

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Lascano S, Gómez Centurión S, Matile C y col. El hemograma como predictor de bacteriemia en pacientes hospitalizados: resultados de un análisis multivariado. *Rev Arg Med* 2018;6[1]:20-24

Recibido: 10 de octubre de 2017.

Aceptado: 13 de enero de 2018.

Servicio de Clínica Médica del Hospital Lagomaggiore-Mendoza.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Soledad Lascano. Hospital Lagomaggiore-Mendoza, Timoteo Gordillo S/N (5500) Mendoza. Tel.: (0261) 520-4600. Correo electrónico: sol_e22@hotmail.com

EL HEMOGRAMA COMO PREDICTOR DE BACTERIEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: RESULTADOS DE UN ANÁLISIS MULTIVARIADO

BLOOD COUNT AS BACTEREMIA PREDICTOR IN HOSPITALIZED PATIENTS: RESULTS FROM A MULTIVARIATE ANALYSIS

Soledad Lascano, Santiago Gómez Centurión, Carlos Matile, Eleonora Peña y Lillo, Silvia Attorri, Adrián José Salvatore, José Alberto Carena

RESUMEN

Objetivo. Determinar parámetros hematimétricos de celularidad como predictores de bacteriemia. **Material y método.** Estudio prospectivo, comparativo (junio de 2012-junio de 2014). Criterios de inclusión: pacientes a los que se realizó dos hemocultivos (HC) por sospecha de bacteriemia. Se consideró bacteriemia (GA) al crecimiento de bacterias con capacidad patógena conocida en al menos uno de dos HC o desarrollo de sápritos cutáneos en las dos muestras, y contaminación a los HC positivos que no cumplieron los criterios mencionados; estos últimos fueron incluidos en el análisis junto a los pacientes con HC negativos y se conformó el grupo (GB). Se analizó en el hemograma de las primeras 24 horas de la bacteriemia, el recuento total de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos (/mm³) y la relación neutrófilos-linfocitos (RN/L). Análisis estadístico univariado: para las variables categóricas χ^2 y para las numéricas con test de Student; criterio de significación: error α <5%. Regresión logística a variables con p <0,2, y se informó la razón de posibilidades (*odds ratio*, OR). **Resultados.** Se incluyeron 253 pacientes; 167 (67,34%) provenían de la comunidad. La media de edad fue 53 años ($\pm$ 18,5), eran varones 133 (52,57%); el motivo de la toma de HC fue fiebre en 170 (67,19%); de los cuales 132 (77,65%) tenían foco conocido. Los 83 restantes (32,81%) presentaban foco infeccioso sin fiebre; de ellos 50 (60,24%) tenían SIRS y 33 (39,76%), foco sin SIRS. Conformaron el GA 50 (19,76%) y 14 (5,53%) fueron contaminación. El GA presentó más: escalofríos 22 (44%) frente a 54 (26,60%), $p = 0,016$; sudoración, 21 (42,00%) frente a 50 (24,63%); $p = 0,014$; oliguria, 8 (16%) frente a 14 (6,9%); $p = 0,04$; signos de hipoperfusión periférica, 12 (24%) frente a 19 (9,36%); $p < 0,01$. No hubo diferencias significativas entre ambos en cuanto a $T^{\circ} > 37^{\circ}C$; $p = 0,25$, $T^{\circ} > 39^{\circ}C$; $p = 0,39$; taquicardia, $p = 0,47$; trastorno de conciencia, $p = 0,79$; mialgias, $p = 0,54$; taquipnea, $p = 0,47$; presión arterial media (PAM) <65, $p = 0,08$; catéter venoso central, $p = 0,98$. El GA presentó más: leucocitosis ($>12.000/mm^3$), 30 (60%) vs. 76 (37,4%); $p < 0,01$; desviación izquierda ($>2\%$), 21 (42%) vs. 40 (19,7%); $p < 0,01$; RN/L >5 , 40 (25,64%) vs. 7 (8,14%); $p < 0,01$; hiponatremia ($<135mEq/l$), 29 (58%) vs. 85 (41,87%); $p = 0,04$. No hubo diferencias significativas entre ambos en cuanto a linfopenia ($<1000/mm^3$), 22 (23,91%) vs. 28 (17,37%); $p = 0,21$; eosinopenia ($<40/mm^3$), 43 (20,19%) vs. 7 (17,5%); $p = 0,69$. El modelo de regresión logística incluyó antecedente de leucemia/linfoma (OR: 4,6 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,08-19,64], RN/L >5 (OR: 2,79 [IC del 95%: 1,07-7,29]), desviación a la izquierda $>2\%$ (OR: 2,42 [IC del 95%: 1,21-4,85]), hipoperfusión periférica (OR: 2,41 [IC del 95%: 1,02-5,71]) y escalofríos (OR: 2,14 [IC del 95%: 1,08-4,22]). **Conclusión.** El 19,76% de los hemocultivos resultaron positivos. Fueron predictores de bacteriemia independientes: el antecedente de leucemia/linfoma, los signos de hipoperfusión periférica, los escalofríos, y los parámetros hematimétricos como la relación neutrófilos/linfocitos mayor de 5 y la desviación izquierda $>2\%$.

