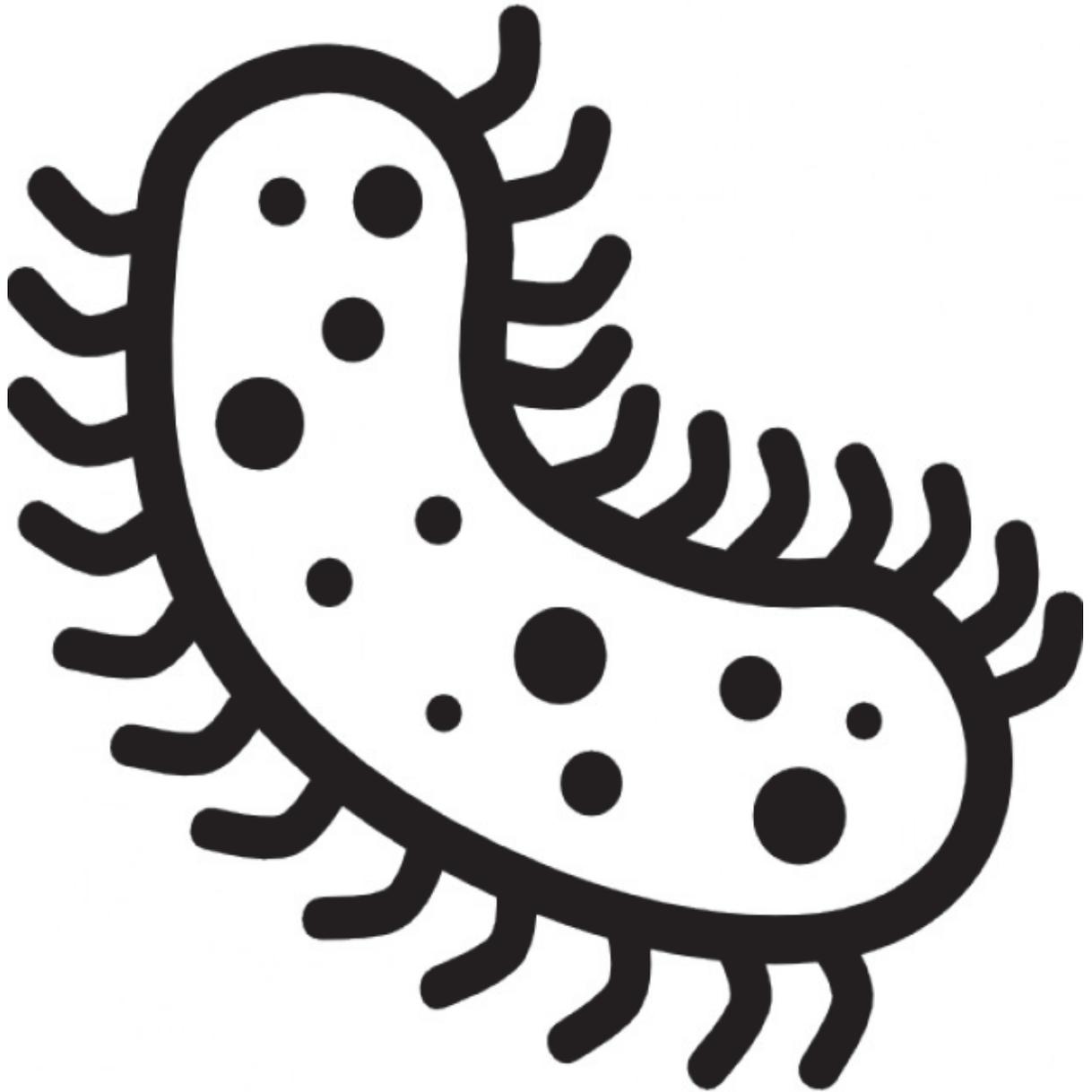


Estudi de l'impacte de les bacterièmies

d'adquisició hospitalària en el cost

de l'assistència



Director: Dr. Francesc Cots

Tutora: Dra. Maria Sala



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Estudi de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i

Salut Pública

**Estudi de l'impacte de les bacterièmies d'adquisició hospitalària
en el cost de l'assistència**

Tesi Doctoral

Memòria presentada per Marta Riu i Camps per optar al grau de Doctora per la

Universitat Autònoma de Barcelona

Signatura del director

Dr. Francesc Cots Reguant

Signatura de la tutora

Dra. Maria Sala Serra

Signatura de la doctoranda

Marta Riu i Camps

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015

Aquesta tesi ha rebut l'ajut per a la finalització de tesis doctorals de la Fundació IMIM, en la convocatòria de l'any 2015.

Disseny de la coberta: Lídia Boquet

Imatges procedents de Freepik

Impressió:

Agraïments

El meu primer agraïment ha de ser pel Dr. Xavier Castells, ell em va fer plantejar la possibilitat de proposar-me aquest repte. Gràcies per fer-ho, Xavier. I per tots els anys que he passat al teu costat.

En segon lloc hi ha d'anar la Dra. Roser Terrades, no només em va animar, sinó que m'ha acompanyat al llarg d'aquest camí que vam començar l'any 2005 amb l'inici de la llicenciatura. Gràcies Roser, sense tu no ho hauria fet. I gràcies per la teva generositat i per ser tan bona amiga.

M'ha calgut l'ajut de moltes altres persones per poder arribar fins aquí:

La Mercè Comas i la Marta Román, a qui de ben segur he fet perdre la paciència en diverses ocasions quan els preguntava una vegada i una altra els mateixos conceptes.

Al Pietro, que ha estat essencial en la realització de les anàlisis i la interpretació dels resultats. L'Enric m'ha aportat el seu domini en la gestió de grans bases de dades.

Tots els professionals de l'hospital, amb seu treball diari, m'han proporcionat la informació necessària per portar a terme aquestes anàlisis. Vull agrair especialment als membres de l'equip de control d'infeccions i del laboratori de microbiologia la gran feina que desenvolupen.

És evident que un treball d'aquestes característiques no sorgeix del no-res, totes les persones que m'han acompanyat al llarg de la vida, personal i, sobretot, professional, hi han aportat alguna cosa. Me n'he endut coneixements i vivències de les meves estades a l'hospital de Sant Pau i al centre Peracamps, però, sobretot, del servei d'Epidemiologia i Avaluació, on vaig anar de forma provisional -"mentre et busquem un lloc definitiu" em van dir-, i m'hi vaig acabar estant vint anys. A tots vosaltres moltes gràcies pels coneixements que m'heu transmès i el suport, la confiança i l'estima que m'heu donat al llarg de tants d'anys.

No em puc oblidar del meu director, el Dr. Francesc Cots, que m'ha guiat en el món dels costos i de la recerca, no només en el desenvolupament d'aquesta tesi, sinó que ho ha fet al llarg d'un munt d'anys, amb afecte i paciència. Moltes gràcies Francesc!

Així com de la meva tutora, la Dra. Maria Sala, amb tu he treballat menys de temps, però des del primer dia em vas recolzar i em vas aportar una manera diferent de veure les coses. Gràcies per tot el que he après.

I, finalment, vull dedicar aquesta tesi a la meva família, que sempre m'ha recolzat i ha estat al meu costat. Als pares, que no han arribat a veure aquest moment, però que em van ensenyar a treballar i esforçar-me per assolir els objectius. I al Josep M., és a ell a qui més hores he escatimat per aconseguir-ho. A partir d'ara tindrè més temps.

Moltes gràcies a tots per fer-ho possible.

Presentació

Aquesta tesi és el resultat de molts d'anys de treballar en el món de l'avaluació de serveis sanitaris i de la col·laboració amb el programa de control d'infeccions, per tal d'analitzar l'evolució de les infeccions nosocomials als hospitals del Parc de Salut Mar. Va ser en aquest entorn on vaig ser conscient del que representaven aquestes infeccions en els hospitals, de com d'important és poder-les prevenir i de la necessitat de poder quantificar l'excés de cost que ocasionen als hospitals.

Com a resposta a aquests inquietuds, la tesi es va gestar en el Servei d'Epidemiologia i Avaluació de l'Hospital del Mar, on vaig prendre consciència del problema i on vaig adquirir els coneixements necessaris per tal de poder portar a terme aquest treball. La informació necessària per portar-lo a terme es deriva de l'atenció habitual als malalts atesos a l'hospital. He utilitzat les dades del conjunt mínim bàsic de dades a l'alta hospitalària (CMBD-AH), els registres de laboratori i del sistema de costos. La base de dades del programa de control d'infeccions m'ha servit per identificar els malalts amb bacterièmia hospitalària

Fruit d'aquesta tesi s'ha escrit tres articles, cada un correspon a un dels objectius. Tots tres s'han enviat a revistes indexades, a partir del mes de juny d'aquest any, el primer d'ells ja ha estat acceptat a la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, els altres dos estan en procés de revisió, un a la revista *Clinical microbiology and infection* i l'altre a *Plos One*. A l'annex 1 s'adjunta una còpia de cada un d'ells. Malgrat això, la tesi es presenta en el format tradicional per no dependre del procés editorial, en ocasions força llarg.

L'aspecte en el que m'ha calgut una col·laboració més intensa ha estat en els aspectes més metodològics de l'ajust. En tota la resta he rebut assessorament però ha estat feina meua tan la planificació com l'execució, anàlisi, interpretació dels resultats i redacció dels articles.

