



ORIGINAL

Impacto de la bacteriemia primaria y relacionada con catéter intravascular causada por *Staphylococcus* coagulasa negativo en pacientes críticos

P.M. Olaechea^{a,*}, F. Álvarez-Lerma^b, M. Palomar^c, J. Insausti^d, M.J. López-Pueyo^e, A. Martínez-Pellús^f y M.L. Cantón^g, Grupo ENVIN-HELICS[◇]

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Navarra, Navarra, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Yagüe, Burgos, España

^f Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^g Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

Recibido el 19 de mayo de 2010; aceptado el 21 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Bacteriemia primaria;
Bacteriemia
relacionada con
catéter;
Staphylococcus
coagulasa negativo;
Mortalidad;
Morbilidad

Resumen

Objetivo: Estudiar el impacto en la mortalidad y morbilidad en pacientes críticos de las bacteriemias primarias (BP) y relacionadas con catéteres intravasculares (BRC) causadas por *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN).

Diseño: Doble análisis con datos del registro ENVIN-HELICS (1997 a 2008): 1) analizar las características clínicas de pacientes con BP/BRC causadas por SCN, comparándolas con las de los pacientes con BP/BRC causadas por otros patógenos; y 2) analizar mediante un estudio casos-control (1:4) el impacto de BP/BRC por SCN en pacientes sin otras infecciones nosocomiales frente a pacientes sin ninguna infección nosocomial.

Ámbito: Ciento sesenta y siete UCI españolas.

Pacientes: Pacientes ingresados en UCI más de 24 horas.

Intervención: Ninguna.

Variables de interés: Estancia en UCI y mortalidad.

Resultados: Dos mil doscientos cincuenta y dos pacientes presentaron BP/BRC de los que 1.133 casos fueron por SCN. La mortalidad de los pacientes con BP/BRC causadas por patógenos distintos de SCN fue superior (29,8% vs. 25,9%; $p=0,039$), debido exclusivamente a la mortalidad de pacientes con candidemia (mortalidad: 45,9%). En pacientes sin otras infecciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: PEDROMARIA.OLAECHEAASTIGARRAG@osakidetza.net (P.M. Olaechea).

◇ La lista de responsables y hospitales de los miembros del Grupo ENVIN-HELICS se encuentra en los informes anuales con acceso en <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>

KEYWORDS

Primary bacteremia;
Catheter-related
bacteremia;
Coagulase-negative
staphylococcus;
Mortality;
Morbidity

nosocomiales, la BP/BRC por SCN (414 pacientes) es un factor independiente de riesgo de tener una estancia superior a la media (OR 5,81; IC 95%: 4,31-7,82; $p < 0,001$).

Conclusión: La mortalidad cruda de los pacientes que padecieron BP/BRC causada por SCN es similar a la de los pacientes con BP/BRC causada por otras bacterias, pero inferior a la de los pacientes con candidemia. Comparándolo con la estancia en UCI de pacientes sin infecciones nosocomiales, la BP/BRC por SCN es un factor apreciable de prolongación de estancia.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in critically ill patients

Abstract

Objective: To study the impact of coagulase-negative staphylococcal (CNS) primary and intravascular catheter-related bloodstream infection (PBSI/CRBSI) on mortality and morbidity in critically-ill patients.

Design: We performed a double analysis using data from the ENVIN-HELICS registry data (years 1997 to 2008): 1) We studied the clinical characteristics and outcomes of patients with CNS-induced PBSI/CRBSI and compared them with those of patients with PBSI/CRBSI caused by other pathogens; and 2) We analyzed the impact of CNS-induced PBSI/CRBSI using a case-control design (1:4) in patients without other nosocomial infections.

Setting: 167 Spanish Intensive Care Units.

Patients: Patients admitted to ICU for more than 24 hours.

Results: 2,252 patients developed PBSI/CRBSI, of which 1,133 were caused by CNS. The associated mortality for PBSI/CRBSI caused by non-CNS pathogens was higher than that of the CNS group (29.8% vs. 25.9%; $P = .039$) due exclusively to the mortality of patients with candidemia (mortality: 45.9%). In patients without other infections, PBSI/CRBSI caused by CNS (414 patients) is an independent risk factor for a higher than average length of ICU stay (OR: 5.81, 95% CI: 4.31-7.82; $P < .001$).