PALABRAS CLAVE. Bacteriemia, hemograma, hemocultivo, pronóstico.

ABSTRACT

Objective. To determine red blood cell parameters as bacteremia predictors. **Material and methods.** Prospective, comparative (June 2012-June 2014) study. Inclusion criteria: patients with two blood cultures (BC) under suspicion of bacteremia. Bacteremia (group A, GA) was considered as bacterial growth with known pathogenic capacity in at least one of two BC, or development of cutaneous saprophytes in both samples, and contamination of positive BC that did not meet the before mentioned criteria. These last were included in the analysis with the negative-BC patients, and group B (GB) was formed. Neutrophil, lymphocyte and eosinophil total count ($/\text{mm}^3$), and the neutrophil-lymphocyte relationship (N/LR) was analyzed in the first-24-hour bacteremia blood count. Univariate statistical analysis: for categorical variables χ^2 and for numeric variables with Student's t-test; significance criteria: error $\alpha < 5\%$. Logistic regression to variables with $p < 0.2$, and the odds ratio (OR) was informed. **Results.** 253 patients were included; 167 (67.34%) belonged to the community. Mean age was 53 years (± 18.5); 133 (52.57%) were male; the reason for BC was fever in 170 (67.19%) patients; 132 (77.65%) of these had known infectious foci. The remaining 83 (32.81%) presented infectious foci without fever; 50 (60.24%) of them had SIRS and 33 (39.76%), foci without SIRS. GA was formed by 50 (19.76%) patients, and 14 (5.53%) were contaminants. GA presented more chills: 22 (44%) vs. 54 (26.60%), $p = 0.016$; sweating: 21 (42%) vs. 50 (24.63%), $p = 0.014$; oliguria: 8 (16%) vs. 14 (6.9%), $p = 0.04$, and signs of peripheral hypoperfusion: 12 (24%) vs. 19 (9.36%), $p < 0.01$. No significant differences between groups were observed as regards $T^\circ > 37^\circ \text{C}$, $p = 0.25$; $T^\circ > 39^\circ \text{C}$, $p = 0.39$; tachycardia, $p = 0.47$; consciousness disorder, $p = 0.79$; myalgia, $p = 0.54$; tachypnea, $p = 0.47$; mean blood pressure (MBP) < 65 , $p = 0.08$, or central venous catheter, $p = 0.98$. GA presented more leukocytosis ($> 12,000/\text{mm}^3$), 30 (60%) vs. 76 (37.4%), $p < 0.01$; left deviation ($> 2\%$), 21 (42%) vs. 40 (19.7%), $p < 0.01$; N/LR > 5 , 40 (25.64%) vs. 7 (8.14%), $p < 0.01$, and hyponatremia ($< 135 \text{mEq/l}$), 29 (58%) vs. 85 (41.87%), $p = 0.04$. No significant differences between groups were observed in terms of lymphopenia ($< 1000/\text{mm}^3$), 22 (23.91%) vs. 28 (17.37%), $p = 0.21$, or eosinopenia ($< 40/\text{mm}^3$), 43 (20.19%) vs. 7 (17.5%), $p = 0.69$. The logistic regression analysis included a history of leukemia/lymphoma (OR: 4.6 [95% confidence interval (CI): 1.08-19.64], N/LR > 5 (OR: 2.79 [95% CI: 1.07-7.29]), left deviation $> 2\%$ (OR: 2.42 [95% CI: 1.21-4.85]), peripheral hypoperfusion (OR: 2.41 [95% CI: 1.02-5.71]), and chills (OR: 2.14 [95% CI: 1.08-4.22]). **Conclusions.** 19.76% of BC were positive. The following were independent predictors of bacteremia: a history of leukemia/lymphoma, signs of peripheral hypoperfusion, chills, and red blood cell parameters such as a neutrophil-lymphocyte relationship > 5 and a left deviation $> 2\%$.