Conèixer l'excés de cost associat a les bacterièmies hospitalàries, ajustats segons el focus que l'origina i la sensibilitat als antibiòtics, permet dimensionar i localitzar aquest problema. Espero que aquests resultats ajudin a adoptar i prioritzar estratègies per a la seva prevenció.

Resum

Introducció. La bacterièmia és una de les manifestacions més greus de les infeccions, s'ha associat a un increment de la morbiditat, de la mortalitat i del consum de recursos. Aquest problema és superior quan la bacterièmia és d'origen hospitalari. L'excés de cost associat a les bacterièmies s'utilitza com a mesura de l'impacte d'aquestes infeccions. Hi ha molta variabilitat en l'estimació dels costos incrementals associats a les bacterièmies hospitalàries, s'ha descrit un excés de cost entre 5.875\$ i 86.500\$.

Quan una bacterièmia és causada per un microorganisme resistent als antibiòtics, s'incrementa la gravetat, el risc pel pacient i els costos. Els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimen que la resistència antimicrobiana té un excés de costos de 20 bilions de dòlars, als Estats Units.

A causa de la complexitat per valorar les activitats que es realitzen als malalts, els treballs que analitzen els costos de les bacterièmies sovint es basen en estimacions secundàries i no en costos reals. D'altra banda, la possibilitat de desenvolupar una bacterièmia nosocomial està lligada al temps d'exposició; alhora, aquesta infecció incrementa els dies d'estada, sent l'estada hospitalària una variable confusora. Això pot provocar en les anàlisis d'impacte econòmic un biaix conegut com *survivor-treatment selection bias*. Pocs estudis han avaluat el cost incremental tenint en compte tots aquest factors.

Objectius. L'objectiu principal és avaluar el cost incremental associat a l'adquisició de bacterièmies nosocomials. Es concreta en: 1er. Avaluar l'ajust amb *propensity score matching* (PSM) en la disminució dels biaixos associats al càlcul del cost incremental. I 2on calcular el cost incremental de les bacterièmies nosocomials, diferenciant segons la sensibilitat als antimicrobians 2.a. dels microorganismes causants i 2.b. desglossant el focus que origina la bacterièmia.

Mètodes. Es van analitzar els episodis d'hospitalització de l'Hospital del Mar, de Barcelona dels anys 2005 a 2007 en el primer objectiu i fins al 2012, en el segon. Es comparen els costos dels episodis que presenten algun episodi de bacterièmia amb la

resta d'episodis d'hospitalització atesos en el mateix període i agrupats en els mateixos APR-DRG. En el segon objectiu es seleccionen les bacterièmies causades pels microorganismes que més freqüentment desenvolupen multiresistència en bacterièmies, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Es calculà un *propensity score* (PS) de cada malalt i posteriorment aquest PS s'utilitzà en els models econòmics per ajustar el cost incremental dels malalts que han desenvolupat una bacterièmia i les diferències en funció que el microorganisme fos sensible o multiresistent i també del focus origen.

Resultats. Objectiu 1, en l'ajust amb PSM el cost incremental mitjà per al total de pacients va ser de 11.916 €, el cost inferior correspon als Gram negatiu amb 6.933€ i el superior als fongs, 32.886€. Objectiu 2.a. El cost incremental més elevat va correspondre a les bacterièmies causades per *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent, mitjana de 44.709€. Les bacterièmies nosocomials per *E coli* multiresistent presenten un cost incremental mitjà de 8.872€ i si és multisensible de 10.481€. Objectiu 2.b. Les bacterièmies causades per una infecció urinària, per microorganisme multisensible, van presentar un cost incremental mitjà de 6.786€ i de 13.299€ quan era multiresistent. El cost mitjà incremental més elevat va correspondre a les bacterièmies primàries, tant si el microorganisme era sensible (26.082€) com si era multiresistent (29.186€), seguit del focus respiratori quan la infecció va ser produïda per un microorganisme multiresistent (25.292€).

Conclusions. Amb l'eliminació dels biaixos mitjançant un bon sistema d'ajust es confirma que la bacterièmia ocasiona un increment considerable en el cost de l'assistència. Aquest increment varia en funció del tipus de microorganisme, la sensibilitat als antimicrobians i el focus que la origina.

Índex

Agraïments	5
Presentació	7
Resum	9
Índex	11
Índex de gràfics i taules	13
1 Introducció	15
1.1 Els esdeveniments adversos	17
1.2 Les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària	19
1.3 Identificació, definició i classificació de les infeccions d'adquisició hospitalària	21
1.4 Epidemiologia de les infeccions d'adquisició hospitalària	25
1.5 Bacterièmia, sèpsia, SIRS	26
1.6 Epidemiologia de les bacterièmies hospitalàries	32
1.7 El problema de la resistència antimicrobiana	34
1.8 Estimació de l'excés en el consum de recursos	38
1.9 El càlcul del cost	40
1.10 Sistemes de classificació de la casuística atesa als hospitals	42
1.11 El problema dels biaixos.	43
2 Justificació	47
3 Hipòtesis i objectiu	51
4 Metodologia	55
4.1 Disseny	57
4.2 Població i període d'estudi	57
4.3.1 Criteris d'inclusió.	57
4.3.2 Criteris d'exclusió	58
4.4 Grandària de la mostra	59
4.5 Variables d'estudi	60
4.6 Obtenció de la informació	60
4.7 Anàlisi estadística	63

4.8 Aspectes ètics	66
5 Resultats	67
5.1 Resultats objectiu 1	69
5.2 Resultats objectiu 2	73
5.2.1 Objectiu 2a	75
5.2.1 Objectiu 2a	77
6 Discussió	81
6.1 Discussió objectiu 1	83
6.2 Discussió objectiu 2	85
6.2.1 Objectiu 2a	85
6.2.2 Objectiu 2b	88
6.3 Discussió conjunta	90
7 Limitacions	95
8 Conclusions	99
9 Bibliografia	103
10 Annex 1. Articles acceptats o en revisió fruit d'aquesta tesi	115
11 Annex 2. Treballs previs relacionats amb els mateixos temes	193

Índex de gràfics i taules

Gràfics

1. Relació entre els conceptes d'infecció, SIRS, sèpsia i bacterièmia	27
2. Procés de selecció dels malalta inclosos en l'objectiu 1	60
3 Distribució de les bacterièmies segons família de microorganismes i servei	72

Taules

1 Característiques dels malalts segons el lloc d'adquisició de la infecció que ha causat la bacterièmia.	24
2 Criteris per a la valoració de la sèpsia	29
3. Criteris d'identificació dels microorganismes multiresistents	64
4. Malalts analitzats amb i sense un episodi de bacterièmia hospitalària, característiques i cost mitjà del procés	71
5. Característiques i cost mitjà segons la família de microorganismes analitzats	72
6. GRD-APR que acumulen el 50% dels malalts amb bacterièmies analitzades	73
7. Nombre de bacterièmies analitzades a cada grup de microorganismes .	73
8. Models multivariants per explicar l'increment del cost, segons el grup de microorganismes causants	74
9. Cost mitjà i cost incremental segons grup de microorganisme i amb els tres mètodes de càlcul	75
10. Malalts analitzats sense bacterièmia i amb bacterièmia, característiques i cost mitjà del procés, objectiu 2	76
11. Distribució de les bacterièmies segons el microorganisme causant i el seu nivell de sensibilitat als antibiòtics	77
12. Cost observat, mitjà i total, de tots els malalts	77
13. Cost mitjà i total observat segons el microorganisme causant i la seva sensibilitat als antibiòtics	78
14. Cost incremental mitjà i impacte en el cost segons el microorganisme	

causant i la seva sensibilitat als antibiòtics	79
15. Distribució segons el focus que origina la bacterièmia i el nivell de sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant	80
16. Cost observat mitjà i total, segons el focus que va originar la bacterièmia i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant	81
17. Cost incremental mitjà i impacte en el cost, segons el focus i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant	82

1 Introducció

1.1 Els esdeveniments adversos

L'atenció sanitària és cada cop més complexa i no està lliure de perills, els hospitals són entorns molt tecnificats on es treballa sota una gran pressió i on es prenen constantment decisions que afecten a les vides de les persones. En aquestes circumstàncies és fàcil que hi hagi errors, generalment anomenats "esdeveniments adversos" (EA). Aquests errors poden no arribar al malalt, o arribar-hi i causar-li alguna lesió de més a menys importància o fins i tot la mort.

Entre els anys 1950 i 1960 es va començar a parlar dels esdeveniments adversos als hospitals, malgrat això aquest problema no va agafar rellevància fins cap a l'any 1991, en que es van publicar els resultats del "*Harvard Medical Practice Study*"¹ i, sobretot, amb la publicació, l'any 1999, del llibre "*To err is human: building a safer system*"² de l'Institut de Medicina del EEUU que estima que els errors mèdics causaven entre 44.000 i 98.000 morts anualment en els hospitals dels EEUU; més que els accidents de cotxe, el càncer de mama o la SIDA. També a USA, en un estudi en malalts atesos per *Medicare*, van trobar que un 13,5% de malalts havien tingut un EA i que el 44% d'aquests eren evitables. Van estimar en 324 milions de dòlars els costos addicionals a causa dels EA³.

