



Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección

Alba Cuervo, Julieta Correa, Daniela Garcés, Johana Ascuntar, Alba León y Fabián A. Jaimes

Universidad de Antioquia,

Medellín, Colombia.

Facultad de Medicina,

Departamento de Medicina

Interna y Grupo Académico de

Epidemiología Clínica (GRAEPIC)

(AC, JC, DG, JA, AL, FAJ).

Hospital Pablo Tobón Uribe,

Medellín, Colombia.

Unidad de Investigaciones (FAJ).

Lugar de realización del estudio:

Hospital Universitario del Valle,

Hospital Pablo Tobón Uribe,

Fundación Cardio Infantil, Hospital

Bocagrande, Clínica Madre

Bernarda, Fundación Valle de Lili,

Hospital Universitario San Ignacio,

Clínica Universitaria Bolivariana,

Hospital Santa Clara, Hospital

Universitario San Vicente Fundación.

Conflictos de interés: Ninguno.

Apoiado por el Instituto

Colombiano para el Desarrollo

de la Ciencia y la Tecnología

(COLCIENCIAS) aprobación

N° 1115-3431-9154 y N° 1115-

3431-9153 y por la Universidad de

Antioquia.

Recibido: 10 de noviembre de 2015

Aceptado: 15 de marzo de 2016

Correspondencia a:

Fabián Albero Jaimes Barragán

fabian.jaimes@udea.edu.co

Development and validation of a predictive model for bacteremia in patients hospitalized by the emergency department with suspected infection

Background: Positive blood cultures usually indicate disseminated infection that is associated with a poor prognosis and higher mortality. We seek to develop and validate a predictive model to identify factors associated with positive blood cultures in emergency patients. **Methods:** Secondary analysis of data from two prospective cohorts (EPISEPSIS: developing cohort, and DISEPSIS: validation cohort) of patients with suspected or confirmed infection, assembled in emergency services in 10 hospitals in four cities in Colombia between September 2007 and February 2008. A logistic multivariable model was fitted to identify clinical and laboratory variables predictive of positive blood culture. **Results:** We analyzed 719 patients in developing and 467 in validation cohort with 32% and 21% positive blood cultures, respectively. The final predictive model included variables with significant coefficients for both cohorts: temperature $\geq 38^\circ\text{C}$, Glasgow < 15 and platelet ≤ 150.000 cells/mm³, with calibration (goodness-of-fit H-L) $p = 0.0907$ and $p = 0.7003$ and discrimination AUC = 0.68 (95% CI = 0.65-0.72) and 0.65 (95% CI = 0.61-0.70) in EPISEPSIS and DISEPSIS, respectively. Specifically, temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ and platelets ≤ 150.000 cells/mm³ and normal Glasgow; or Glasgow < 15 with normal temperature and platelets exhibit a LR between 1,9 (CI 95% = 1,2-3,1) and 2,3 (CI 95% = 1,7-3,1). Glasgow < 15 with any of low platelets or high temperature shows a LR between 2,2 (CI 95% = 1,1-4,4) and 2,6 (CI 95% = 1,7-4,3). **Discussion:** Temperature $\geq 38^\circ\text{C}$, platelet count $< 150,000$ cells/mm³ and GCS < 15 are variables associated with increased likelihood of having a positive blood culture.

Key words: Bacteremia, prediction, sepsis, blood culture.

Palabras clave: Bacteriemia, predicción, sepsis, hemocultivo.

Introducción

La sepsis y la bacteriemia son las responsables de una importante cantidad de hospitalizaciones en unidades de cuidado intensivo (UCI)¹. Los hemocultivos positivos, además de permitir la detección oportuna de los patógenos causantes de la infección, indican infección diseminada que se asocia con un peor pronóstico². La detección del microorganismo en la sangre permite iniciar o ajustar un tratamiento antimicrobiano apropiado, lo que se espera impida la progresión de la sepsis y su alta tasa de mortalidad^{3,4}.

En la práctica médica habitual es frecuente la solicitud de hemocultivos en aquellos pacientes con sospecha de infecciones graves. A pesar de su uso tradicional, y de contar con determinadas características clínicas y de laboratorio que sugieren cierta utilidad en la realización de hemocultivos^{3,5}, no existe un protocolo único aceptado con las indicaciones específicas para la solicitud de los

mismos⁶. Para evaluar su utilidad también es necesario diferenciar entre el origen comunitario o intrahospitalario de la infección y los microorganismos encontrados varían en relación con la causa de la bacteriemia, siendo las más frecuentes la infección por catéter intravascular y las infecciones del tracto respiratorio^{7,8}. La presencia de hemocultivos positivos se ha relacionado con la gravedad clínica del paciente, siendo más frecuente en pacientes con shock séptico, cirrosis hepática, enfermedad fatal, adicción a drogas intravenosas, leucocitosis, frecuencia cardíaca > 90 lpm, $T > 37,8^\circ\text{C}$ y más de 10 días de estancia hospitalaria^{3,9}.

Así mismo, la mortalidad asociada con la bacteriemia varía de 14 a 42%^{7,10-12}, dependiendo de su origen (intra-hospitalario o no) y de diversos factores del paciente como la edad, la presencia de hipotensión arterial, la ausencia de fiebre, la insuficiencia renal, el cáncer, la infección por VIH, la estancia en UCI y el uso de catéteres intravenosos, entre otros^{8,11}.