KEY WORDS. Bacteremia, blood count, blood culture, prognosis.

Introducción

La bacteriemia se define como la presencia de microorganismos en sangre y se expresa mediante su aislamiento en hemocultivos. Es un síndrome complejo que, en conjunto con la sepsis, son causas de morbilidad y mortalidad en el ámbito hospitalario en todo el mundo. El tratamiento farmacológico dirigido por pruebas de sensibilidad y el soporte del paciente son prácticas esenciales para modificar el pronóstico del mismo.

La incidencia en la población general ha ido en aumento en los últimos años; según los datos del servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, esta se ha incrementado aproximadamente un 9%, y pasó de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes entre los años 1979 y 2000 (1).

Existen numerosos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de bacteriemia, algunos intrínsecos al huésped y otros extrínsecos, asociados al ambiente en donde se desarrolla el

paciente. La combinación de estas tres variables ofrece una amplia gama de manifestaciones clínicas junto a grandes diferencias pronósticas. Su reconocimiento temprano no sólo proporciona una atención adecuada y orientada de la patología del paciente, sino que también optimiza los costos y evita el uso de prácticas y tratamientos innecesarios (2).

En los últimos años, la investigación clínica ha profundizado el estudio de marcadores para la detección temprana de bacteriemias, evitando o anticipándose a las manifestaciones clínicas que engloban este síndrome y que ponen en riesgo la vida del paciente. Estudios previos han señalado que la procalcitonina, la proadrenomedulina y la proteína C reactiva podrían ser predictores útiles. Pero su utilización se ve obstaculizada por la validación, los costos y la escasa accesibilidad a los mismos (1,2).

De esta manera, nos propusimos determinar qué parámetros hematimétricos de celularidad podrían resultar pre-

dictores de bacteriemia, como complemento útil a los síntomas clínicos del paciente para facilitar la sospecha y el inicio temprano de tratamiento antibiótico empírico, con el fin de mejorar el pronóstico del paciente. Así, el recuento leucocitario, un recurso ampliamente disponible y accesible, continúa siendo a nuestro entender un marcador histórico y confiable de infección (3).

Materiales y método

Se realizó un análisis prospectivo y comparativo desde junio de 2012 hasta junio de 2014.

Se incluyó a pacientes a los que se realizó dos hemocultivos por sospecha de bacteriemia. Se consideró bacteriemia (GA) al crecimiento de bacterias con capacidad patógena conocida en al menos uno de dos hemocultivos o desarrollo de saprófitos cutáneos en las dos muestras; y contaminación a los hemocultivos positivos que no cumplieron los criterios mencionados anteriormente; estos últimos fueron incluidos en el análisis junto a los pacientes con hemocultivos negativos y se conformó el grupo B (GB).