En altres estudis, com el de Nova Zelanda, la incidència d'esdeveniments adversos era de l'11,2%⁴, mentre que al Canadà es va estimar que els efectes adversos afectaven a un 7,5% de les altes, és a dir, que afectarien a 185.000 altes anuals i uns 70.000 es podrien prevenir⁵.

A l'estat Espanyol el Ministerio de Sanidad y Consumo va posar en funcionament el "*Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud*" i en aquest àmbit va impulsar diversos estudis sobre la seguretat dels malalts. Un d'ells va ser l'anomenat estudi ENEAS⁶ que l'any 2005, després de revisar històries clíniques de diferents hospitals, va trobar una incidència d'efectes adversos lligats a l'assistència sanitària del 9,3% dels malalts atesos,

van considerar que el 8,6% estaven lligats directament a l'hospitalització. Els més freqüent eren els relacionats amb la medicació, que representaven un 37,4%, seguits de les infeccions d'adquisició hospitalària amb un 25,3%.

Posteriorment, en el marc de l'estudi Seneca⁷ es va fer enquestes sobre la percepció de seguretat als professionals de diferents hospitals i malalts ingressats en aquests, el resultat de l'enquesta als professionals va donar una puntuació mitjana de 6,8 en el conjunt dels hospitals (sobre una puntuació màxima de 10). Contrasta aquest resultat amb la resposta dels malalts en aquest mateix estudi que, a l'afirmació: "Me siento seguro/a con la atención en los cuidados que me prestan los profesionales de enfermería" un 94,3% va respondre estar-hi d'acord o molt d'acord.

Recentment s'ha portat a terme un estudi que analitzava l'impacte econòmic dels esdeveniments adversos en 12 hospitals de l'estat espanyol. De les 245.320 altes analitzades, el 6,8% van presentar algun EA, el més freqüent dels esdeveniments adversos van ser les infeccions del tracte urinari, que van representar el 2,8% del tots els EA, seguides de la hemorràgia o hematoma que complica un procediment, mentre que el que va tenir un impacte superior en el cost van ser les infeccions per l'atenció sanitària i la sèpsia⁸.

La seguretat és un principi fonamental de les cures del malalt i un component crític de la gestió de la qualitat. La millora de la seguretat demana un ampli esforç que involucra la forma de fer les coses, un entorn segur, la gestió del risc, el control de la infecció, l'ús segur dels medicaments, la seguretat de l'equipament i la practica clínica segura. Per millorar la seguretat dels malalts s'han de fer accions complementàries en diferents àmbits que van des de prevenir els efectes adversos a fer-los visibles i mitigar els seus efectes, quan es produeixen.

Hi ha molts aspectes del procés de cures que poden ser causa d'error, la medicació n'és un d'important ja que hi ha moltes accions associades a ella, des de la prescripció, la dispensació, l'administració, o la combinació de diferents medicaments, sense comptar

els efectes adversos propis del fàrmac, que ja es valoren en fer la prescripció i s'assumeix que els beneficis superen els riscos. També es produeixen molts errors per problemes amb la identificació dels malalts així com en les infeccions hospitalàries.

1.2 Les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària

Entre els problemes de seguretat que poden afectar als malalts durant l'ingrés hospitalari hi ha les infeccions adquirides a l'hospital (IAH). Aquestes incrementen la morbimortalitat i són la causa de 88.000 morts anuals als EEUU, al mateix temps que provoquen un fort increment en l'estada hospitalària i els costos de l'assistència⁹. Malgrat els continus avenços científics i tecnològics que es produeixen, les infeccions hospitalàries segueixen essent un dels efectes adversos més importants de l'atenció sanitària. Segons estimacions del CDC es produeixen cada any 4,5 infeccions per 100 ingressos als hospitals dels EEUU¹⁰¹¹.

A Europa es calcula una taxa de prevalença de 7,1%, amb diferències importants entre països, amb un rang que va de 3,5% a 10,5%¹². A nivell espanyol, anualment es fa un estudi de prevalença d'infecció hospitalària (EPINE)¹³, la taxa de prevalença d'infecció resultant d'aquest estudi era l'any 1990 de 9,87%, l'any 2014 va ser del 5,6%, la més baixa del període.

Va ser durant els anys 1960 quan es va començar a valorar la importància que té el coneixement del volum d'infeccions nosocomials en la seva reducció, per aquest motiu l'any 1974 es va posar en funcionament l'*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*, conegut com a projecte SENIC¹⁴¹⁵. Entre els seus objectius destaca poder estimar la magnitud del problema de les infeccions nosocomials en els hospitals dels EEUU i determinar si un programa de vigilància i control d'aquestes infeccions era efectiu per disminuir el risc de patir-les. El resultat va mostrar que la taxa d'infecció nosocomial a tot el país era aproximadament 5,7 infeccions per cada 100 ingressos i que, els hospitals que havien implementat els millors d'aquests programes, havien disminuït les infeccions

nosocomials en un 32%, mentre que, en els hospitals que no havien desenvolupat programes específics, les infeccions havien augmentat un 18%.

Actualment es considera que la vigilància contínua, especialment la vigilància activa prospectiva, és la millor forma de fer un seguiment de les infeccions d'adquisició hospitalària. Tot i aquesta evidència, no sempre la realitat existent en els diferents països i sistemes sanitaris permeten portar-la a terme de forma permanent. Per aquest motiu, i amb l'objectiu de poder fer comparacions entre països, es substitueixen per enquestes de prevalença puntual repetides que representen una alternativa més factible, alhora que permet una estimació de la càrrega de morbiditat per infeccions d'adquisició hospitalària en els hospitals d'aguts.

A nivell europeu, els primers intents per fer un seguiment amb criteris estandarditzats es van concretar en la iniciativa *Hospitals in Europe for Infection Control through Surveillance (HELICS)*¹⁶. D'entrada, l'HELICS estandarditza la metodologia europea per a la vigilància de les infeccions del lloc quirúrgic i de les infeccions nosocomials a les unitats de cures intensives (UCI). A partir de 2003, el projecte HELICS recull dades de les xarxes nacionals de vigilància d'infeccions nosocomials acord amb aquests mètodes acordats. El testimoni d'aquest grup el va recollir la xarxa *Improving Patient Safety in Europe (IPSE)*¹⁷, que vol desenvolupar les iniciatives nacionals de vigilància existents i altres enfocaments per recolzar l'esforç de control d'infeccions en general a Europa. Finalment, l'any 2008, es crea l'*European Centre for Disease Control, ECDC Healthcare-Associated Infections Surveillance Network*. El primer estudi de prevalença de tots els estats membres de la Unió europea es va portar a terme entre els anys 2011 i 2012¹⁸.

També l'OMS s'ocupa d'aquest problema, així, entre l'any 2002 i al 2004, va desenvolupar l'Aliança internacional per la seguretat dels pacients¹⁹, que comprèn sis àrees d'actuació:

1. *Global patient safety challenge* que s'ocupa de les infeccions lligades a l'atenció sanitària

2. *Patient and consumer involvement* que busca mobilitzar i capacitar els malalts i els seus representants amb el lema: *patients for patient safety*
3. *Developing a patient safety taxonomy* que desenvolupa una taxonomia internacional sobre la seguretat del malalt i uns estàndards aplicables a la recollida, codificació i classificació dels efectes adversos de l'atenció sanitària.
4. *Research in the field of patient safety* on coordina diferents estudis amb la finalitat de desenvolupar eines metodològiques de qualitat.
5. *Solutions for patient safety* que vol facilitar i coordinar esforços internacionals per desenvolupar i disseminar solucions per la seguretat.
6. *Reporting and learning* que es basa en la idea de conèixer els errors per poder aprendre d'ells.

L'objectiu de la primera d'aquestes àrees és assegurar que es reconegui universalment el control de les infeccions com la base per aconseguir la seguretat del malalt, contribuint a la reducció de la càrrega de malaltia atribuïble a les infeccions associades als centres sanitaris. Hi ha 121 països adscrits a aquesta campanya, que representen el 87% de la població mundial.

1.3 Identificació, definició i classificació de les infeccions d'adquisició hospitalària

Els *Centers for Disease Control and Prevention* va publicar per primera vegada l'any 1988 els criteris per identificar, definir i classificar les infeccions, així com una proposta per fer-ne el seguiment en els hospitals²⁰. A nivell europeu l'*European Centers for Disease Control* adapta aquestes definicions.

A l'efecte de vigilància en hospitals d'aguts, defineix una infecció adquirida a l'hospital com una condició localitzada o sistèmica que resulta d'una reacció adversa a la presència d'un agent(s) infecciosos o a la seva toxina(s). No hi ha d'haver cap evidència de que la infecció era present o en incubació en el moment de l'admissió en l'àmbit de l'atenció aguda²¹. La presència de microorganismes en la pell, mucoses, ferides obertes, o les

excrecions o secrecions, que no causen signes clínics adversos no es poden considerar infecció i es classifiquen com a colonització.

Les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària poden ser causades per agents infecciosos a partir de fonts endògenes o exògenes. Les fonts endògenes són llocs del cos, com ara la pell, nas, boca, tracte gastrointestinal, o de la vagina que normalment són habitades per microorganismes. Les fonts exògenes les conformen totes aquelles externes al pacient, com el personal que l'atén, equips per a la seva cura, dispositius mèdics, l'entorn de l'atenció de salut o els mateixos visitants²¹.