Dado que la mayoría de las infecciones bacterianas graves son adquiridas fuera de los hospitales y atendidas en servicios de urgencias¹³, la posibilidad de anticipar la presencia de bacteriemia en pacientes de ciertas características clínicas sería una herramienta de extrema utilidad para la atención médica del servicio de urgencias. Por tanto, el objetivo de este trabajo es desarrollar y validar un modelo de predicción que permita identificar los factores asociados con la positividad de los hemocultivos.

Material y Métodos

Las reglas o modelos de predicción clínica son una herramienta compuesta por un conjunto de variables derivadas de la anamnesis, la exploración física y de los hallazgos de laboratorio, que en conjunto estiman la probabilidad de ocurrencia de un evento clínico. Este desenlace puede sugerir un diagnóstico específico o predecir una respuesta concreta a un tratamiento¹⁴. Para el desarrollo de éstas, se deben seleccionar posibles predictores y valorar su grado de asociación individual con el desenlace estudiado. A partir de allí, se selecciona las variables que muestren mejor asociación y, por medio de técnicas estadísticas, se elabora el mejor modelo que pondere adecuadamente la contribución de cada variable y prediga más acertadamente la medida de resultado¹⁵. Una vez seleccionadas las variables y elegido su formato de aplicación, la regla debe ser validada en muestras de pacientes diferentes a los utilizados en la fase de diseño. Interesa probarla en nuevas muestras de características similares a la original para juzgar su reproducibilidad, pero también en muestras de entornos clínicos diferentes para conocer su validez externa y aplicabilidad¹⁶.

Tipo de estudio y participantes

Se realizó un análisis secundario de datos de dos cohortes recolectadas previamente. Dichas cohortes se ensamblaron de manera prospectiva con pacientes que tenían sospecha o confirmación de infección: la primera (EPISEPSIS) incluyó pacientes admitidos por servicios de urgencias, UCI y salas médicas y quirúrgicas de 10 instituciones hospitalarias en cuatro ciudades de Colombia entre septiembre de 2007 y febrero de 2008¹³; y la segunda (DISEPSIS) incluyó pacientes admitidos por el servicio de urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paul (HUSVP, Medellín) entre julio de 2007 y septiembre de 2008¹⁷. Para el presente estudio se analizaron únicamente los pacientes de las dos cohortes que hubieran sido hospitalizados desde los servicios de urgencias por infección y en quienes se hubieran solicitado hemocultivos a discreción de los médicos tratantes.

Criterios de inclusión y exclusión

EPISEPSIS: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico probable o confirmado de

infección, temperatura (> 38 o < 36 °C) o hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg o una disminución > 40 mmHg en los valores previos) sin causa determinada; y que cumplieran con la definición para infección según los criterios del CDC¹⁸. Se excluyeron los pacientes que se negaran a participar, tuvieran estancia superior a 48 h en otra institución, no fuera posible su seguimiento a los 28 días, fueran dados de alta antes de las 24 h, presentaran cambios de diagnóstico principal durante la hospitalización, fueran detectados después de 24 h de la sospecha o confirmación de infección o hubieran participado antes en la investigación.

DISEPSIS: Se consideraron elegibles pacientes con edad mayor o igual a 18 años, hospitalizados en el servicio de urgencias en las primeras 24 h, con al menos uno de los siguientes diagnósticos: infección, fiebre, cambios en el estado mental, encefalopatía o falla multiorgánica, estos tres últimos sin una causa definida diferente de infección. Se excluyeron pacientes que no quisieran participar, fueran dados de alta o remitidos en las primeras 24 h o fueran remitidos de otra institución.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Medellín) y de las instituciones hospitalarias participantes.

Procedimientos de recolección de información

Cada paciente fue seguido clínicamente por enfermeras entrenadas para la investigación en cada centro, utilizando formularios prediseñados y estandarizados. Se registraron las características clínicas y demográficas, los puntajes SOFA y APACHE II, el tipo de infección, las co-morbilidades, la necesidad de ingreso a UCI, el tiempo de estancia hospitalaria y el estado vital a los 28 días. Las muestras de sangre para los hemocultivos fueron tomadas por enfermeras de cada centro participante, de acuerdo con los protocolos institucionales de cada establecimiento y/o los criterios de los médicos a cargo del paciente. El procesamiento de las muestras fue realizado en el laboratorio de microbiología del respectivo hospital en equipos Bact/ALERT®3D (bio Mérieux Diagnostics) y Bactec 9120, Bactec 9240 (Becton Dickinson, NJ USA), todos sistemas automatizados y siguiendo las instrucciones del fabricante.

Desenlace

Se consideró hemocultivo positivo el crecimiento de bacterias con reconocida capacidad patógena en al menos un cultivo de sangre, o el crecimiento de los microorganismos propios de la microbiota cutánea normal en al menos dos cultivos de sangre en presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS = al menos dos de los siguientes criterios: frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min, temperatura



> 38 °C o < 36 °C, o leucocitos > 12.000 o < 4.000 céls/mm³) o evidencia clínica que sugiriera un foco primario de infección relacionado con el microorganismo aislado en sangre³. Todo el proceso de recolección y clasificación de los pacientes y las variables fue confirmado en cada centro por co-investigadores clínicos con formación y experiencia en Medicina Interna y/o Cuidado Intensivo.

Predictores

De acuerdo con la población blanco del estudio, se consideraron como candidatas aquellas variables clínicas y de laboratorio disponibles en los servicio de urgencias y que pudieran clasificarse como normales o anormales según valores típicos de referencia. Por tanto, se analizaron como potenciales predictores la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial sistólica, escala de coma de Glasgow, el recuento de leucocitos y de plaquetas en el momento de la toma del hemocultivo^{5,6}.