Conclusion: Crude mortality of patients with CNS-induced BPSI/CRBSI is similar to that of patients with BPSI/CRBSI caused by other bacteria, but lower than that of patients with candidemia. Compared to patients without nosocomial infections, CNS-induced PBSI/CRBSI is associated with a significant increase in length of ICU stay

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Las bacteriemias causadas por *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCN) constituyen una de las infecciones nosocomiales más frecuentes en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En esta familia de patógenos, se incluyen especies de microorganismos muy frecuentes como *S. epidermidis* (que supone más del 50% de las infecciones causadas por SCN) y otros menos comunes como *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi* y *S. saprophyticus* entre otros¹. Algunas de estas especies producen infecciones específicas como las urinarias por *S. saprophyticus*, o de gravedad considerable como endocarditis u osteomielitis causadas por *S. lugdunensis* o *S. schleiferi*.

En general se suele considerar que las infecciones causadas por SCN revisten poca gravedad y que en muchas ocasiones, cuando son secundarias a infecciones de catéteres venosos centrales no requieren tratamiento antibiótico y se alcanza la curación tras la retirada de los dispositivos intravasculares o con un periodo corto de tratamiento antimicrobiano².

Se sabe poco sobre el impacto real de las bacteriemias primarias (BP) y secundarias a catéter venoso central (BRC) causadas por SCN. En análisis univariante de los datos

referidos en publicaciones antiguas³ se encuentra un exceso de mortalidad y de estancia como consecuencia de bacteriemias causadas por SCN, pero en estudios generales sobre la repercusión en la morbimortalidad de las bacteriemias, se describe que las causadas por SCN no tienen influencia en la mortalidad^{4,5}. No existen trabajos específicos, en pacientes críticos, que hayan estudiado la repercusión de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéter intravascular (BP/BRC) causadas por SCN comparadas con la repercusión en pacientes con bacteriemia por otros patógenos, o sin bacteriemia.

Una dificultad añadida es el hecho de que SCN es un colonizante de la piel lo que supone que el aislamiento de estos patógenos en los hemocultivos puede deberse a contaminación en el momento de la extracción de la muestra. El laboratorio de Microbiología debe tratar de identificar las cepas que sugieran contaminación⁶⁻⁸ y basarse en datos clínicos y analíticos para su confirmación⁹.

El objetivo de este trabajo es estudiar el impacto en la morbimortalidad de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres venosos centrales causadas por SCN comparándola, por un lado, con pacientes con bacteriemias causadas por otros microorganismos y por otro, con pacientes que no padecen ninguna infección nosocomial durante su estancia en UCI.

Pacientes y métodos

Se plantea el estudio con una metodología doble: 1) estudiar las características diferenciales de los pacientes con BP/BRC por SCN frente a los pacientes con bacteriemia causada por otros microorganismos mediante un estudio de cohortes con análisis descriptivo y multivariante; y 2) estudiar el impacto de la bacteriemia por SCN en pacientes sin otras infecciones nosocomiales, frente a pacientes sin BP/BRC ni otras infecciones nosocomiales, mediante un estudio caso-control. Las variables principales de estudio son la estancia en UCI como reflejo de la morbilidad y la mortalidad cruda durante el ingreso en UCI.

Los datos se obtienen a partir del registro del estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS)¹⁰ registro que está propiciado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC). Se analizan los datos, recogidos en periodos de tres meses anuales entre 1997 y el año 2008 ambos inclusive, de pacientes ingresados en UCI más de 24 horas.

Los pacientes fueron seguidos hasta su alta de UCI o un máximo de 60 días. En todos los pacientes seleccionados se han recogido variables demográficas (fecha de nacimiento y sexo), patología de base, instrumentaciones recibidas, estancia hospitalaria previa al ingreso en UCI, estancia en dicha Unidad y situación clínica en el momento del alta. De algunas variables, relacionadas con el riesgo de padecer infección nosocomial, sólo se disponen datos a partir del año 2006, año en que se hizo una ampliación de la base de datos.

Las definiciones se hallan recogidas en el manual del registro y se utilizó un programa informático propio para la recogida de los datos (con acceso en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>). La gravedad de los pacientes ha sido valorada mediante la puntuación del sistema APACHE II¹¹, y opcionalmente con el sistema SAPS II¹² al ingreso en UCI.

Se han analizado las PB, las BRC y como en otras publicaciones, de forma conjunta ambas^{13,14}, ocurridas después de las 48 horas del ingreso en UCI. Siguiendo las definiciones de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹⁵, se ha definido bacteriemia primaria como la presencia de un cuadro clínico compatible con infección y la obtención de cultivos positivos en sangre sin foco conocido de infección. Se define como bacteriemia relacionada con catéter el aislamiento del mismo microorganismo en sangre periférica y en la punta o las conexiones de un catéter venoso central, siempre en el contexto coincidiendo con un cuadro clínico compatible. Cuando el patógeno aislado es un microorganismo colonizador de la piel como SCN, se exigen dos hemocultivos positivos al mismo patógeno.