Va ser el doctor Ignaz Philipp Semmelweis qui, l'any 1846 a l'hospital Universitari General de Viena, va observar que les taxes de mortalitat maternal degudes a la febre puerperal eren molt altes en una de les unitat clíniques i va hipotetitzar que les mans dels metges i estudiants eren les responsables d'aquestes febres²², des de llavors s'han anat identificant i definint millor aquestes fonts exògenes, sobretot en els últims decennis, on s'han incrementat de forma molt important el nombre de tractaments invasius

L'any 1988, al mateix temps que definia les infeccions, el CDC també en va proposar una classificació. En primer lloc les dividia en comunitàries i nosocomials, essent aquestes les que apareixen passades 48 hores de l'ingrés del malalt a l'hospital²⁰.

En els darrers anys ha canviat molt la forma d'atendre els malalts, s'ha incrementat el nombre de procediments invasius diagnòstics i terapèutics que es realitzen en malalts que no estan ingressats i també són molts el malalts portadors de dispositius invasius que resideixen en el seu domicili o en centres de diferents tipologies. Degut a aquesta realitat, la classificació clàssica d'infecció nosocomial ha quedat obsoleta i, l'any 2002, es va proposar una nova classificació aplicable a les bacterièmies, que afegeix a les categories clàssiques la associada a l'assistència sanitària²³, en aquest grup s'hi engloben aquells malalts que reben cures de forma continuada a l'hospital, encara que sense estar ingressats, com són els malalts d'hemodiàlisis o d'hospital de dia, també els malalts que han estat ingressats en els 90 dies previs a la bacterièmia i aquells a qui s'ha realitzat

algun procediment invasiu; així mateix entren en aquesta categoria els malalts que provenen de residències. La justificació que donen és que tots aquests malalts presenten unes característiques ben diferenciades dels que desenvolupen una bacterièmia comunitària o nosocomial i també són diferents la microbiologia o els focus que les originen.

El mateix any, altres autors van proposar una segona agrupació que separa les bacterièmies en quatre grups, a part de les adquirides a l'hospital²⁴; un d'aquests grups inclou les bacterièmies adquirides a la comunitat, un segon grup les que presenten malalts recentment donats d'alta, un tercer les bacterièmies associades a procediments invasius just abans o en el moment del seu ingrés a l'hospital i, finalment, un grup que inclou les bacterièmies presentades per persones ingressades en residències assistides.

Posteriorment, el CDC ha modificat la seva primera classificació i utilitza el terme genèric "infecció associada a l'atenció sanitària" per referir-se a les infeccions que apareixen després d'un contacte amb el sistema sanitari, sovint, però no sempre, conseqüència d'aquesta exposició. I el concepte "infeccions d'adquisició hospitalària" o "infeccions hospitalàries", en lloc d'"infeccions nosocomials" quan es refereix a les infeccions desenvolupades durant l'ingrés hospitalari²¹.

La categoria específica per a les infeccions associades al sistema sanitari, cada vegada és més reconeguda i utilitzada arreu del món²⁵, i es justifica per les seves característiques, que les diferencien dels altres grups, com es pot observar a la taula 1. L'Hospital del Mar també forma part d'aquestes institucions i, l'any 2011, va començar a identificar aquestes bacterièmies en un grup propi.

Taula 1

Característiques dels malalts segons el lloc d'adquisició de la infecció que ha causat la bacterièmia.

	Bacterièmia hospitalària (BH)		Relacionada amb l'atenció sanitària (BRAS)		Bacterièmia comunitària (BC)		BH vs BRAS p	BH vs BC p	BRAS vs BC p
N	2.132	28%	2.492	32%	3.088	40%			
Edat	68	53-78	70,8	55-81	61,2	46-76	<0,001	<0,001	<0,001
Índex Charlson							<0,001	<0,001	<0,001
0	422	20%	633	25%	1.525	49%			
1	327	15%	433	17%	687	22%			
2	453	21%	535	21%	355	12%			
>= 3	928	44%	890	36%	520	17%			
Estada, mitjana	15	6-36	8	5-18	8	4-14	<0,001	<0,001	0,801
Mortalitat bruta	639	30%	449	18%	335	11%	<0,001	<0,001	<0,001
Polimicrobianes	183	9%	260	8%	170	6%	0,710	<0,001	<0,001
Etiologia									
<i>S aureus</i>	607	26%	475	17%	366	11%			
<i>S coagulasa negatiu</i>	241	10%	160	6%	96	3%			
<i>S pneumoniae</i>	39	2%	177	6%	470	14%			
<i>E faecalis</i>	115	5%	103	4%	68	2%			
<i>E coli</i>	340	14%	689	25%	1.023	31%			
<i>K pneumoniae</i>	482	6%	184	7%	135	6%			
<i>P aeruginosa</i>	105	4%	83	3%	32	1%			
Altres	768	33%	878	32%	1.062	33%			

Adaptat de Lenz et al. 2012²⁵

Clàssicament es defineixen 13 categories principals d'infeccions associades al sistema sanitari, tot i que habitualment no s'especifiquen totes aquestes categories en els informes públics d'infeccions hospitalàries. L'última actualització d'aquesta classificació és la publicada per Horan el 2008²¹ i les categories que defineix són: Infeccions del tracte urinari, de ferida quirúrgica, bacterièmia, pneumònia, infecció d'ossos i articulacions, del sistema nerviós central, de l'aparell cardiovascular, d'ulls-oida-nas-boca, de l'aparell gastrointestinal, del tracte respiratori inferior, del tracte reproductiu, de la pell i teixits tous i, finalment, infecció sistèmica. Cada un d'aquests grans grups conté subcategories

en diferent nombre, per exemple, sota la categoria principal d'infecció del tracte urinari hi ha 3 tipus específics d'infeccions: infecció urinària simptomàtica, bacteriúria asimptomàtica, i altres infeccions de les vies urinàries.

1.4 Epidemiologia de les infeccions d'adquisició hospitalària

A Europa s'ha estimat que 7,1% dels pacients tenien almenys una infecció hospitalària, amb variacions importants segons el tipus de servei, així a psiquiatria serien el 0,2% mentre que en les UCI arribarien al 28,1%²⁶. La prevalença d'infeccions hospitalàries va ser del 5,8% als hospitals de primer nivell, del 6,3% en hospitals de segon nivell, i del 7,8% als hospitals especialitzats.

El tipus més comú d'infecció adquirida a l'hospital va ser la pneumònia i altres infeccions de les vies respiratòries inferiors, que representen 25,7% de totes les infeccions hospitalàries reportades, seguides per les infeccions del lloc quirúrgic (18,9%), del tracte urinari (17,2%), bacterièmia (14,2%) i la infecció gastrointestinal (7,8%). De mitjana, hi va haver 1,09 infeccions hospitalàries per pacient infectat (o un total de 1.531 infeccions hospitalàries en 1.408 pacients amb infecció adquirida a l'hospital). L'estada mitjana abans de l'aparició de la infecció adquirida a l'hospital va ser de 12 dies, amb un rang que va de 4 a 65 dies.

Als hospitals dels Estats Units gairebé totes les infeccions hospitalàries van disminuir de forma significativa l'any 2013. En bacterièmies associades a catèter central la reducció va ser del 46% i en les infeccions de lloc quirúrgic va ser del 19%, xifra força propera als objectius establerts pel *National Action Plan to Prevent Health Care-Associated Infections* que s'havia proposat una disminució del 50% i del 25%, respectivament, entre els anys 2009 o 2013²⁷. No va passar el mateix amb l'objectiu de reducció de les infeccions del tracte urinari associades a la utilització de catèter que van augmentar un 6%.

Entre les infeccions adquirides a l'hospital, les bacterièmies tenen un gran impacte en la morbiditat i mortalitat de la població, s'ha estimat que a Europa es produeixen entre

242.692 i 414.477 episodis de bacterièmia hospitalària cada any²⁸, amb una mortalitat d'entre 29.123 i 132.633 casos.

La bacterièmia està ocasionada per una gran varietat d'etiologies, influïdes per nombrosos factors de risc que l'afavoreixen, uns intrínsecs corresponents a l'hoste i altres, extrínsecs o ambientals. Les manifestacions clíniques i les diferències pronòstiques de les bacterièmies dependran de les diferents combinacions entre etiologia, factors de risc i pacients.

1.5 Bacterièmia, sèpsia, SIRS

La bacterièmia es defineix per la presència de bacteris a la sang evidenciats mitjançant el seu aïllament en el cultiu de sang. És un quadre clínic inclòs en la síndrome de la sèpsia (Roser tesi) Quan els microorganismes aïllats són fongs es tractarà d'una funguèmia i si són virus serà una virèmia, encara que habitualment, i per motius pràctics, el terme bacterièmia engloba tots tres conceptes (guia SEIMC) i així s'utilitzarà en aquest document.