Tamaño de muestra y valores faltantes

Dado que se contaba con tamaños de muestra fijos en las dos cohortes analizadas, se tuvo en cuenta el número de eventos por variable. Es decir, un modelo predictor o un análisis multivariado permitiría un mínimo de 10 desenlaces (hemocultivo positivo) por cada variable independiente o predictora que se considere¹⁹. De este modo, un modelo con cinco variables predictoras independientes necesitaría una cohorte con al menos 50 hemocultivos positivos y un modelo con 10 variables requeriría de al menos 100 bacteriemias detectables en la cohorte. De acuerdo con los resultados de los estudios originales, se esperaba desarrollar un modelo predictor con aproximadamente 10 variables independientes. No se presentaron valores faltantes.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan con media y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo con su distribución y las variables categóricas se presentan con proporciones. Todos los predictores se

manejaron como variables categóricas, de acuerdo con los valores aceptados como fisiológicamente normales o anormales, buscando facilitar la interpretación de los resultados en la práctica clínica habitual de un servicio congestionado de urgencias. El desarrollo del modelo de predicción se realizó en la cohorte EPISEPSIS y la validación en la cohorte DISEPSIS. Se ajustaron modelos de regresión logística univariada y multivariada con todas las variables candidatas, pero se consideraron para el modelo predictor final solamente aquellas variables significativas (valor p del estadístico de Wald < 0,05) en los modelos multivariados de las dos cohortes. No se consideró la posibilidad de interacción y se descartó la multicolinealidad entre las variables por medio del factor de inflación de la varianza (VIF) con valores inferiores a 10²⁰. La calibración de los modelos se determinó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y se consideró adecuada con un valor de p > 0,05, es decir, que la probabilidad de tener hemocultivo positivo no difiere significativamente entre lo observado y lo predicho por el modelo²¹. La discriminación de los modelos se evaluó por medio del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC), en la cual un valor de 0,5 corresponde a una clasificación de hemocultivos positivos y negativos igual al azar y un valor de 1 representa una separación perfecta entre las dos poblaciones²².

Para construir el modelo predictor final se tuvieron en cuenta las variables significativas en los análisis multivariados y se asignó un puntaje proporcional al coeficiente de regresión de cada variable seleccionada. De acuerdo con el puntaje obtenido por cada paciente, se estimó la probabilidad general de tener dicho puntaje en los pacientes con hemocultivo positivo comparado con la probabilidad del mismo puntaje en los pacientes con hemocultivo negativo. Esta última comparación corresponde al cociente de probabilidades (*likelihood ratio* por su denominación en inglés) y los valores superiores a 1 implican mayor probabilidad de tener un hemocultivo positivo.

Resultados

Durante el período de estudio el total de la población elegible fue de 5.877 pacientes, 4.082 en EPISEPSIS y 1.795 en DISEPSIS, de los cuales fueron admitidos por servicios de urgencias 1.846 y 765, respectivamente, con posterioridad a la aplicación de los criterios de exclusión de cada estudio. Los hemocultivos fueron solicitados en 719 pacientes en EPISEPSIS (cohorte de desarrollo) y 467 pacientes en DISEPSIS (cohorte de validación), que representan la población final de la presente investigación (Figura 1).

La edad promedio de la población total de estudio (1.186 pacientes sumando las dos cohortes) fue 56 años

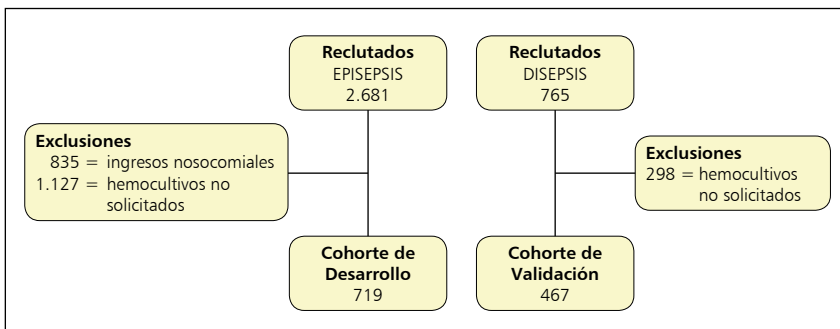


Figura 1. Diagrama de flujo de la población de estudio.



(DE: 20). Cincuenta y dos por ciento (n: 615) fueron mujeres y los promedios de puntajes SOFA y APACHE II fueron mayores en los pacientes con hemocultivos positivos en ambas cohortes. El diagnóstico principal de ingreso fue neumonía (24,9%; n: 295), seguido de infección de tracto urinario (21%; n: 250) y de infección de tejidos blandos (11,5%; n: 137), pero en los pacientes con hemocultivos positivos fue más frecuente la infección de tracto urinario (28,6%; n: 93). Para la población con

hemocultivo positivo, la estancia hospitalaria promedio fue de 13 días, en comparación con los hemocultivos negativos que fue de 9 días. La mortalidad hospitalaria fue de 17% (n: 206), que corresponde a 24,3% de los pacientes que obtuvieron hemocultivos positivos (n: 79) en comparación con 14% de los pacientes con hemocultivos negativos (n: 127). En la Tabla 1 se muestran las principales características clínicas de las dos cohortes de acuerdo con el resultado del hemocultivo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el resultado de los hemocultivos