Selección de pacientes

Han participado un total de 167 UCI, desde 51 el primer año, a 118 el último año, reclutando entre 2.393 pacientes el año 1997 y 13.833 pacientes el año 2008. En total, para este análisis se incluyen 85.246 pacientes. En ellos se contabilizaron 2.935 episodios de BP/BRC (3.165 microorganismos aislados) en 2.412 pacientes. En los pacientes que tuvieron más de un

episodio de BP/BRC se seleccionó el primero de ellos. Se eliminaron aquellas bacteriemias en las que había más de un patógeno causal, mientras que en las que se aislaba además de un patógeno otro microorganismo de la piel, se asignó la etiología de la bacteriemia al patógeno no colonizante de piel. Con estos criterios, la base inicial de los casos la constituyen 2.252 pacientes.

Metodología

En primer lugar se realiza un análisis comparativo entre pacientes con bacteriemia por SCN y pacientes con bacteriemia causada por otros patógenos, separando estos últimos en los causados por bacilos gramnegativos (BG), otros cocos grampositivos (CGP) y *Candida* spp. En segundo lugar, un estudio casos-contróles (1:4) considerando como casos aquellos pacientes con un solo episodio de bacteriemia por SCN y que no presentaron durante la estancia en UCI ninguna otra infección nosocomial de las controladas en el ENVIN-HELICS (neumonía asociada a ventilación mecánica, infección urinaria relacionada con sondaje y bacteriemia primaria y relacionada con catéteres venosos centrales) y como controles pacientes sin ninguna infección nosocomial de las referidas anteriormente. Esta selección estricta de pacientes permitía descartar la influencia en la mortalidad o estancia de otras infecciones nosocomiales.

Se utilizaron las siguientes variables de emparejamiento: Sexo, edad (± 10 años), año de ingreso (entre 1997 y 2008), patología de base (coronaria, médica, quirúrgica o traumática), APACHE II al ingreso en UCI (± 5 puntos) o cuando se carecía de este dato, el SAPS II (± 10 puntos) y que el tiempo de estancia de los controles fuera igual o superior al tiempo de aparición de la bacteriemia en los casos, asumiendo, por tanto, que la mayor estancia de los casos a partir de ese momento se debía a la bacteriemia. Para el estudio del impacto en la estancia solamente se consideraron aquellos pacientes que sobrevivieron.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en el que las variables continuas se describen como la media y el intervalo de confianza del 95% (CI 95%) para variables de distribución normal y la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) en aquellas variables que no siguen una distribución normal, como la estancia. Las variables cualitativas se describen como frecuencia y porcentaje.

Para las comparaciones de porcentajes se usó el test de Chi-cuadrado. Para el cálculo de las diferencias estadísticas en las variables cuantitativas entre los grupos de patógenos se utilizó el test H de Kruskal-Wallis para muestras independientes y para comparar la mediana de la estancia en UCI se usó el test U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los factores relacionados con la aparición de bacteriemia por SCN y un estudio de regresión logística condicional para medir el impacto de la bacteriemia en el tiempo de estancia tomando como punto de corte la media de los días de estancia de la cohorte que resulta el emparejamiento de casos y controles. El análisis estadístico se realizó usando un paquete de SPSS (versión española 16.0.1 SPSS, Inc. Chicago, Illinois 60606).

Resultados

El promedio de la densidad de incidencia de BP/BRC en todas las UCI participantes fue de 6,61 bacteriemias por 1.000 días de catéter venoso central y osciló entre 7,93 (año 2004) y

4,65 (año 2007) episodios por mil días de catéter venoso central.

En la [tabla 1](#) se describen las características generales de los 2.252 pacientes que presentaron bacteriemia primaria y asociada a catéter durante su ingreso en UCI. En 1.219