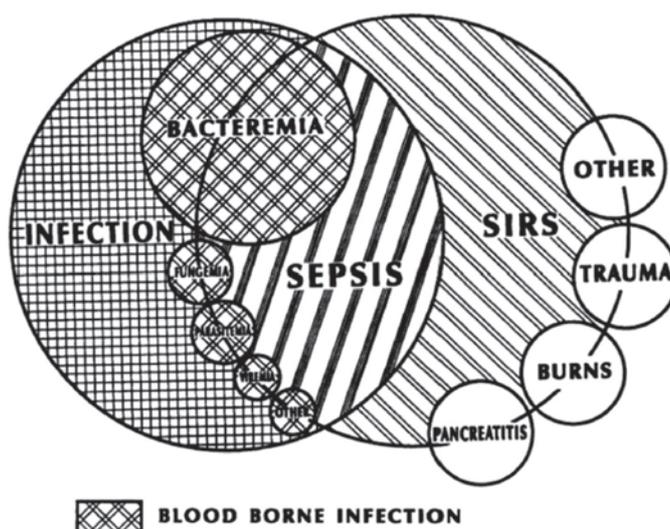
Aquest terme, tradicionalment s'ha utilitzat de forma indiferenciada amb sèpsia i septicèmia, tot i no ser adequat²⁹.

La sèpsia és una síndrome complexa, difícil de diagnosticar i tractar, induïda per un procés infecciós que pot arribar a tenir una taxa de mortalitat superior al 40% si progressa fins a sèpsia greu o shock sèptic³⁰. Es considera sèpsia greu si la gravetat de la infecció és capaç d'induir canvis hemodinàmics que donen lloc a hipoperfusió i disfunció d'òrgans, incrementant de manera molt notable la mortalitat. És conegut que un tractament precoç i adequat millora el seu pronòstic, per aquest motiu s'ha inclòs en el grup de malalties temps-depenent, com poden ser l'infart o l'íctus. Les primeres definicions consensuades les van elaborar conjuntament l'*American College of Chest Physicians* i la *Society of critical Care Medicine* l'any 1991 en una conferència de consens³¹ Va ser llavors quan es va introduir el terme "Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica" o SRIS, que es defineix

com la resposta generalitzada de l'organisme a determinats estímuls, que poden ser d'etiologia infecciosa o no. El gràfic 1 mostra la relació entre aquests conceptes.

Gràfic 1.

Relació entre els conceptes d'infecció, SIRS, sèpsia i bacterièmia



ACCP/SCCM. Consensus conference³¹, reproduït amb permís número: 3640800294873

La síndrome de resposta inflamatòria sistèmica es defineix per la presència de dos o més dels següents símptomes clínics:

- Temperatura corporal central $>38,5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Taquicàrdia >90 batecs/minut.
- Taquipnea >20 respiracions/minut, o $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$, o necessitat de ventilació mecànica.
- Leucocitosi ($>12.000/\text{mm}^3$) o leucopènia ($<4.000/\text{mm}^3$) o recompte normal amb $>10\%$ formes immadures.

Així, la SIRS és la resposta de l'organisme a una varietat d'estímuls, que inclouen la infecció, mentre que la sèpsia és la resposta de l'organisme a la infecció.

Aquest va ser un primer pas, però seguien essent criteris poc específics per diagnosticar la causa de la síndrome, aquest fet, unit a la seva antiguitat, va provocar que es revisessin en una nova conferència de consens, celebrada l'any 2001³², allà es va proposar una nova llista, aquesta vegada més àmplia, que pogués reflectir millor la resposta clínica a la infecció. En aquesta proposta es dóna més importància a la utilització de biomarcadors pel diagnòstic precoç de la sèpia. Els criteris utilitzats es descriuen a la taula 2.

Taula 2. Criteris per a la valoració de la sèpsia

Sospita d'infecció, o infecció documentada més algun dels següents criteris:

Paràmetres generals

- Temperatura corporal central (>38,5°C o <36°C)
- Taquicàrdia (>90 batecs/minut)
- Taquipnea (>30 respiracions/minut)
- Alteració de la consciència
- Edema o balanç positiu (>20 ml/kg en 24 h)
- Hiperglucèmia (glucosa plasmàtica >110 mg/dl en absència de diabetis)

Paràmetres inflamatoris (biomarcadors)

- Leucocitosi (>12.000/mm³)
- Leucopènia (<4.000/mm³)
- Recompte normal amb >10% formes immadures.
- Proteïna C reactiva (>2 DS del valor normal)
- Procalcitonina (>2 DS del valor normal)

Paràmetres hemodinàmics

- Hipotensió arterial (PA Sistòlica < 90 mm Hg, PA Mitjana < 70 mm Hg o descens de la PA Sistòlica > 40 mm Hg)
- Saturació d'oxigen venós >70%
- Índex cardíac > 3,5 l/min/m²

Paràmetres de disfunció orgànica

- Hipoxèmia (PaO₂/FIO₂ <300)
- Oligúria aguda (<0.5 ml kg/h)
- Creatinina (increment >0.5 mg/dl)
- Anomalies de la coagulació (rati internacional normalitzat > 1,5 o temps de protrombina parcial activat <60 s)
- Ili (absència de sons intestinals)
- Trombocitopènia (recompte de plaquetes <100.000/ μ l)
- Hiperbilirrubinèmia (bilirubina total >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Paràmetres de perfusió tissular

- Hiperlactatèmia (>3 mmol/l)
- Disminució de l'ompliment capil·lar o clapejat

Adaptat de Levy 2003³²

Entre els nous biomarcadors que s'estudien hi ha la procalcitonina, la proteïna C reactiva, l'elastasa dels neutròfils i la interleuquina 6. La procalcitonina es considera que és clarament superior a la d'altres marcadors biològics per la seva sensibilitat i especificitat³². La producció de procalcitonina és induïda per endotoxines i exotoxines bacterianes i per diverses citocines i apareix en el plasma a les 3 hores de l'inici de la sèpsia, amb un pic sèric a les 6 hores i que es manté fins a les 24 hores. En malalts amb sèpsia es troben concentracions superiors a 2 ng mL⁻¹, mentre que en sèpsia greu o xoc sèptic augmenten fins a superar els 10 ng mL⁻¹. Mentre que la proteïna C reactiva sí que pot discriminar l'origen infecció de la resposta inflamatòria a la d'altres causes, però no diferencia entre sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic.

Un altre acord important al que es va arribar en aquella conferència és el que es coneix com a estadis de la sèpsia i que, de menys a més gravetat, són:

- Sèpsia: SIRS deguda a una infecció documentada de forma clínica o microbiològica
- Sèpsia greu: sèpsia associada a disfunció orgànica, hipotensió (PAS <90mmHg o disminució de la PAS en 40 mmHg o més respecte als valors basals, sense altres causes d'hipotensió) o hipoperfusió (acidosi làctica, oligúria, alteració aguda de l'estat mental, etc.).
- Shock sèptic: hipotensió deguda a la sèpsia, que persisteix tot i l'administració de líquids, acompanyada d'alteracions de la perfusió (acidosi metabòlica o hiperlactacidèmia) o disfunció d'òrgans. O necessitat de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió arterial.

Recentment, en un treball del nostre grup³³, es va demostrar que mantenir el valor dels eosinòfils per sota de la normalitat en malalts amb bacterièmia, és un factor independent de risc de morir (HR = 3,85). També es va trobar major mortalitat en malalts amb una raó entre neutròfils i limfòcits superiors a 7, si aquesta es mantenia; mentre que, en els malalts que van sobreviure, es va observar que la mitjana del recompte d'eosinòfils es va normalitzar a partir del tercer dia.

L'estret seguiment dels pacients amb aquesta patologia, podria donar lloc a uns millors resultats per a la resolució d'aquest procés. Disposar de marcadors d'evolució / pronòstic en aquests pacients seria de gran ajuda, mentre no es disposa dels resultats dels cultius practicats, ajudant al clínic en el replantejament de l'abordatge terapèutic, tant del tractament empíric com de possibles exploracions addicionals fins i tot de cirurgia si es considera necessari.

S'ha de posar molta atenció en l'extracció de la mostra per fer els hemocultius, per tal de poder diferenciar les bacterièmies veritables d'aquelles que no ho són, per aquest motiu cal utilitzar criteris microbiològics i clínics per fer el diagnòstic (Guia SEIMC, Terradas). Es considera bacterièmia vertadera quan un microorganisme que no és una causa habitual de contaminació de hemocultius, per exemple *S. aureus*, *enterobacteris*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, s'aïlla en, almenys un hemocultiu, en un pacient amb un quadre clínic compatible amb bacterièmia; o quan un microorganisme que contamina habitualment els hemocultius, per exemple estafilococs coagulasa negatiu (ECN), estreptococs del grup *viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* i algunes espècies de *Clostridium*, s'aïllen en, almenys, dos hemocultius obtinguts de puncions diferents de vena perifèrica o de vena perifèrica i catèter, en un pacient amb un quadre clínic compatible. En les bacterièmies per ECN és aconsellable comprovar que l'espècie i l'antibiòtip de tots dos hemocultius positius siguin idèntics²¹.

La bacterièmia vertadera pot ser contínua, intermitent o transitòria. En la bacterièmia contínua, els microorganismes accedeixen a la sang de forma contínua. Aquest tipus de bacterièmia acostuma a produir-se en infeccions intravasculares, com pot ser el cas de l'endocarditis, o en les infeccions de dispositius endovenosos.

La bacterièmia intermitent, com el seu nom indica, es produeix quan les bactèries s'alliberen a la sang de forma intermitent. Acostumen a provenir d'un focus infecciós extravascular i són una complicació d'aquest focus.