Características	Cohorte de Desarrollo (n = 719)		Cohorte de Validación (n = 467)	
	Positivos n = 227 (32%)	Negativos n = 492 (68%)	Positivos n = 98 (21%)	Negativos n = 369 (79%)
Edad (años)	60 ± 18	57 ± 21	58 ± 20	51 ± 20
Sexo femenino	119 (52%)	254 (52%)	52 (53%)	190 (51%)
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	99 ± 25	96 ± 22	107 ± 21	102 ± 21
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	22 ± 7	23 ± 7	24 ± 7	24 ± 8
Presión arterial media	81 ± 19	82 ± 17	85 ± 23	88 ± 19
Temperatura (°C)	37 ± 1	37 ± 1	38,0 ± 1,2	37,5 ± 1,1
Escala de Glasgow	15 (13-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)
Puntaje SOFA	5,7 ± 3	3,8 ± 2,7	4,4 ± 2,3	3,1 ± 2,2
Puntaje APACHE	16 ± 6,6	12 ± 6,4	15 ± 6,6	11 ± 5,9
Foco infeccioso				
Neumonía adquirida en la comunidad	35 (15%)	140 (28%)	12 (12%)	108 (29%)
Infección sintomática del tracto urinario	66 (29%)	107 (22%)	27 (27%)	50 (13%)
Infección de tejidos blandos	19 (8%)	59 (12%)	10 (10%)	49 (13%)
Intra-abdominal	23 (10%)	48 (10%)	6 (6%)	22 (6%)
Otros	84 (37%)	138 (28%)	43 (44%)	140 (38%)
Co-morbilidades				
VIH	5 (2,2%)	15 (3%)	1 (1%)	16 (4%)
Trauma	42 (18%)	61 (12%)	3 (3%)	24 (6,5%)
Drogadicción /alcoholismo	7 (3,1%)	9 (1,8%)	-	3 (0,8%)
EPOC	23 (10%)	58 (12%)	8 (8%)	54 (15%)
ICC	17 (7%)	36 (7%)	4 (4,1%)	13 (3,5%)
IRC	38 (17%)	56 (11%)	17 (17%)	52 (14%)
Receptor de trasplante	9 (4%)	20 (4%)	4 (4,1%)	36 (10%)
Diabetes mellitus	54 (24%)	88 (18%)	22 (22%)	78 (21%)
Cirrosis	7 (3,1%)	9 (1,8%)	3 (3,1%)	4 (1,1%)
Historia de cáncer	26 (11%)	67 (13,6%)	17 (17%)	34 (9%)
Uso de corticosteroides	26 (11%)	65 (13%)	12 (12%)	45 (12%)
Ingreso a UCI	29 (13%)	60 (12%)	12 (12%)	36 (10%)
Estancia hospitalaria (días)	12 (7-18)	9 (6-16)	14 (9-20)	9 (7-17)
Mortalidad hospitalaria	59 (26%)	85 (17%)	20 (20%)	42 (11%)
Mortalidad a los 28 días	60 (27%)	92 (19%)	18 (18%)	50 (13%)

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos.



En los 325 pacientes (27,4%) con hemocultivos positivos, los principales patógenos encontrados fueron *Escherichia coli* (n: 97; 29,8%), *Staphylococcus aureus* (n: 50; 15,3%) y *Klebsiella pneumoniae* (n: 35; 10,7%) (Tabla 2).

Desarrollo del modelo predictor

El análisis univariado y multivariado de la cohorte de desarrollo con las variables candidatas identificó los siguientes predictores para bacteriemia: temperatura ≥ 38 °C, OR: 2,13 (IC 95%: 1,44-3,15), escala Glasgow < 15 , OR: 3,08 (IC 95%: 2,11-4,50), leucocitos > 12.000

céls/mm³, OR: 1,59 (IC 95%: 1,09-2,32) y plaquetas ≤ 150.000 céls/mm³, OR: 2,12 (IC 95%: 1,42-3,17) (Tabla 3).

La cohorte de validación se muestra en la Tabla 4, en la cual el cambio más importante se observa en el recuento de leucocitos que pierde fuerza de asociación y significado estadístico. Por esta razón, ante el mínimo aporte a la discriminación del modelo (datos no mostrados), se decidió excluir esta variable del modelo final.

La Tabla 5 muestra el modelo predictor final con los coeficientes de regresión correspondientes a temperatura ≥ 38 °C, recuento de plaquetas < 150.000 céls/mm³ y escala de Glasgow < 15 puntos. A la presencia de cada una de estas variables se le asignó un punto, excepto al descenso en la escala de Glasgow que recibió dos puntos, respetando la proporcionalidad de los coeficientes en la cohorte de desarrollo. Las evaluaciones de discriminación (AUC-ROC) y calibración (estadístico H-L) se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 2.

El uso final del puntaje, con sus respectivos LR en las dos cohortes, se muestra en la Tabla 6. Dos o más puntos, de cualquier combinación, duplican la probabilidad de tener un hemocultivo positivo. Es decir, temperatura ≥ 38 °C y recuento de plaquetas < 150.000 céls/mm³ con Glasgow normal; o Glasgow < 15 con temperatura y plaquetas normales tiene un LR entre 1,9 (IC 95%: 1,2-3,1) y 2,3 (IC 95%: 1,7-3,1). La escala de Glasgow < 15 puntos junto con cualquiera de recuento de plaquetas o temperatura alteradas tiene un LR entre 2,2 (IC 95%: 1,1-4,4) y 2,6 (IC 95%: 1,7-4,3).

