4	12(1-23)
ESC	42	48 (38-58)	21	62(46-78)
DIARR	7	8 (2-14)	4	12(1-23)
HipoT	14	16 (8- 24)	5	15(3-27)
PCP≥ 2	49	56 (46-66)	27	79(65-93)
T ≥ 38	46	53 (63-43)	24	70(55-85)

FR>25: frecuencia respiratoria > 25, AEC: alteración del estado de conciencia; ESC: escalofrío; DIARR: diarrea; HipoTa: hipotensión arterial; PCP>2: dos o más parámetros clínicos presentes de manera conjunta; T: temperatura corporal >38

	S%(IC95%)	E%(IC95%)	VPP(IC95%)	VPN(IC95%)
FR > 25	18 (10-26)	94 (89-99)	67(57-77)	64 (54-74)
AEC	12 (5-19)	98 (95-101)	80 (72-88)	63 (53-74)
ESC	62 (52-72)	63 (53-73)	50 (39-71)	71 (61-81)
DIARR	12 (5-19)	94 (89-99)	54 (47-67)	62 (52-73)
HipoTa	15 (7-23)	83 (75-91)	36 (26-46)	60 (50-70)
PCP ≥ 2	79 (70-87)	58 (48-68)	55 (44-65)	81 (73-89)
T ≥ 38	70 (60-80)	58 (67-85)	52 (42-62)	76 (67-85)

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo;FR>25: frecuencia respiratoria >25; AEC: alteración del estado de conciencia; ESC: escalofrío; DIARR: diarrea; HipoTa: hipotensión arterial; PCP≥2: dos o más parámetros clínicos presentes de manera conjunta ; T>38°: temperatura corporal>38°

importancia crítica, permitiendo maximizar la eficacia del tratamiento empírico y su impacto en la reducción de la mortalidad. Debido a la gravedad de este tipo de infecciones y a los valores de S y E hallados en los criterios clínicos de este estudio, concluimos que los mismos no tienen la capacidad suficiente para excluir la posibilidad de bacteriemia, sustentando el uso rutinario de HC como principal herramienta diagnóstica. Las variables clínicas orientan al médico a la solicitud de estudios diagnósticos complementarios, aunque en este trabajo no ha sido posible ajustar los datos a un modelo de predicción efectivo. A la luz de estos resultados consideramos la necesidad de la realización de estudios más amplios aumentando el número de pacientes e incorporando el uso de nuevos marcadores como la proteína C reactiva, la procalcitonina o estudios moleculares, con el objeto de identificar potenciales predictores de infección severa, que permitan la instauración de medidas terapéuticas precoces con el consecuente beneficio clínico para el paciente.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1-Barefanger J, Drake C, Kacich G: *Clinical and Financial Benefits or Rapid Bacterial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing. J. Clinical Microbiology*;1999, 37: 1415-1418.

2-Bennett I. L. Jr., and Beeson P B.: *Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects Yale J. Biol. Med.*; 1954, 26:241-262.

3-Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer N, and Yinnon A. M.: *Adult Patients with Occult Bacteremia Discharged from the Emergency Department: Epidemiological and Clinical Characteristics. Clin Infect Dis.*; 2001 32: 559-565.

4-Laupacis A, Sekar N, Stiell I. *Clinical Prediction Rules. Journal of American Medical Association*;1997, 277: 488-494

5.-SARNAK, M and JABER, B.: *Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney International*; 2000, 58: 1758–1764.

6.-Astor B, Eustace J, Powe N, Klag M, Fink N, Coresh J.: *The Choice Study. Type of vascular access and survival among*

*incident hemodialysis patients: the Choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) Study. J. Am. Soc Nephrol.*; 2005, 16:1449- 1455.

7-Bates D, Sands K, Miller E, Lanken P, Hibberd P, Graman P, et al. *Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome: J Infect Dis.*, 1997:176:1538-51.

8-Martínez P, Odriozola, N. García Jiménez, A. Gutiérrez Macías, Lizarralde Palacios, Vicario R: *Bacteriemia adquirida en la comunidad: elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. Dialnet* 2004;123: 241-246.

9- Shmueli H, Pitlik S, Yahav Samra Z, Leibovici L. *Seven-year study of bacteremia in hospitalized patients on chronic hemodialysis in a single tertiary hospital. Renal Fail*; 2003: 25 579-588.

10- Stevenson K, Hannah E, Lowder C, Adcox M, Davidson R, Mallea M, et al. *Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKFDOQI clinical practice guidelines for vascular access. Am.J. Kidney Dis.*2002; 29: 549-555.

11-Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. *Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. American Journal Infect Control.* 2004; 32:155-60.

12- Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessel M. *EPIBAC-DIAL: a multicenter prospective study of risk factor bacteremia in chronic hemodialysis patients. J. American. Soc. Nephrol.*1998; 9: 869-876.

13- Liu J, Su Y, Liu C, Chen J. *Nosocomial bloodstream infection in patients with end-stage renal disease: excess length of hospital stay, extra cost and attributable mortality. Journal . Hosp. Infect.* 2002; 50: 224-227.

14- Zárate MS, Jorda Vargas L, Lanza A, Relloso S, Diaz C, Smayevsky. *J. Estudio microbiológico de bacteriemias y fungemias en pacientes en hemodiálisis crónica Revista Argentina de Microbiología.* 2005; 37: 145-149.

15- Cisneros-Herrerosa J, Cobo-Reinosob J, Pujol-Rojoc M, Rodríguez-Bañod J y Salavert-Lletie M. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) 2007 Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2007; 25 :111-30.