Se evaluó en el hemograma de las primeras 24 horas de la bacteriemia el recuento total de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos (/mm³) y la relación neutrófilos-linfocitos (RN/L), características demográficas y clínicas como posibles predictores de bacteriemia.

Se utilizó análisis estadístico univariado: para las variables categóricas con χ^2 y para las numéricas con prueba de Student; criterio de significación: error $\alpha < 5\%$, medida de dispersión, el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para el análisis multivariado se aplicó regresión logística a todas las variables con $p < 0,2$, y se informó la razón de posibilidades (*odds ratio*, OR) de las mismas.

Resultados

En el estudio se incluyó a 253 pacientes; 167 (67,34%) provenían de la comunidad. La media de edad fue 53 años ($\pm 18,5$). Del total de pacientes, 133 (52,57%) eran varones.

El motivo de la toma de hemocultivos fue fiebre en 170 (67,19%); de los cuales 132 (77,65%) tenían foco conocido. Los 83 restantes (32,81%) presentaban foco infeccioso sin fiebre, de ellos 50 (60,24%) tenían SIRS y 33 (39,76%), foco sin SIRS (Tabla 2).

Resultaron positivos 64 (25,29%) hemocultivos, y se interpretaron según lo muestra la Figura 1.

Los resultados del análisis univariado que comparó las variables clínicas y las variables de laboratorio entre ambos grupos se encuentran en las Figuras 2 y 3, respectivamente. El modelo de regresión logística mostró como variables independientes a: antecedente de leucemia/linfoma (OR: 4,6

[intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,08-19,64]), RN/L > 5 (OR: 2,79 [IC del 95%: 1,07-7,29]), desviación a la izquierda $> 2\%$ (OR: 2,42 [IC del 95%: 1,21-4,85]), hipoperfusión periférica (OR: 2,41 [IC del 95%: 1,02-5,71]) y escalofríos (OR: 2,14 [IC del 95%: 1,08-4,22]).

Discusión

El cultivo de los microorganismos es el procedimiento más específico para diagnosticar infecciones bacterianas. Lamentablemente, esta práctica necesita tiempo y puede estar modificada por varios factores, entre ellos el uso previo de antibióticos. Además, el rendimiento de los hemocultivos varía entre el 2 y el 20%. Dada la importancia clínica, terapéutica y pronóstica de la bacteriemia, y la pobre relevancia de los datos clínicos, se justifica un bajo índice de sospecha para realizar hemocultivos, considerando que su sensibilidad aumenta en relación con la gravedad del cuadro (1).

La presunción diagnóstica se basa en el acoplamiento de parámetros conocidos, tanto clínicos (como la fiebre, escalofríos, signos de hipoperfusión, etc.) como los marcadores bioquímicos de inflamación sistémica. En nuestro análisis, estos se asociaron a bacteriemia; sin embargo, varios de ellos no presentaban diferencias estadísticamente significativas. Diferentes estudios muestran que la ausencia de fiebre fue común en pacientes con bacteriemia (4); otros muestran que, si bien la fiebre es común en pacientes que acuden a los servicios de emergencia, la bacteriemia sólo fue confirmada en la minoría (5). Por esto, es importante la introducción de nuevos marcadores (2) que aumenten el rendimiento diagnóstico y que, en conjunto con los signos físicos presentados por el paciente, avalen el uso de la antibioticoterapia empírica, práctica que no es inocua, debido a los efectos adversos como reacciones alérgicas, aparición de resistencia a los mismos, o predisposición a infección por *Clostridium difficile*, entre otras (5).