Tabla 2. Principales microorganismos aislados por cohorte

Microorganismos	Cohorte de Desarrollo (n = 227)	Cohorte de Validación (n = 98)
<i>Escherichia coli</i>	68 (30%)	29 (30%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (15%)	17 (17%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (12%)	8 (8%)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa	8 (4%)	8 (8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (4%)	2 (2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (3%)	8 (8%)
Otros bacilos gramnegativos	35 (15%)	11 (11%)
Otros <i>Streptococcus</i>	15 (7%)	6 (6%)
Otros <i>Staphylococcus</i>	13 (6%)	1 (1%)
Cultivo polimicrobiano	12 (5%)	8 (8%)

Tabla 3. Análisis de regresión logística univariable y multivariado para hemocultivos positivos. Cohorte de desarrollo del modelo de predicción

Co-variables	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Frecuencia cardíaca < 100	1	Referencia		1	Referencia	
Frecuencia cardíaca ≥ 100	1,19	(0,87-1,64)	0,276	0,95	(0,67-1,36)	0,783
Frecuencia respiratoria < 20	1	Referencia		1	Referencia	
Frecuencia respiratoria ≥ 20	1,00	(0,72-1,41)	0,974	0,88	(0,61-1,27)	0,512
Temperatura $\geq 36 - < 38$	1	Referencia		1	Referencia	
Temperatura < 36	1,24	(0,69-2,25)	0,471	1,00	(0,53-1,90)	0,996
Temperatura ≥ 38	2,10	(1,47-3,00)	0,000	2,13	(1,44-3,15)	0,000
Presión arterial sistólica ≥ 100	1	Referencia		1	Referencia	
Presión arterial sistólica < 100	1,53	(1,06-2,22)	0,023	1,33	(0,89-1,99)	0,159
Glasgow = 15	1	Referencia		1	Referencia	
Glasgow < 15	3,13	(2,18-4,49)	0,000	3,08	(2,11-4,50)	0,000
Leucocitos $\geq 4.000 - \leq 12.000/mm^3$	1	Referencia		1	Referencia	
Leucocitos $< 4.000/mm^3$	2,57	(1,40-4,70)	0,002	1,74	(0,90-3,37)	0,101
Leucocitos $> 12.000/mm^3$	1,58	(1,11-2,26)	0,010	1,59	(1,09-2,32)	0,015
Plaquetas $> 150.000/mm^3$	1	Referencia		1	Referencia	
Plaquetas $\leq 150.000/mm^3$	2,25	(1,57-3,23)	0,000	2,12	(1,42-3,17)	0,000

Tabla 4. Análisis de regresión logística univariado y multivariado para hemocultivos positivos. Cohorte de validación del modelo de predicción

Covariables	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Frecuencia cardíaca < 100	1	Referencia		1	Referencia	
Frecuencia cardíaca ≥ 100	1,61	(1,01-2,58)	0,046	1,30	(0,77-2,18)	0,320
Frecuencia respiratoria < 20	1	Referencia		1	Referencia	
Frecuencia respiratoria ≥ 20	1,51	(0,90-2,54)	0,115	1,16	(0,67-2,01)	0,587
Temperatura < 38*	1	Referencia		1	Referencia	
Temperatura ≥ 38	1,97	(1,26-3,10)	0,003	1,93	(1,19-3,13)	0,008
Presión arterial sistólica ≥ 100	1	Referencia		1	Referencia	
Presión arterial sistólica < 100	1,25	(0,79-1,96)	0,341	1,15	(0,71-1,86)	0,570
Glasgow = 15	1	Referencia		1	Referencia	
Glasgow < 15	1,89	(1,05-3,38)	0,033	2,17	(1,17-4,01)	0,013
Leucocitos ≥ 4.000 - ≤ 12.000/mm ³	1	Referencia		1	Referencia	
Leucocitos < 4.000/mm ³	2,96	(1,35-6,51)	0,007	1,95	(0,84-4,51)	0,119
Leucocitos > 12.000/mm ³	1,10	(0,68-1,77)	0,691	1,28	(0,77-2,11)	0,339
Plaquetas > 150.000/mm ³	1	Referencia		1	Referencia	
Plaquetas ≤ 150.000/mm ³	2,61	(1,53-4,44)	0,000	2,36	(1,31-4,26)	0,004

*Únicamente cuatro pacientes tuvieron temperatura < 36 °C, todos con hemocultivo negativo.

Tabla 5. Modelo predictor final para hemocultivos positivos y medidas de exactitud (calibración y discriminación) en las dos cohortes

Co-variables	Cohorte de Desarrollo			Cohorte de Validación		
	Coef	IC 95%	Valor p	Coef	IC 95%	Valor p
Temperatura ≥ 38 °C	0,58	(0,23-0,93)	0,001	0,75	(0,29-1,22)	0,002
Glasgow < 15	1,16	(0,79-1,53)	0,000	0,76	(0,16-1,36)	0,014
Plaquetas ≤ 150.000/mm ³	0,73	(0,36-1,11)	0,000	0,96	(0,42-1,50)	0,001
Calibración del modelo (H-L)	$\chi^2 = 8,02; p = 0,0907$			$\chi^2 = 2,19; p = 0,7003$		
Discriminación del modelo (AUC-ROC)	0,68; IC 95% = 0,65-0,72			0,65; IC 95% = 0,61-0,70		

H-L: Hosmer-Lemeshow; AUC-ROC: Área bajo la curva de características operativas del receptor.