Tabla 1 Descripción de la población con bacteriemia monomicrobiana

Factor ^a	n = 2.252
Sexo (varón)	1.557 (69,1%)
Edad (m, IC95%)	56,9 (56,2 – 57,6)
Patología de base	
Coronaria	165 (7,3%)
Médica	1.241 (55,1%)
Quirúrgica	465 (20,8%)
Traumática	381 (16,9%)
Cirugía urgente	712 (31,6%)
Ventilación mecánica	2.006 (89,1%)
Catéter venoso central	2.152 (95,6%)
Sonda urinaria	2.180 (96,8%)
Inmunosupresión (916)	92 (10,1%)
Neutropenia (916)	29 (3,2%)
Inmunodeficiencia (916)	34 (3,7%)
Tratamiento antibiótico (916)	828 (90,4%)
Nutrición parenteral (916)	376 (36,9%)
Derivación ventricular (916)	68 (7,4%)
Depuración extrarenal (916)	150 (16,4%)
Respuesta inflamatoria (902)	
Sepsis	616 (68,3%)
Sepsis grave	167 (18,5%)
Shock séptico	119 (13,2%)
Número de infecciones nosocomiales	
1	872 (38,7%)
2	668 (29,7%)
3	358 (15,9%)
4	164 (7,3%)
≥ 5	190 (8,4%)
APACHE II (m, IC 95%) (2.103)	19,0 (18,8 – 19,3)
SAPS II (m, IC95%) (654)	38,8 (37,3 – 40,2)
Tipo bacteriemia	
Primaria	1033 (45,9%)
Relacionada con catéter	1219 (54,1%)
Etiología de bacteriemia	
<i>Staphylococcus coagulasa negativas</i>	1.133 (50,3%)
Bacilos Gramnegativos	360 (16,0%)
<i>Enterococcus</i> spp.	180 (8,0%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	132 (5,9%)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	131 (5,8%)
<i>Candida</i> spp.	109 (4,8%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	95 (4,2%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina	61 (2,7%)
Otros cocos grampositivos	51 (2,3%)
Estancia en UCI previa a la infección (mdn [RIQ]; m)	11 [6 -17]; 13,2
Estancia en UCI después de la infección (mdn [RIQ]; m)	12 [6 – 21]; 15,0
Estancia total en UCI (mdn [RIQ]; m)	25 [15 – 36]; 27,2
Mortalidad	626 (27,8%)

m: media; mdn: mediana; [RIQ] rango intercuartílico (25–75%).

^a Entre paréntesis número de casos con datos en cada variable.

Tabla 2 Comparación de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) y pacientes con bacteriemia causada por otros microorganismos

Factor	SCN n = 1.133	BGN n = 587	Otros CGP n = 423	<i>Candida</i> spp. n = 109	p
Sexo (varón)	801 (70,7%)	400 (68,1%)	288 (68,1%)	68 (62,4%)	0,250
Edad (m, IC95%)	56,1 (55,1–57,1)	57,6 (56,2-59,0)	57,2 (55,5-58,8)	60,2 (57,3-63,1)	0,060
Patología de base					0,004
Coronaria	69 (6,1%)	50 (8,5%)	44 (10,4%)	2 (1,8%)	
Médica	624 (55,1%)	320 (54,5%)	224 (53,0%)	73 (67%)	
Quirúrgica	238 (21,0%)	125 (21,3%)	90 (21,3%)	12 (11%)	
Traumática	202 (17,8%)	92 (15,7%)	65 (15,4%)	22 (20,2%)	
<i>Cirugía urgente</i>	374 (33%)	177 (30,2%)	120 (28,4%)	41 (37,6%)	0,369
<i>Ventilación mecánica</i>	1.009 (89,1%)	532 (90,6%)	362 (85,6%)	103 (94,5%)	0,018
<i>Catéter venoso central</i>	1056 (95,9%)	549 (96,5%)	381 (94,3%)	107 (98,2%)	0,212
<i>Sonda urinaria</i>	1.094 (96,6%)	570 (97,1%)	409 (96,7%)	107 (96,8%)	0,786
<i>Inmunosupresión^a</i>	45 (9,8%)	29 (11,1%)	13 (9,2%)	5 (8,9%)	0,908
<i>Neutropenia^a</i>	15 (3,3%)	9 (3,4%)	4 (2,8%)	1 (1,8%)	0,921
<i>Inmunodepresión^a</i>	20 (4,4%)	11 (4,2%)	0	3 (5,4%)	0,084
<i>Tratamiento antimicrobiano^a</i>	416 (91,0%)	230 (88,1%)	129 (90,8%)	53 (90,3%)	0,398
<i>Nutrición parenteral^a</i>	206 (45,1%)	89 (34,1%)	47 (33,1%)	34 (60,7%)	<0,001
<i>Derivación ventricular^a</i>	38 (8,3%)	19 (7,3%)	10 (7,0%)	1 (1,8%)	0,368
<i>Depuración extrarenal^a</i>	76 (16,6%)	38 (14,6%)	20 (14,1%)	16 (28,6%)	0,064
Respuesta inflamatoria^b (902)					<0,001
Sepsis	347 (76,8%)	151 (58,5%)	93 (67,4%)	25 (46,3%)	
Sepsis grave	71 (15,7%)	54 (20,9%)	27 (19,6%)	15 (27,8%)	
Shock séptico	34 (7,5%)	53 (20,6%)	18 (13,0%)	14 (25,9%)	
Número de infecciones nosocomiales					<0,001
1	684 (60,4%)	315 (53,6%)	278 (65,7%)	59 (54,1%)	
2	345 (30,5%)	197 (33,6%)	97 (22,9%)	33 (30,3%)	
3	68 (6,0%)	45 (7,7%)	38 (9,0%)	9 (8,2%)	
4	23 (2,0%)	19 (3,2%)	8 (1,9%)	4 (3,7%)	
≥ 5	13 (1,1%)	11 (1,9%)	2 (0,5%)	4 (3,7%)	
APACHE II (m, IC 95%) ^b (2103)	18,9 (18,4 – 19,4)	19,5 (18,8-20,1)	18,3 (17,5-19,1)	20,1 (18,7-21,5)	0,077
SAPS II (m, IC95%) ^b (654)	39,1 (37,1 – 41,1)	39,6 (36,6-42,5)	35,9 (32,3-39,5)	41,4 (33,6-48,42)	0,354
Tipo bacteriemia					<0,001
Primaria	439 (38,7%)	307 (52,3%)	236 (55,8%)	51 (46,8%)	
Relacionada con catéter	694 (61,3%)	280 (47,7%)	187 (44,2%)	58 (53,2%)	
<i>Estancia en UCI previa a la infección (mdn [RIQ]; m)</i>	10 [6 - 16]; 12,6	12 [7 - 20]; 14,2	10 [5 - 16]; 12,8	13; [9 - 19]; 15,2	0,532
<i>Estancia en UCI después de la infección (mdn [RIQ]; m)^c</i>	13 [7 - 22]; 15,9	10 [6 - 19]; 13,5	11; [5-20]; 13,8	14 [8 - 25,5]; 18,2	0,630
<i>Estancia total en UCI (mdn [RIQ]; m)^c</i>	24 [16 - 36]; 27,5	25 [15 - 35]; 26,7	22 [13 - 34]; 25,6	29 [21 - 42,5]; 32,3	0,088
Mortalidad	293 (25,9%)	163 (27,8%)	120 (28,4%)	50 (45,9%)	<0,001