La bacterièmia transitòria, generalment és auto-limitada i benigna. Acostuma a aparèixer com a conseqüència de manipulacions de superfícies mucoses no estèrils, com poden ser les extraccions dentals o procediments diagnòstics o terapèutics invasius; també en cirurgia d'àrees contaminades. En general estan produïdes per microorganismes de la pròpia flora³⁴.

Tot i que la rendibilitat dels hemocultius varia entre el 2% i el 20%, es recomana sol·licitar-los davant de qualsevol sospita de bacterièmia, sobretot si es té en compte que la freqüència de bacterièmia augmenta al mateix temps que la gravetat del quadre clínic, es calcula que està present en un rang que va del 17% al 31% de malalts amb sèpsia i entre el 25% i el 53% en el cas de sèpsia greu i xoc sèptic³⁵. Cal recordar que alguns malalts són susceptibles de desenvolupar bacterièmia amb un quadre clínic poc suggeridor, com poden ser els malalts amb neutropènia post quimioteràpia o amb immunosupressió greu.

Per millorar el pronòstic de la bacterièmia és bàsic iniciar de forma precoç el tractament antibiòtic adequat, s'ha calculat que, per cada hora que s'endarrereix el tractament antimicrobià, la mortalitat incrementa en un 7,6%³⁶, d'altra banda, en un 30% de les bacterièmies hospitalàries el tractament antibiòtic empíric no és l'adequat. Entre les possibles causes d'aquesta inadequació s'ha descrit l'administració prèvia d'antibiòtics i la presència de microorganismes multiresistents.

1.6 Epidemiologia de les bacterièmies hospitalàries

La sèpsia és causa d'una gran mortalitat a tot el món, es calcula que cada any afecta a 18 milions de persones i que pot arribar a causar la mort d'un de cada quatre afectats³¹, i superiors en el cas d'evolució a sèpsia greu o xoc sèptic. Als EEUU s'ha estimat la incidència de sèpsia greu en 300 casos per 100.000 habitants, amb una mortalitat del 28,6%, i el cost que provoquen es calcula en 14 bilions de dòlars cada any³⁷. Es considera la patologia més freqüent a les UCIs i es calcula que entre el 17% i el 30% de les sèpsies presenten bacterièmia³⁸.

S'ha calculat que entre el 19% i el 35% de les bacterièmies són d'adquisició hospitalària²⁸ i tot i que no es coneix amb exactitud la taxa de bacterièmia hospitalària, als EEUU s'estimen en 250.000 casos anuals³⁹, amb diferències molt importants entre hospitals, etiologia de la bacterièmia i patologia dels malalts, podent arribar a 36% en malalts trasplantats de medul·la òssia. Es considera la desena causa de mort als EEUU.

En les bacterièmies hospitalàries s'han descrit taxes de mortalitat del 36% pel global de l'hospital⁴⁰; en UCIs assoleixen el 45,6%⁴¹, o el 51,2%⁴², en tots els casos molt superiors als controls sense bacterièmia que va ser del 6%, 34,5% o del 39,5%, respectivament.

La incidència de bacterièmia creix de forma constant, ha passat de 83 episodis per 100.000 habitants l'any 1979 a 240 el 2000³⁵. Aquest increment s'associa a la generalització de procediments invasius i de medicaments quimioteràpics i immunosupressors, així com a l'increment d'edat de la població. Actualment la incidència de bacterièmia hospitalària s'estima en 6 episodis per 1.000 ingressos.

En l'estudi de prevalença d'infecció hospitalària que es realitza anualment a l'estat espanyol¹³ els resultats de l'any 2014 van mostrar la taxa més baixa des que es fa aquest estudi, 5,6%, mentre que les bacterièmies van incrementar, si l'any 1990 representaven el 10,6% de totes les infeccions hospitalàries, el 2014 van ser el 15,3%.

L'origen més comú de les bacterièmies hospitalàries és el catèter vascular, entre el 14% i el 52%, seguit de la infecció del tracte urinari, del 18% al 39%, la pneumònia, del 10% al 16% i la infecció intraabdominal, del 9% al 13%³⁵. En el seguiment de bacterièmies d'adquisició hospitalària que fan al Canadà el resultat dels anys 2012 i 2013, en els hospitals universitaris, també la primera causa de bacterièmies és el catèter vascular (25%), seguides de les primàries (21%), mentre que en hospitals no universitaris la major part són conseqüència d'una infecció del tracte urinari (27%)⁴³.

En aquest mateix estudi, la taxa de mortalitat global, als trenta dies, va ser del 18%, amb diferències segons el focus que la va originar, així la taxa més elevada es va produir en les bacterièmies secundàries a un focus respiratori, el 41%. La taxa inferior va ser en les bacterièmies secundàries a una infecció de lloc quirúrgic, un 12%, seguida de les associades a catèter, en les que la mortalitat va ser del 13%⁴³.

El grup de microorganismes més freqüents són les bactèries gram positives que són responsables del 65% de les bacterièmies hospitalàries. I per microorganismes, els Estafilococs coagulasa negativa són els que predominen, amb un 31%, seguit de l'*Staphilococcus aureus* amb un 20% i l'Enterococ spp., un 9%³⁵. Altres autors han trobat que els grup de microorganismes Gram negatius ha incrementat de forma important entre l'any 1999 i el 2003 ja que han passat de ser responsables del 15,9% de bacterièmies hospitalàries a ser-ho del 24,1%, mentre que els Estafilococs coagulasa negativa han baixat del 33,5% al 29,9% i l'*Staphylococcus aureus* també ha baixat del 18,8% a l'11,8% en el mateix període⁴⁴. Un descens similar en *S aureus* també l'han observat altres autors en les bacterièmies associades a catèter vascular, així com un increment en els grup d'enterococs spp⁴⁵.

1.7 El problema de la resistència antimicrobiana

Els antimicrobians es defineixen com a medicaments que eliminen els microorganismes vius o inhibeixen el seu creixement. Entre ells es distingeixen els antibacterians (normalment anomenats antibiòtics), que actuen contra les infeccions bacterianes, així com els fàrmacs antimicobacterians, antivirals, fungicides i antiparasitaris. El seu descobriment va representar un gran avenç en la medicina, no només pel guariment de les infeccions, sinó perquè van permetre un ampli desenvolupament de procediments en els que hi una probabilitat important d'aparèixer infeccions, com la ventilació mecànica, els trasplantaments o la quimioteràpia.

Tot i que la resistència antimicrobiana és un tema molt complex, a grans trets es pot dir que es desenvolupa quan un microorganisme (bacteri, fong, virus o paràsit) ja no respon

als medicaments als que, en el seu origen, era sensible. Si la resistència *in vitro* d'un microorganisme es desenvolupa a més d'un agent antimicrobià aquell microorganisme serà etiquetat com a multiresistent⁴⁶. Recentment, Magiorakos i cols. han proposat un conjunt de definicions per harmonitzar el vocabulari i permetre utilitzar una terminologia comuna per a la classificació de diversos perfils de resistència antimicrobiana⁴⁷. La seva proposta categoritza aquests microorganismes en “multiresistents”, “extremadament-resistents” i “pan-resistents”. En termes col·loquials, sovint es parla de “superbacteris”⁴⁸.

La resistència als antimicrobians pot ser natural o adquirida i es pot donar en diferents graus.

Sense entrar a fons en aquest aspecte, es pot dir que són tres els mecanismes bàsics que poden provocar que un bacteri es faci resistent a l'efecte de l'antibiòtic:

- Inactivació o destrucció de l'antibiòtic.
- Alteració de la localització diana d'actuació de l'antibiòtic.
- Modificació de les barreres de permeabilitat.

Cal ressaltar que els tres mecanismes poden ocórrer simultàniament.

Són molts els factors que influeixen en aquest fenomen, però es poden destacar la transmissió de diferents mecanismes de resistència i la influència de l'exposició als antimicrobians.

Aquest és un problema global, que afecta a una àmplia gama de microorganismes, afecta totes les àrees de la salut, implica molts sectors i té un impacte en el conjunt de la societat⁴⁹. La resistència antimicrobiana és tan antiga com els mateixos antimicrobians, des de la introducció, l'any 1937 de les sulfonamides, un dels primers antimicrobians eficaços, el desenvolupament de mecanismes de resistència específics ha dificultat el seu ús; a finals dels anys 30 es va informar dels primers casos de resistència i els mateixos mecanismes operen uns 70 anys més tard⁴⁸. De forma molt similar es va comportar la

penicil·lina, aquesta es va començar a utilitzar a gran escala l'any 1943 i el primer cas de resistència en un malalt es va conèixer només quatre anys més tard⁵⁰.

La resistència als antimicrobians és una amenaça cada vegada més greu per a la salut pública a nivell mundial. Com he comentat abans, en gran part és conseqüència de la massiva utilització d'antibiòtics, moltes vegades emprats de forma innecessària i en ocasions de manera incorrecta.

En l'àmbit humà s'usen inadequadament en tractaments indicats pels metges enfront de la incertesa d'algun diagnòstic; també en infeccions autolimitades, en les que és innecessari recórrer als antimicrobians; o cedint a les pressions dels malalts. Força sovint la utilització dels antibiòtics és incorrecta per inadequació de la dosi o de la durada del tractament; si no per ineficàcia del medicament en front de l'antibiòtic prescrit o redundància en la cobertura⁵¹. La població també contribueix a incrementar la multiresistència per manca de compliment del tractament indicat, o bé a causa de l'autoprescripció.