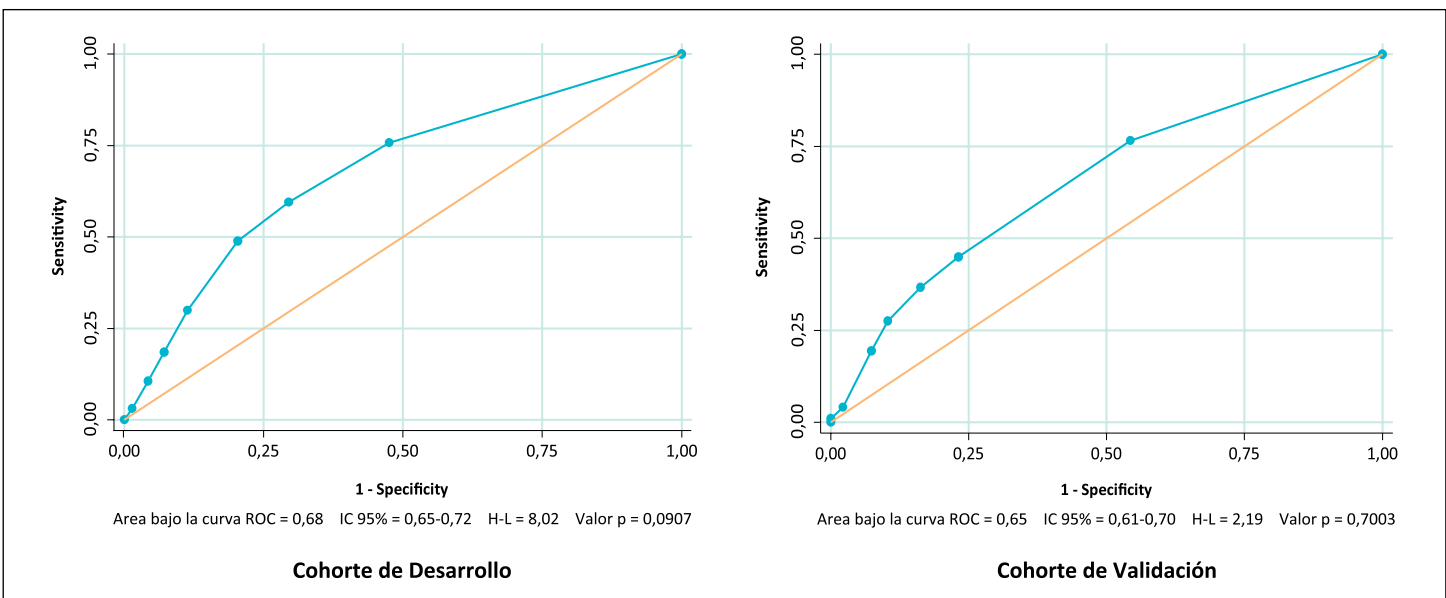


Figura 2. Áreas bajo la curva y calibración de los modelos predictores en las dos cohortes.



Tabla 6. Desempeño diagnóstico del puntaje en las dos cohortes de estudio

Puntaje	Cohorte de Desarrollo				Cohorte de Validación			
	Hemocultivos positivos (n, %)	Hemocultivos negativos (n, %)	Total	LR (IC 95%)	Hemocultivos positivos (n, %)	Hemocultivos negativos (n, %)	Total	LR (IC 95%)
4	7 (50%)	7 (50%)	14	2,1 (0,8-6,1)	1 (100%)	0	1	–
3	35 (56%)	28 (44%)	63	2,6 (1,7-4,3)	11 (37%)	19 (63%)	30	2,2 (1,1-4,4)
2	69 (51%)	65 (49%)	134	2,3 (1,7-3,1)	23 (34%)	44 (66%)	67	1,9 (1,2-3,1)
1	61 (31%)	134 (69%)	195	1,0 (0,8-1,3)	40 (23%)	137 (77%)	177	1,1 (0,8-1,4)
0	55 (18%)	258 (82%)	313	0,5 (0,4-0,6)	23 (12%)	169 (88%)	192	0,5 (0,3-0,7)
Total	227 (31%)	492 (68%)	719		98 (21%)	369 (79%)	467	

0: T° < 38 °C; G = 15 y P > 150.000/mm³
1: T° ≥ 38° C o P ≤ 150.000/mm³ y G = 15
2: T° ≥ 38° C; P ≤ 150.000/mm³ y G = 15 ó T° < 38 °C; P > 150.000/mm³ y G < 15
3: T° ≥ 38° C; P > 150.000/mm³ y G < 15 ó T° < 38 °C; P ≤ 150.000/mm³ y G < 15
4: T° ≥ 38° C; P ≤ 150.000/mm³ y G < 15

LR: likelihood ratio (cociente de probabilidades); T°: temperatura; G: Glasgow; P: plaquetas.

Discusión

En dos cohortes de pacientes con sospecha de infección admitidos por servicios de urgencias en hospitales de referencia de Colombia, encontramos algunos hallazgos clínicos y de laboratorio que suministran una discreta ayuda en la posibilidad de anticipar la positividad de los hemocultivos. La temperatura ≥ 38° C, el recuento de plaquetas < 150.000 céls/mm³ y la escala de Glasgow < 15 son las variables asociadas con mayor probabilidad de tener un hemocultivo positivo.

Se han realizado diversos intentos para implementar puntajes que permitan discriminar los pacientes que se benefician de la solicitud de hemocultivo al ingreso a un servicio de urgencias.

Kim y cols.²³, en un estudio prospectivo de 735 mujeres con pielonefritis aguda en un servicio de urgencias, construyeron un modelo de regresión logística para predecir la bacteriemia con cinco variables independientes: edad ≥ 65 años (OR: 5,18-4 puntos), vómito (OR: 2,40-2 puntos), frecuencia cardíaca > 110 latidos/min (OR: 2,35-2 puntos), neutrófilos segmentados > 90% (OR: 3,17-3 puntos) y leucocitos en orina > 50/campo, de alto poder (OR: 4,27-4 puntos). El riesgo de bacteriemia se estratificó como bajo: < 4 puntos, intermedio: 4 a 6 puntos o alto: > 7 puntos. Aunque es un modelo potencialmente útil, la especificidad de la población de estudio y la relativa complejidad para el uso en la práctica clínica habitual de un servicio congestionado de urgencias son limitaciones para su aplicabilidad.