m: media; mdn: mediana; [RIQ] rango intercuartilico (25%-75%).

^a Se disponen datos de 916 pacientes.^b Entre paréntesis el número de casos con datos en cada variable.^c Estancia de pacientes calculada en pacientes que sobrevivieron.

Tabla 3 Análisis multivariante de selección de *Staphylococcus coagulasa* negativo como etiología de la bacteriemia con respecto a otros patógenos

Factor	OR	IC 95%	p
Por catéter ^a	1,58	1,20–2,09	0,001
Nutrición parenteral	1,62	1,21–2,16	0,001
Bacteriemia < 10 días en UCI	1,89	1,43–2,50	<0,001
Sepsis grave o shock séptico	0,42	0,31–0,56	<0,001

^a Con respecto a pacientes con bacteriemia primaria.

casos (54,1%) se diagnosticó de bacteriemia relacionada con catéter mientras que en los 1.033 casos restantes (45,9%) se etiquetó de bacteriemia primaria al no identificarse el foco de la infección. El 50,3% (1.133 casos) de las bacteriemias fueron causadas por SCN.

En la [tabla 2](#) se muestran las características de los pacientes con BP/BRC según la etiología del patógeno causal. Existen diferencias significativas globales en la patología de base y en el porcentaje de pacientes con nutrición parenteral, siendo más frecuente en los grupos SCN (45,1%) y *Candida* spp. (60,7%). La respuesta inflamatoria sistémica, cuyo dato se conocía en 902 pacientes, fue menos grave en los pacientes con BP/BRC causada por SCN, ya que solamente presentaron sepsis grave o shock séptico un 23,2% de los casos, mientras que en los otros grupos supera el 30%, llegando al 53,7% en el grupo de *Candida* spp. El porcentaje de BRC es superior en las causadas por SCN (61,3%), seguidas de las causadas por *Candida* spp (53,2%).

La mortalidad cruda de los pacientes que presentaron BP/BRC causadas por patógenos distintos de SCN fue superior a la de aquellos pacientes que sufrieron BP/BRC por SCN (29,8 vs. 25,9%; $p=0,039$), pero la diferencia estriba en la influencia de aquellos pacientes que sufrieron BP/BRC causadas por *Candida*. La mortalidad cruda de los pacientes con BP/BRC por SCN (25,9%) es similar a las causadas por bacilos gramnegativos (BGN) (27,8%) y otros cocos grampositivos (CGP) (28,4%), pero inferior a la mortalidad asociada a *Candida* spp. (45,9%). Esta última se diferencia significativamente con respecto a BP/BRC por SCN (OR: 0,56 IC 95% 0,39 – 0,80; $p=0,001$), a BP/BRC por BGN (OR 0,60: IC 95% 0,41 – 0,88; $p=0,008$) y BP/BRC por otros CGP (OR: 0,61 IC 95% 0,49 – 0,91; $p=0,015$).