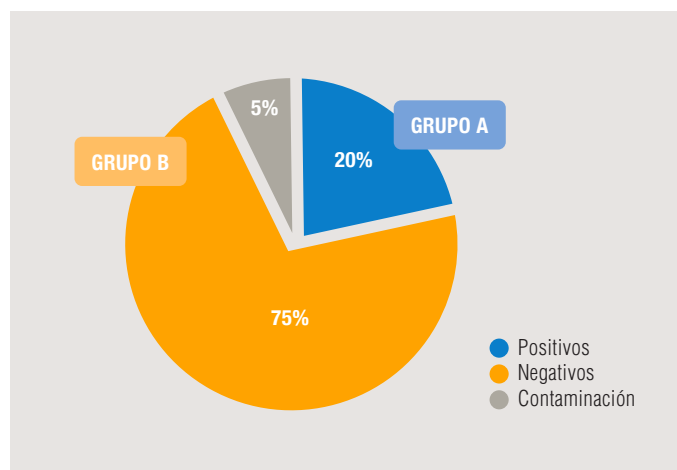


Figura 1. Clasificación de los hemocultivos realizados. Grupo A: Bacteriemias. Grupo B: Hemocultivos negativos + contaminación.

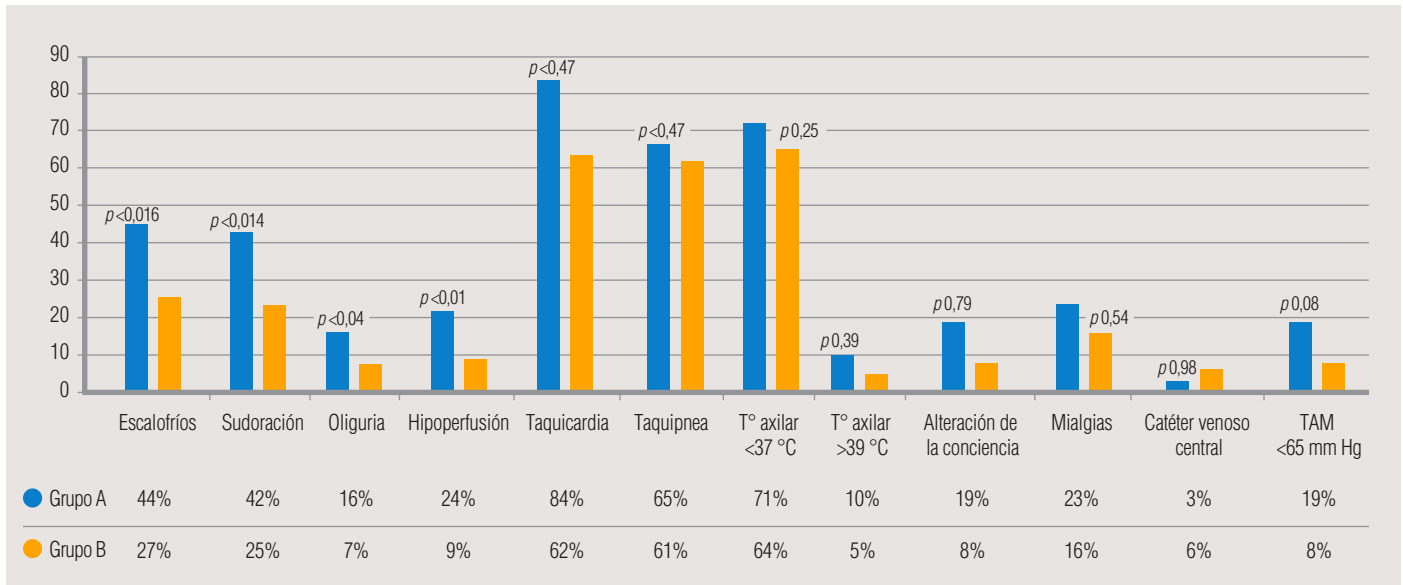


Figura 2. Comparación de las características clínicas entre ambos grupos. Grupo A: Bacteriemias. Grupo B: Hemocultivos negativos + contaminación.