Chase y cols.²⁴, realizaron un análisis secundario en una cohorte prospectiva de 5.630 pacientes con sospecha de infección en un servicio de urgencias. Las variables asociadas con el diagnóstico de bacteriemia por cualquier microorganismo fueron la insuficiencia respiratoria aguda, la necesidad de vasopresores, neutrófilos superiores a 80%, la presencia de formas inmaduras, las plaquetas < 150.000 céls/mm³, tener un catéter venoso permanente, la temperatura anormal y la sospecha de infección urinaria, endocarditis o infección asociada a catéter. El estadístico C, área bajo la curva ROC, fue de 0,71 para una discriminación discretamente superior a la de nuestro estudio pero con muchas más variables. Con solamente dos de las anteriores, temperatura y plaquetas, nuestro modelo mostró un AUC-ROC de 0,68 en la cohorte de desarrollo y 0,65 en la cohorte de validación. Adicionalmente, su desarrollo en una cohorte multi-céntrica y su validación en una cohorte de un solo centro hace más robustos nuestros hallazgos por la diversidad de las poblaciones, el espectro de la enfermedad y la epidemiología microbiana.

Roque y cols.²⁵, analizaron una cohorte retrospectiva de 1.124 pacientes que ingresaban al servicio de urgencias con solicitud de hemocultivos, de los cuales la proporción de verdaderos positivos fue 10,3%. Las variables asociadas con positividad de los hemocultivos fueron la edad, el uso de quimioterapia en los seis meses anteriores al reclutamiento, la frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto, la natremia disminuida y el aumento del nitrógeno ureico sanguíneo. Sin embargo, no es clara la definición de la población de estudio y los autores buscaban determinar



los factores asociados de manera independiente con la presencia de bacteriemia, más no desarrollar un modelo predictor de potencial utilidad clínica.

Keith y cols.²⁶, con un estudio de casos y controles, analizaron las variables de riesgo para bacteriemia nosocomial en ancianos y crearon un modelo predictor para este fin. Encontraron que las características propias de cada paciente como obesidad, incontinencia urinaria, gravedad de la enfermedad entendido como puntaje McCabe de 1, presencia de gastrostomía o catéter central en la admisión y cirugía reciente, son las variables que pueden predecir el riesgo de bacteriemia. En su modelo, un puntaje > 11 de 23 puntos totales posibles fue predictor de infección del torrente sanguíneo. Estos resultados, no obstante, sólo aplican para la probabilidad de bacteriemia adquirida en el hospital en pacientes adultos mayores.

Su y cols.²⁷, desarrollaron un modelo predictor para identificar pacientes con alto riesgo de bacteriemia en el servicio de emergencias, a través de una cohorte prospectiva de 558 pacientes en un hospital de tercer nivel. Las variables predictoras, con su respectivo puntaje, fueron temperatura $\geq 38,3$ °C [1], frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos minuto [1], linfopenia < 500 céls/mm³ [2], AST > 40 IU/L [1], proteína C reactiva > 10 mg/dL [1], procalcitonina $> 0,5$ ng/mL [2] y sospecha de neumonía [2]. A pesar de las ventajas en discriminación (AUC-ROC: 0,845), la aplicabilidad de este puntaje está por definirse.

A pesar de los múltiples estudios realizados en grupos heterogéneos de pacientes para estimar la probabilidad de obtener hemocultivos verdaderamente positivos, la validación externa y la aplicabilidad de los resultados ha sido muy limitada. En ese sentido, las principales fortalezas de nuestro estudio son la simplicidad en la identificación de las variables del modelo en los pacientes y el carácter multicéntrico de los datos.

Como limitaciones, es necesario resaltar que este es un análisis secundario de dos cohortes recolectadas de manera prospectiva pero con un fin diferente a desarrollar y validar un modelo de predicción. Por esta razón, algunas variables predictoras identificadas en otros estudios como el uso previo de antimicrobianos, los valores de nitrógeno ureico sanguíneo o la presencia de hiponatremia no fueron consideradas en el presente análisis; y los tiempos de toma y procesamiento de las muestras de sangre para los hemocultivos no estuvieron estandarizados. Igualmente, las cohortes fueron ensambladas hace aproximadamente siete años y no podemos asegurar que el perfil clínico y microbiológico sea el mismo actualmente. Del mismo modo, a pesar de la cobertura para el desarrollo del

modelo en 10 hospitales de cuatro ciudades del país, su rendimiento en otras instituciones y países puede diferir.

En conclusión, desarrollamos un modelo predictor rápido y sencillo para identificar en servicios de urgencias pacientes con sospecha de infección y mayor probabilidad de bacteriemia. Su utilización, una vez realizada una validación independiente y prospectiva, podría ayudar al personal médico en un servicio de urgencias a identificar una población de diferente condición clínica y gravedad dentro del espectro de la sepsis, a usar de manera más racional un recurso de laboratorio y eventualmente a guiar decisiones terapéuticas.

Resumen

Introducción: Un hemocultivo positivo usualmente indica infección diseminada, la que se asocia con peor pronóstico y mayor mortalidad. Por tanto, buscamos desarrollar y validar un modelo de predicción que permita identificar los factores asociados con la positividad de los hemocultivos en pacientes del servicio de urgencias.