En el análisis multivariante para determinar los factores relacionados con la aparición de bacteriemia por SCN se encontró como factores independientes que el origen de la bacteriemia fuera el catéter venoso central en vez de primario, que los pacientes tuvieran nutrición parenteral y que la estancia en el momento de la infección fuera inferior a 10 días ([tabla 3](#)). Por el contrario, presentar sepsis grave o shock séptico como respuesta inflamatoria sistémica a la bacteriemia es un factor relacionado con tener una bacteriemia por otros patógenos (OR 0,42; IC 95% 0,31-0,56; $p<0,001$).

En el estudio casos-contrroles, en el que se seleccionaron pacientes con un solo episodio de bacteriemia por SCN y sin otras infecciones nosocomiales, como casos, y pacientes sin ninguna infección nosocomial como contrroles, se pudo observar ([tabla 4](#)) que existen diferencias en el porcentaje de utilización de dispositivos (ventilación mecánica, catéter

venoso central y sonda urinaria), y también en los porcentajes de pacientes con cirugía urgente durante el ingreso en UCI, utilización de tratamiento antibiótico, nutrición parenteral y depuración extrarrenal. Teniendo en cuenta solamente los pacientes que sobrevivieron, la estancia en UCI fue superior en aquellos con bacteriemia por SCN que en los que no presentaron bacteriemia (diferencia de medianas 9 días; $p<0,001$).

La estancia media de la cohorte no fallecida (1.582 pacientes) de casos y contrroles fue de 11,77 días. En el análisis de la prolongación de estancia realizado en la cohorte emparejada ([tabla 5](#)), fueron factores independientes de una estancia igual o superior a 12 días la presencia de sonda urinaria, catéter venoso central y ventilación mecánica, y la bacteriemia por SCN que incrementa el riesgo de una estancia más prolongada (OR 5,81; IC 95% 4,31- 7,82; $p<0,001$).

Discusión

Las principales conclusiones de este estudio son, en primer lugar, que en pacientes muy seleccionados, cuando el paciente permanece en un estado de gravedad que obliga a mantener la ventilación mecánica, sonda urinaria y catéter venoso central, el padecer una bacteriemia primaria o asociada a catéter por SCN incrementa casi 6 veces el riesgo de tener una estancia más prolongada en UCI que la media de pacientes.

En segundo lugar, se concluye que en pacientes con BP/BRC, las causadas por SCN son más probables en pacientes con nutrición parenteral, cuando el catéter es la causa de la infección (en contraste con las bacteriemias primarias), cuando la bacteriemia se produce antes de los 10 días de estancia en UCI y cuando no presenta una respuesta inflamatoria de sepsis grave o shock séptico.

En este sentido, nuestros datos estarían en concordancia con los referidos en la literatura de manera indirecta^{4,5}. En un metaanálisis reciente, Siempos et al¹⁶ concluyen que existe una mortalidad atribuida a la infección por catéter, pero que los estudios con menor mortalidad son aquellos con una mayor proporción de SCN¹⁷. En pacientes adultos, solamente el estudio casos-contrroles de Martin et al³ demuestra una mortalidad atribuida del 13% y una prolongación de estancia hospitalaria de 8,5 días. En otros estudios más recientes^{4,14} no se encuentra influencia de la BP/BRC causada por SCN en la mortalidad.

Existe una variación importante en la proporción de SCN en el total de bacteriemias nosocomiales estudiadas. En el estudio HELICS europeo varía entre un 17 y un 44% según los países¹⁸. En el mismo informe se comunica que en nuestro país la cifra es de un 34%, aunque en presente estudio, al considerar solamente las bacteriemias monomicrobianas y las primeras bacteriemias en cada paciente, la proporción se eleva al 50%.

La mayor complejidad de este estudio estriba en su diseño. En primer lugar, el hecho de analizar conjuntamente las bacteriemias primarias a las relacionadas con catéter. Se afirma que en aquellos pacientes con catéter venoso central y bacteriemia de foco no conocido, en su mayor parte el origen debe ser el catéter, pero no hay estudios que hayan profundizado en este tema. En otros estudios^{13,14,19} se ha utilizado este acercamiento.