Tot i l'ús massiu dels antibiòtics en la salut humana, es considera més intensiva la utilització en els sectors agrícoles, hortícoles i veterinaris. Les estimacions precises sobre la quantitat d'antibiòtics fabricats són escasses; malgrat això, es considera que és d'entre 100.000 i 200.000 tones cada any, la major part es destina a l'ús no humà. Als Estats Units s'estima que constitueix el 80 per cent del total de antibacterians emprats⁵².

La utilització d'antibiòtics en alimentació animal, emprada en dosis subterapèutiques, va incrementar de forma molt notable la producció alimentària moderna⁵³. A la UE l'ús dels antibiòtics com a promotors del creixement va ser abandonat el 2006. Posteriorment, als EUA, l'FDA ha impulsat directrius sobre l'ús prudent dels antimicrobians en la cria d'animals per a la producció d'aliments. Tot i això, el seu ús amb aquesta finalitat, a nivell mundial, continua essent preocupant.

Els usos preventius i terapèutics en veterinària també són importants. L'ús preventiu es dona en intervencions dirigides a controlar la propagació d'una malaltia diagnosticada en un grup d'animals, també per al tractament de rutina de tots els animals durant períodes específics que els produeixen nivells d'estrès elevat com el deslletament o després del transport. Finalment, s'utilitzen de forma terapèutica en un animal, o en un grup d'animals malalts. Recentment s'ha publicat un mapa del consum d'antimicrobians amb fins pecuaris a 228 països i realitza una projecció de la seva utilització en el futur⁵². Calculen que l'ús d'aquestes substàncies augmentarà un 67 per cent fins al 2030.

L'ús generalitzat en la cria d'animals genera, per pura selecció natural, bacteris resistents als antibiòtics, cosa que té importants conseqüències per a la salut pública, els bacteris resistents d'origen animal es poden transmetre als humans a través del medi ambient i els productes alimentaris, així com per contacte directe entre animals i treballadors pecuaris. Cal recordar que, amb algunes excepcions, les classes d'antimicrobians utilitzats són els mateixos que els utilitzats en la medicina humana.

Aquests antibiòtics s'ajunten amb els que utilitzen en l'agricultura per la prevenció i el control de plagues i, tots junts, acaben contaminant les aigües residuals. S'ha demostrat que les instal·lacions de tractament d'aigües residuals poden ser un punt d'accés per a la transferència de gens de resistència horitzontal⁵³.

La forma tradicional de combatre el problema de la multiresistència era el desenvolupament de noves molècules, però en els darrers temps no hi ha hagut massa interès de la indústria en la recerca de nous antimicrobians i hi ha poques perspectives per al desenvolupament de noves classes d'antibiòtics en el curt termini.

Quan una bacterièmia és causada per un microorganisme resistent, s'incrementa la gravetat, el risc pel pacient i els costos, ja que disminueixen les alternatives terapèutiques, amb la qual cosa pot ser que se n'hagin d'utilitzar de més cars o d'ampli espectre, amb el que s'afavoreix l'aparició de noves resistències, o s'hagin d'assumir efectes indesitjables de l'antibiòtic. Aquests malalts allarguen la seva estada a l'hospital,

mantenint un reservori d'aquesta flora, que pot afavorir que es transmeti a altres malalts. Finalment, cal tenir present la poca investigació que hi ha en el camp dels antibiòtics⁵⁴. Els *Centers for Disease Control and Prevention* estimen que la resistència antimicrobiana té un excés de costos de 20 bilions de dòlars, als Estats Units⁵⁵.

En malalts que han desenvolupat una bacterièmia hospitalària per un microorganisme multiresistent, s'han descrit increments en l'estada mitjana de 3 dies⁵⁶, de 7 dies en bacterièmies per *E coli*⁵⁷, o 13 dies⁵⁸ en el cas de *Pseudomonas aeruginosa*, més que si el microorganisme causant era multisensible. De forma similar s'han trobat increments en la mortalitat de l'11,8%⁵⁸ en *Pseudomonas aeruginosa* o del 23,6% en *E coli*⁵⁷.

1.8 Estimació de l'excés en el consum de recursos

El fet de desenvolupar una bacterièmia augmenta la gravetat dels malalts, cosa que produeix un increment en l'estada, en la necessitat de fàrmacs o d'exploracions complementàries, o de ser atesos en una unitat de cures intensives⁵⁹⁻⁶¹. A més, si el microorganisme és multiresistent, sovint els malalts s'han de sotmetre a aïllament, el qual, a més d'incrementar en temps que es requereix per atendre aquests malalts, també augmenta el material utilitzat i inutilitza un llit.

En relació a l'increment del cost, les xifres són remarcables i molt variades, segurament com a conseqüència de la diversitat en les característiques dels malalts, dels microorganismes analitzats o el mètode de càlcul del cost^{56,62,63}. Així, en una revisió que analitza les variacions en els mètodes d'anàlisi per estimar els costos de les infeccions hospitalàries⁶², l'increment de cost en les bacterièmies hospitalàries va de 5.875\$ a 86.500\$.

Quan la bacterièmia la ocasiona un microorganisme multiresistent, també té un cost superior a si el microorganisme és multisensible, en un treball que analitza el cost incremental de les bacterièmies produïdes per *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i

Acinetobacter baumannii, el cost és 27.100\$ superior si aquests microorganismes són multiresistents que si són multisensibles⁵⁶; en infecció o colonització per *Pseudomonas aeruginosa* s'ha descrit un increment de 10.332€ quan aquests són multiresistents⁵⁸; en bacterièmies produïdes per Enterobacteris l'increment és de 30.093\$ més el multiresistent en front del sensible⁶⁴.

La major part de treballs que analitzen el cost incremental de las bacterièmies ho fan des de la perspectiva de l'hospital. No acostumen a contemplar els costos indirectes o els costos no relacionats amb el sistema sanitari. Tampoc els costos més intangibles relacionats amb la mortalitat o la qualitat de vida perduda. La perspectiva de la societat és important si s'han de prendre decisions en planificació o política sanitària⁶⁵, tanmateix, actualment la major part de decisions respecte a les accions de control, prevenció i tractament de la infecció hospitalària, es prenen a nivell hospitalari, aquest fet justifica que aquestes anàlisis es facin des del punt de vista de l'hospital.

Per calcular el consum de recursos atribuïbles a un efecte advers, en aquest cas les bacterièmies hospitalàries, s'han utilitzat diversos enfocaments^{62,66-68}.

1. Revisió diària, per part d'un expert, del recursos utilitzats per tractar cada un malalts amb la finalitat decidir si el recurs emprat és degut a l'efecte advers o no.

Aquests estudis en general són prospectius, resulten molt costosos i no permeten analitzar un gran nombre de malalts ni es poden perllongar massa en el temps. També tenen l'inconvenient que l'atribució d'un recurs a l'efecte advers depèn de criteris subjectius d'una persona. Eren els més freqüents als anys 80 del segle vint, però cada cop estan més en desús.

2. L'any 1987 es va fer una adaptació del mètode *appropriateness evaluation protocol* (AEP), que valora l'adequació de l'estada a l'hospital, per tal d'identificar els dies d'hospitalització com a conseqüència de la infecció hospitalària⁶⁸. Aquesta metodologia podia millorar la revisió per part d'experts, en treure la subjectivitat, però seguia tenint l'inconvenient de la dificultat per analitzar un volum important de malalts.

3. Comparació dels recursos utilitzats pels malalts que han desenvolupat l'efecte advers amb els utilitzats per malalts que no l'han desenvolupat i que tenen una característiques similars. Aquests estudis, que generalment són retrospectius, permeten estudiar un nombre més voluminós de malalts i resulten menys costosos ja que s'utilitzen bases de dades ja disponibles.

Tradicionalment aquests estudis es dissenyen com a cas-control^{66,69-71} i s'aparellen en funció de diverses característiques dels malalts, com poden ser edat, sexe, diagnòstic principal, o procediment principal. Si l'estudi es porta a terme en una Unitat de Cures Intensives (UCI) freqüentment s'hi afegeix una escala de severitat com per ser l'APACHE⁷² o el SAPS⁷³ per tal de millorar l'ajust.

També s'han comparat grups de malalts sense aparellar⁶⁸, en aquest cas el grup de comparació pot ser més nombrós, però s'ha d'assumir que totes les diferències es deuen a la infecció hospitalària.

1.9 El càlcul del cost

Hi ha diferents aproximacions al càlcul dels costos hospitalaris, els mètodes més clàssics utilitzen una aproximació al cost de la hospitalització basat en la durada de l'estada i el nombre de llits, el cost de les urgències depèn del nombre de malalts atesos i el de consultes externes del nombre de visites. Aquests mètodes no tenen en compte les variacions en l'assistència, que depenen tant de les característiques del malalt, com de la pràctica de l'hospital i del metge que l'atén.

Molt sovint els treballs que analitzen els costos de les bacterièmies es basen en estimacions secundàries i no en costos reals. En aquest sentit la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) ha publicat unes guies que permeten la extrapolació de costos, calculats des de la literatura publicada i actualitzades segons dades de l'IPC⁶²,

d'altres només calculen costos parcials^{60,71}, o costos directes^{61,74}, també hi ha autors que utilitzen preus⁶¹, o un rati per passar de preus a costos⁷⁵.