Métodos: Análisis secundario de datos de dos cohortes prospectivas (EPISEPSIS: cohorte de desarrollo y DISEPSIS: cohorte de validación) de pacientes con sospecha o confirmación de infección, ensambladas en servicios de urgencias de 10 instituciones hospitalarias en cuatro ciudades de Colombia entre septiembre de 2007 y febrero de 2008. Se ajustó un modelo logístico multivariado para identificar variables clínicas y de laboratorio predictoras de hemocultivos positivos. **Resultados:** Se analizaron 719 pacientes en la cohorte de desarrollo y 467 en la cohorte de validación, con 32 y 21% de hemocultivos positivos, respectivamente. El modelo predictor final incluyó las variables con coeficientes significativos para ambas cohortes: temperatura ≥ 38 °C, Glasgow < 15 y plaquetas ≤ 150.000 céls/mm³ con calibración (bondad de ajuste de H-L) $p = 0,0907$ y $p = 0,7003$ y discriminación AUC: 0,68 (IC 95%: 0,65-0,72) y 0,65 (IC 95%: 0,61-0,70) en EPISEPSIS y DISEPSIS, respectivamente. Temperatura ≥ 38 °C y recuento de plaquetas ≤ 150.000 céls/mm³ con Glasgow normal; o Glasgow < 15 con temperatura y plaquetas normales tiene un LR entre 1,9 (IC 95%: 1,2-3,1) y 2,3 (IC 95%: 1,7-3,1). La escala de Glasgow < 15 puntos junto con cualquiera entre recuento de plaquetas o temperatura alteradas tiene un LR entre 2,2 (IC 95%: 1,1-4,4) y 2,6 (IC 95%: 1,7-4,3). **Discusión:** La temperatura ≥ 38 °C, el recuento de plaquetas ≤ 150.000 céls/mm³ y la escala de Glasgow < 15 son las variables asociadas con mayor probabilidad de tener un hemocultivo positivo.



Referencias bibliográficas

- 1.- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28 (2): 108-21.
- 2.- Bryan C S. Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 (4): 329-53.
- 3.- Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Velez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (3): 357-62.
- 4.- Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen H B. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med* 2015; 43 (1): 65-77.
- 5.- Shapiro N I, Wolfe R E, Wright S B, Moore R, Bates D W. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008; 35 (3): 255-64.
- 6.- Coburn B, Morris A M, Tomlinson G, Detsky A S. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012; 308 (5): 502-11.
- 7.- Lark R L, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk J K, Lipsky B A, Plorde J J. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41 (1-2): 15-22.
- 8.- Pien B C, Sundaram P, Raoof N, Costa S F, Mirrett S, Woods C W, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123 (9): 819-28.
- 9.- Mòdol Deltell J M, Sabrià M. Modelos de predicción de bacteriemia. *Medicina Clínica* 2004; 123 (07): 255-6.
- 10.- Lark R L, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk J K, Lipsky B A, Plorde J J. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38 (3): 131-40.
- 11.- Diekema D J, Beekmann S E, Chapin K C, Morel K A, Munson E, Doern G V. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (8): 3655-60.
- 12.- Jaimes Barragán F, Valencia Zuluaga M L, Vélez Giraldo L A. Significado clínico de los hemocultivos. Una cohorte retrospectiva en el Hospital San Vicente de Paúl. *Infectio* 1998; 2 (2): 69-76.
- 13.- Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med* 2011; 39 (7): 1675-82.
- 14.- Ochoa C. Valoración crítica de estudios sobre reglas de predicción clínica. *Evid Pediatr* 2009; 5 (52). http://archivos.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmbZlImhM6H8Hgc022WshrGGW0ssf443hjp1fOEl3jkMa4zWDEP_hzr9ZLQoW5MEVA
- 15.- Ferrero F. Reglas de predicción clínica. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (1): 4-7.
- 16.- Ochoa C. Diseño y evaluación de Reglas de Predicción Clínica. *Evid Pediatr* 2009; 5 (28). http://archivos.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmd_vSQjRsC6TWi5kdHCPhZBtDtW-HTtSpBY4S3HzBkMqZQq_shJOLni1Od53fFd17Q
- 17.- Cerro L, Valencia J, Calle P, León A, Jaimes F. Validation of APACHE II and SOFA scores in 2 cohorts of patients with suspected infection and sepsis, not admitted to critical care units. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2014; 61 (3): 125-32.
- 18.- Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36 (5): 309-32.
- 19.- Núñez E, Steyerberg E W, Núñez J. Regression modeling strategies. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (6): 501-7.
- 20.- Hamilton L C. *Statistics with Stata (Updated for Version 7)* Belmont CDP, editor, 2003.
- 21.- Lemeshow S, Hosmer D W. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982; 115 (1): 92-106.
- 22.- Hanley J A, McNeil B J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143 (1): 29-36.
- 23.- Kim K S, Kim K, Jo Y H, Kim T Y, Lee J H, Lee S J, et al. A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis. *J Infect* 2011; 63 (2): 124-30.
- 24.- Chase M, Klasco R S, Joyce N R, Donnino M W, Wolfe R E, Shapiro N I. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med* 2012; 30 (9): 1691-7.
- 25.- Roque P, Oliver B, Anderson L, Mulrow M, Drachman D, Stapczynski S, et al. Inpatient utilization of blood cultures drawn in an urban ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30 (1): 110-4.
- 26.- Kaye K S, Marchaim D, Chen T Y, Chopra T, Anderson D J, Choi Y, et al. Predictors of nosocomial bloodstream infections in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (4): 622-7.
- 27.- Su C P, Chen T H, Chen S Y, Ghiang W C, Wu G H, Sun H Y, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44 (6): 449-55.