Sigue siendo un desafío para la medicina la detección de cuadros infecciosos en etapas tempranas, especialmente en bacteriemias. Diversos estudios marcan la relación entre la celularidad del hemograma y la presencia de infección. Al igual que este análisis, muchos otros han basado su investigación en la medición de los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, y la relación entre ellos en pacientes críticos. Otros parámetros, como la procalcitonina, se utilizan para identificar la sepsis, pero presentan varias limitaciones: por un lado, la baja disponibilidad en los centros de atención y, por otro, la posibilidad de falsos positivos en pacientes con procesos inflamatorios no infecciosos o en presencia de fallo renal, entre otros. Debido a esto, es útil intentar basarse en métodos complementarios de fácil y rápido acceso como los índices hematimétricos.

Típicamente, se asocia al recuento de glóbulos blancos elevados con infección y la leucopenia con situaciones de sepsis grave (3). Algunas investigaciones han marcado la relación entre eosinopenia e infección. Se ha considerado el hecho de que el aumento en el número de eosinófilos puede indicar inicio de la recuperación séptica del paciente. Git y colaboradores en 2003 y posteriormente Abidi y colegas propusieron que el recuento de eosinófilos, más precisamente la eosinopenia, podría ser útil en la sospecha de infección en la práctica clínica. Se ha informado que pacientes con bacteriemia y eosinopenia persistente tienen un riesgo mayor de mortalidad (6).

En nuestro caso, no se mostraron diferencias significativas en cuanto a la eosinopenia en los dos grupos comparados; una situación similar se describe en una investigación realizada en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Dakota del Norte, donde se revisaron

las historias clínicas de 171 pacientes con cultivos positivos para bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus* y especies de estreptococos durante un período de seis meses y no se encontró ninguna asociación entre eosinopenia y bacteriemia (7), por lo que la ausencia o disminución de eosinófilos en sangre periférica debería utilizarse con cautela como marcador de bacteriemia.

La linfopenia se produce por la marginación y redistribución de los linfocitos en el tejido linfático asociado a una apoptosis marcada (característica prominente de la sepsis). Existen situaciones, como el estado nutricional, que puede modular la apoptosis o afectar la maduración celular al generar hipoplasia de la médula ósea. Investigadores como Zaho-

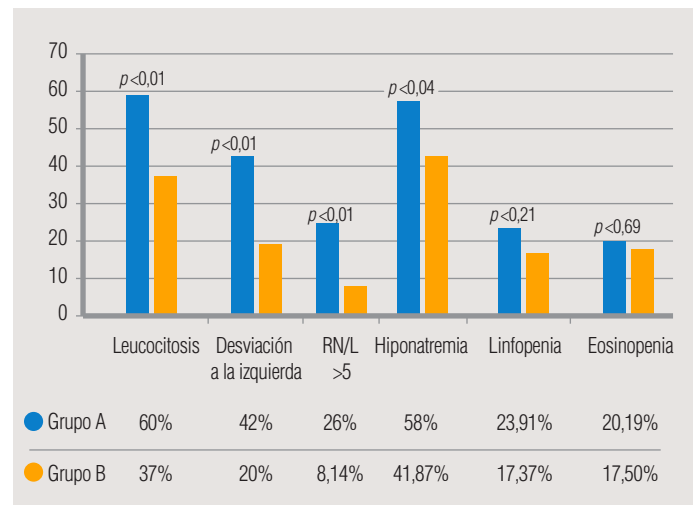


Figura 3. Comparación de las características de laboratorio entre ambos grupos. Grupo A: Bacteriemias. Grupo B: Hemocultivos negativos + contaminación.

rec, Hawkins, Wyllie y colegas demostraron en diferentes estudios la utilidad clínica de la linfopenia como predictor de bacteriemia (2). Wyllie propone que la apoptosis de linfocitos mediada por el factor de necrosis tumoral α (TNF, su sigla en inglés) está muy extendida, pero en nuestro caso no encontramos resultados significativos.