Tabla 4 Características de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) en comparación con el grupo emparejado, sin bacteriemia ni otras infecciones nosocomiales

Factor	SCN n = 414	Sin bacteriemia N = 1.648	p
Sexo (varón) ^a	297 (71,7)	1.187 (72,0%)	0,907
Edad (m, IC 95%) ^a	55,9 (54,2 – 57,6)	56,8 (55,3 – 57,0)	0,764
Patología de base ^a			0,999
Coronaria	31 (7,5%)	124 (7,5%)	
Médica	228 (55,1%)	911 (55,3%)	
Quirúrgica	84 (20,3%)	336 (20,4%)	
Traumática	71 (17,1%)	277 (16,8%)	
Año de ingreso ^a			0,329
1997	13 (3,1%)	54 (3,3%)	
1998	19 (4,6%)	70 (4,2%)	
1999	35 (8,5%)	138 (8,4%)	
2000	29 (7,0%)	122 (7,4%)	
2001	20 (4,8%)	81 (4,9%)	
2002	41 (9,9%)	155 (9,4%)	
2003	33 (8,0%)	133 (8,1%)	
2004	48 (11,6%)	192 (11,7%)	
2005	48 (11,6%)	189 (11,5%)	
2006	35 (8,5%)	145 (8,8%)	
2007	36 (8,7%)	143 (8,7%)	
2008	57 (13,8%)	226 (13,7%)	
APACHE II (m, IC 95%) (391/1497) ^a	17,9 (17,2 – 18,7)	17,6 (17,2 – 17,9)	0,466
SAPS II (m, IC95%) (110/158) ^a	37,4 (33,9 – 40,8)	34,8 (32,4 – 37,1)	0,383
Cirugía urgente	122 (29,5%)	342 (20,8%)	<0,001
Ventilación mecánica	322 (80,2%)	928 (56,3%)	<0,001
Catéter venoso central	371 (92,8%)	1.263(79,5%)	<0,001
Sonda urinaria	386 (93,2%)	1.445 (87,7%)	0,001
Inmunosupresión ^b	9 (7,0%)	36 (7,0%)	0,991
Neutropenia ^b	1 (0,8%)	11(2,1%)	0,310
Inmunodeficiencia ^b	3 (2,3%)	13 (2,5%)	0,904
Tratamiento antibiótico ^b	111 (86,7%)	331 (64,4%)	<0,001
Nutrición parenteral ^b	41 (32,0%)	43 (8,4%)	<0,001
Derivación ventricular ^b	5 (3,9%)	11 (2,1%)	0,255
Depuración extrarenal ^b	16 (12,5%)	14 (2,7%)	<0,001
Estancia total en UCI ^c (mdn [RIQ]; m)	17 [11 – 24]; 18,8	8 [5 – 13]; 9,9	<0,001
Mortalidad	82 (19,8%)	286 (17,4%)	0,244

^a Variables utilizadas para el emparejamiento.

^b Datos solamente de 128 pacientes con bacteriemia por SCN y 514 controles.

^c Datos referidos a los pacientes que no fallecieron en UCI: 332 pacientes con bacteriemia por SCN y 1250 controles.

Tabla 5 Análisis multivariante de estancia más prolongada (igual o superior a 12 días) en la cohorte emparejada con bacteriemia primaria y asociada a catéter por *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) y pacientes sin bacteriemia

Factor	OR	IC 95%	p
Sonda urinaria	1,89	1,09–3,28	0,024
Catéter venoso central	1,97	1,32–2,96	0,001
Ventilación mecánica	3,35	2,53–4,43	<0,001
Bacteriemia por SCN	5,81	4,31–7,82	<0,001

En el primer análisis se trata de ofrecer información sobre las diferencias entre las BP/BRC causadas por SCN y las causadas por otros microorganismos, agrupados desde un punto de vista microbiológico. El grupo de pacientes con BP/BRC cuya etiología es *Candida* spp. se diferencia considerablemente de los otros grupos, lo que lleva aparejado una mayor mortalidad, con diferencias con cualquiera de los otros pacientes agrupados por la etiología de la bacteriemia. Hay que tener en cuenta que se considera la mortalidad cruda, y que se refiere solamente a la primera bacteriemia en cada paciente, sin hacer un ajuste por la gravedad en el momento de padecer la infección del torrente circulatorio. Tampoco se estudia la influencia que pueda tener otras infecciones nosocomiales en la mortalidad. Nuestros resultados sugieren que no hay diferencias en la mortalidad cruda de los pacientes con BP/BRC

causada por SCN con respecto a las causadas por otras bacterias.

Tomando globalmente las BP/BRC por otros patógenos, permite identificar aquellos pacientes que es más probable que tengan como etiología un SCN y seguramente no iniciar tratamiento antibiótico hasta ver la respuesta del organismo a la retirada del catéter.

De nuestro estudio se deduce que los pacientes con BR/BRC causada por SCN tienen menor respuesta inflamatoria sistémica que aquellos pacientes con las mismas bacteriemias causadas por otros microorganismos. Dado que la mortalidad se relaciona con dicha respuesta inflamatoria²⁰, parece lógico entender la ausencia de mortalidad relacionada en pacientes con BP/BRC causada por SCN.

La selección tan minuciosa llevada a cabo en la segunda parte del estudio se justifica porque en estos pacientes existen otros factores relacionados con la mortalidad y la prolongación de la estancia. La presencia de otras infecciones nosocomiales²¹ que ocurre en el 60% de los pacientes estudiados es uno de los factores más importantes. Por esta razón se ha seleccionado aquellos pacientes sin otras infecciones nosocomiales. Aunque esta selección es "artificial", hemos tenido en cuenta, mediante el emparejamiento de casos y controles, el riesgo de tener una estancia similar, no el hecho de tener mayor riesgo para tener o no una BP/BRC. En nuestra opinión la adquisición de BP/BRC por SCN no es inocua, ya que favorece una mayor estancia en UCI en pacientes que de por sí tienen un proceso basal que les obliga a permanecer ingresados en áreas críticas.

Este estudio tiene varias limitaciones: En primer lugar el carácter voluntario y multicéntrico del proyecto ENVIN-HELICS, que supone una política propia en cada centro en cuanto al alta de la unidad (por ejemplo la existencia o no de cuidados intermedios). En segundo lugar, en las infecciones relacionadas con catéter venoso central la actitud de retirada del dispositivo es una acción terapéutica en sí misma, pero en el programa ENVIN-HELICS no se dan instrucciones al respecto, por lo que las actitudes tomadas pueden ser diferentes a las recomendadas en las guías clínicas. Tampoco se conoce el tratamiento antibiótico seguido, o no, en cada caso, si bien, todos los pacientes han sido tratados por médicos intensivistas con un conocimiento adecuado de las recomendaciones al respecto.

En tercer lugar, en cuanto al diagnóstico, se considera en general que el cuadro clínico debe ser compatible y que se hayan obtenido dos sets de hemocultivos positivos para considerarlo de relevancia clínica, pero el programa informático no tiene controles al respecto, por lo que se supone que todos los médicos que reportan datos conocen y siguen las normas habituales. Finalmente, de algunas variables solamente se han recogido datos desde el año 2006, año en que se modificó la base de datos para ampliar el número de variables recogidas, pero que restringe el número de casos con estas variables al 40%. Esto puede mermar el poder estadístico cuando se incorporan variables recogidas en los últimos años del estudio, y pudiera influir en los resultados del análisis multivariante de mortalidad.

Como conclusión, de los datos de nuestro estudio se deduce que las BP/BRC causadas por SCN no tienen influencia atribuida en la mortalidad, pero en determinadas

circunstancias, en pacientes críticos adultos son un factor importante que condiciona una estancia más prolongada.

Financiación

El estudio ENVIN-HELICS (1997-2007) ha sido financiado parcialmente por Sanofi-Aventis. En el año 2008 fue financiado parcialmente por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Política Social. El análisis de los datos para esta publicación ha sido financiado por Novartis Farmacéutica S.A.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Juan José Otal Entraigas del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Vall d'Hebron por el procesamiento de la base de datos ENVIN-HELICS.

Bibliografía

1. Archer GL. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative Staphylococci. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2092–100.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1–45.
3. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med*. 1989;110:9–16.
4. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1118–26.
5. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Ruden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:466–72.
6. Kassir C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3255–60.
7. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:559–66.
8. Lee CC, Lin WJ, Shih HI, Wu CJ, Chen PL, Lee HC, et al. Clinical significance of potential contaminants in blood cultures among patients in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40:438–44.
9. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*. 2007;35:352–5.
10. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerda E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial

- en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003–2005. *Med Intensiva*. 2007;31:6–17.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
 12. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957–63.
 13. Gastmeier P, Weist K, Ruden H. Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods. *Infection*. 1999;27 Suppl 1:51–6.
 14. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:976–81.
 15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128–40.
 16. Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, Dimopoulou I, Armaganidis AE. Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37:2283–9.
 17. Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1027–30.
 18. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect*. 2007;65 Suppl 2:171–3.
 19. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1584–90.
 20. Topeli A, Unal S, Hayran M, Akalin HE. Septic shock as a predictor of mortality in bacteremia caused by coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:411–6.
 21. Olaechea PM, Ulibarrena MA, Alvarez-Lerma F, Insausti J, Palomar M, De la Cal MA. Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:207–13.