En la infección se presenta una fase hiperdinámica caracterizada por un estado proinflamatorio en el que participan neutrófilos, macrófagos y monocitos, con liberación de citoquinas, como el TNF α e interleuquinas 1 y 6. Esto se asocia con la disminución en la apoptosis de los neutrófilos, al mismo tiempo que aumenta la muerte celular programada de linfocitos en timo y bazo, conduciendo a un estado de supresión del sistema inmune, disfunción multiorgánica y muerte (5).

Zahorec y otros propusieron utilizar la relación entre estos valores como marcador adicional de infección en la práctica clínica (2). Esta relación se ha comparado con pruebas convencionales, como la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos, y en varias publicaciones ha sido propuesto como marcador útil en el diagnóstico temprano de bacteriemia. Así, se ha informado que pacientes con una RN/L mayor a 7 presentan mayor riesgo de mortalidad (6).

En el presente estudio, evaluamos dicha relación, y encontramos que una RN/L >5 fue significativamente mayor en el grupo con bacteriemia, por lo que se propone que esta relación es un marcador fiable, incluso más preciso que la PCR, especialmente por su menor costo y mayor disponibilidad, como ya se ha descrito en otros trabajos (2,3). Sin embargo, existen autores que describen diferencias significativas entre los pacientes con hemocultivos positivos y negativos con respecto al nivel elevado de PCR (2).

Este marcador se ha considerado, también, como indicador de pronóstico y de mortalidad en diferentes grupos de pacientes (6). Actualmente, la RN/L concita cada vez mayor interés como predictor independiente de la supervivencia

en una variedad de situaciones clínicas que abarcan desde pacientes oncológicos hasta pacientes con patologías cardiovasculares, incluidos los pacientes sépticos (2).

De todas formas, hay limitaciones en el uso de la RN/L para el diagnóstico de sepsis. Dicha relación también suelen elevarse en situaciones como el trauma, la cirugía, la pancreatitis y las enfermedades reumáticas (3). Incluso, algunos autores muestran que la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos fueron mayores para la RN/L (2). Así, autores como Lowsby y colaboradores (5) proponen que, si bien la RN/L supera los marcadores convencionales, no es suficiente para guiar el manejo clínico de los pacientes con sospecha de bacteriemia, y no ofrece ninguna ventaja con el recuento de linfocitos.

El recuento de eosinófilos (6) y, en nuestra experiencia, la RN/L podrían considerarse predictores independientes de bacteriemia. Se ha demostrado que la RN/L es un parámetro promotor y sencillo para evaluar inflamación sistémica en pacientes críticamente enfermos. Incluso, podrían utilizarse valores precisos para guiar el uso adecuado de antibióticos (3).

Se justifica, entonces, que los parámetros hematimétricos *per se* no discriminan a los pacientes con mayor probabilidad de presentar bacteriemia, pero, en conjunto con las manifestaciones clínicas, conforman un modelo de predicción más confiable y una herramienta útil en el diagnóstico de bacteriemia.

Conclusión

En nuestro estudio, el 19,76% de los hemocultivos realizados resultaron positivos. Fueron predictores de bacteriemia independientes: el antecedente de leucemia/linfoma, signos de hipoperfusión periférica, escalofríos, la desviación izquierda $>2\%$ y la RN/L >5 . **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M y col. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia: Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:111-30
2. Jager C, Van Wijk P, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010;14:192
3. Gurol G, Ciftci IH, Terzi HA, et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* 2015;25:521-5
4. Marian FA. Fever, abnormal white blood cell count, neutrophilia, and elevated serum c-reactive protein in adult hospitalized patients with bacteremia. *South Med J* 2012;105:474-8
5. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2015;32:531-4
6. Terradas R, Grau S, Blanch J, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2012;7:e42860
7. Setterberg MJ, Newman W, Potti A, et al. Utility of eosinophil count as predictor of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004;38:460-1