El desenvolupament de sistemes de classificació de l'activitat hospitalària, va ser un avenç en aquest sentit ja que entenen el producte hospitalari com un conjunt de processos que rep un pacient durant la seva estada a l'hospital. Aquests tenen en compte les patologies, els procediments o les diferents característiques dels pacients en l'agrupació dels episodis d'hospitalització.

Actualment el millor sistema per valorar els costos és la comptabilitat analítica que permet obtenir el cost individual de cada malalt a partir de la suma de costos unitaris de cada una de les actuacions a que es sotmet durant la seva estada a l'hospital. A l'entorn sanitari, la comptabilitat analítica, o de costos, es centra en el càlcul dels costos del producte sanitari i aporta informació rellevant per a la gestió, com és l'impacte que tenen les decisions mèdiques en el consum de recursos i en el resultat obtingut. Al mateix temps que permeten conèixer el cost de la manca de qualitat i el cost oportunitat que suposa invertir en millores assistencials⁷⁶.

Aquest sistema de costos es caracteritza per valorar totes les activitats que es porten a terme en l'atenció a cada un dels malalts i incorporen tots els costos rellevants, és, per tant, un sistema de costos complets que es distribueix al producte final mitjançant la valoració de les activitats que hi han intervingut. El gran repte a que es veuen sotmesos els hospitals per poder disposar d'aquests sistemes de càlcul de costos és el de disposar d'un sistema d'informació assistencial que sigui un reflex fidel de totes les actuacions a que es sotmet el malalt en l'atenció del seu procés⁷⁶.

Perquè això sigui possible, cal disposar de costos totals, és a dir, cal saber el cost global que recau sobre l'activitat, de manera que sempre treballem amb el total de costos de la institució i poder-lo assignar a cada malalt atès en funció de les actuacions a que ha estat sotmès. Si no es fes així i es valorés només una part de les activitats, es sobredimensionarien aquestes i no es tindria un bon coneixement de la realitat.

Dintre d'aquests costos totals en trobem alguns que són fixos, és a dir, que no varien en funció de l'activitat, com són els costos de personal, manteniment o estructura; i uns altres que són variables, entre els que s'inclouen els costos de farmàcia, exploracions complementàries, pròtesis o patologia, que depenen de les necessitats concretes de cada malalt i que es distribueixen als pacients de forma directa.

1.10 Sistemes de classificació de la casuística atesa als hospitals

El fet que en els hospitals es comencés a recollir de forma sistemàtica la informació relacionada amb els malalts i amb els episodis d'hospitalització, mitjançant el Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD), i que en aquesta base de dades s'utilitzés la Classificació Internacional de Malalties (CIM-9-MC), va permetre desenvolupar diversos sistemes d'agrupació que tenen l'objectiu de classificar el episodi d'hospitalització en grups que, a més de tenir en compte les característiques dels malalts, de la patologia i de l'episodi, s'espera que tinguin un consum de recursos similar, al mateix temps que mantenen una coherència clínica i que són autoexcloents^{66,77}. La utilització d'aquets sistemes d'agrupació va suposar un canvi en l'anàlisi de l'activitat hospitalària. Un dels més utilitzats és el conegut com a Grups Relacionats amb el Diagnòstic (GRD)

En aquests sistemes de classificació, cada grup de patologies té un pes relatiu assignat en funció del consum de recursos esperat, que sovint s'utilitza com una aproximació de la gravetat del malalt. Aquest pes relatiu es calcula a l'alta del malalt. Una modificació d'aquest sistema és l'*All patients refined diagnosis-related group (APR-DRG)*⁷⁸; en aquesta versió de GRDs, cada un dels grups es divideix en quatre en funció de la severitat de la patologia, i també proporciona quatre graus de risc de mort, aquestes dues variables també es calculen a l'alta del malalt.

La utilització de l'agrupació APR-DRG és un bon mètode d'ajust per patologia, assegura que els pacients utilitzats com a estàndard siguin comparables als que van presentar l'esdeveniment que es vol estudiar, per exemple la bacterièmia hospitalària, ja que van

ser creats pensant en el consum de recursos. Haley⁶⁶ els va definir com la millor forma d'obtenir un estàndard amb el que comparar els pacients amb l'efecte advers.

1.11 El problema dels biaixos

L'assignació aleatòria al tractament o intervenció es considera el *gold standard* en els treballs d'avaluació perquè els elements assignats als grups de comparació han de ser equivalents tant en les característiques observables com en les no observables. Una assignació aleatòria als dos grups que es comparen permet assegurar que la variable a analitzar és l'únic factor diferenciador entre els elements dels dos grups, de manera que el grup de control es pot utilitzar per avaluar el que hauria succeït als membres del grup de tractament aquest no s'hagués aplicat.

En l'anàlisi que ens ocupa en aquest treball, és evident que l'assignació aleatòria no és possible utilitzar-la. S'ha de triar el grup de malalts per comparar amb els que han patit una bacterièmia en funció de diverses característiques i això comporta dificultats.

D'una banda les característiques dels malalts són molt diverses i, si es vol aparellar per totes les possibles variables confusores, cal un nombre molt gran de controls, cosa que resulta molt costosa i ineficient. Per solucionar-ho, en ocasions s'exclouen de l'anàlisi una part dels malalts infectats, per manca de parella, llavors es pot provocar un biaix de selecció, ja que no tots els casos tindran la mateixa oportunitat de ser inclosos a l'anàlisi⁷⁹.

També hi ha la possibilitat d'aparellar per un nombre menor de variables, en aquest cas es pot provocar un biaix per omissió de variables.

D'altra banda, és conegut que la possibilitat d'adquirir una infecció està, en part, lligada al temps d'exposició. És a dir, a més dies d'hospitalització, més possibilitat d'adquirir una infecció hospitalària. Però també és sabut que aquesta infecció allarga els dies d'estada hospitalària. D'altra banda, els malalts més greus, i per tant amb estades més llargues,

tenen més risc d'adquirir una infecció com a conseqüència de la seva patologia, no només dels dies d'estada. Aquest problema pot provocar un biaix en les anàlisis que es coneix com a *endogeneity, survivor-treatment selection bias* o *time-dependent bias*.

En els últims anys han sorgit autors que sostenen que les formes tradicionals de calcular els increments de costos lligats a les bacterièmies hospitalàries els sobreestimen, degut a l'existència d'aquests biaixos^{62,63,80,81}.

Es primers mètodes que es van utilitzar per solucionar aquests problemes van ser models de regressió amb mínims quadrats ordinaris⁸². Posteriorment, en aquestes anàlisis s'hi va introduir una nova classe de models de predicció, els models lineals generalitzats (MLG)^{59,80,83,84}.

Encara que l'ús d'aquestes tècniques va representar un important pas endavant, se'ls seguia atribuint la possibilitat de biaix per l'omissió de variables. S'argumentava que per reduir el risc de confusió i augmentar la precisió de l'estimació, s'hauria d'ampliar de manera molt significativa el nombre de variables explicatives independents. Així, en un exemple extrem⁸⁰ en una anàlisi de l'efecte de infecció hospitalària sobre l'estada hospitalària, es van incloure fins a 123 variables com a possibles factors de confusió.

Aquesta tècnica podria resoldre el biaix per ommissió de variables, però seguia pendent de solucionar l'endogeneïtat. Diversos investigadors han treballat aquest tema proposant múltiples solucions: models multi-estat⁶³, estimació de variables instrumentals de dues etapes⁸⁵ o la prova no paramètrica de Kaplan-Meier⁸⁶.

Roberts i cols.⁸⁷ va publicar l'any 2010 un treball amb l'objectiu d'estimar els costos atribuïbles a la infecció d'adquisició hospitalària i dur a terme una anàlisi de sensibilitat comparant els següents mètodes de càlcul: mínims quadrats ordinaris del logaritme del cost, mínims quadrats ponderats, mínims quadrats ordinaris seguit de tècniques de *propensity score matching*, un model de *Winsorizing* dels *outliers*, un model lineal generalitzat i, finalment, models multi-estat de l'estada. Els costos totals atribuïbles

estaven entre 9.310\$ i 21.013\$, i les infeccions hospitalàries duplicaven els costos hospitalaris. Van concloure que els resultats obtinguts mitjançant l'aplicació de diferents mètodes a un únic conjunt de dades podrà informar a futures anàlisis de costos, però sense decantar-se per cap dels models.

Un dels mètodes proposats per solucionar el problema dels biaixos és el *propensity score matching*. Aquest va ser desenvolupat per Rosenbaum i Rubin l'any 1983 com una forma de reduir el biaix de selecció i confusió dels estudis de cohorts⁸⁸. Posteriorment ha estat àmpliament utilitzat en dissenys epidemiològics que avaluen l'efecte d'un tractament o exposició, en els quals s'introdueix l'ús de *propensity score matching* com una forma de reduir aquests biaixos.

El *propensity score matching* es defineix com “la probabilitat condicionada que té cada individu de rebre un determinat tractament (en aquest cas de patir una bacterièmia hospitalària), tenint en compte la resta de covariables”. El *propensity score matching* pretén reduir els efectes confusors de les covariables i, d'aquesta forma, assegurar que les diferències es poden atribuir a la presència de la infecció hospitalària.

La idea del *propensity score matching* és reduir la informació de totes les variables confusores en una única variable, reduint la informació de totes les variables a un únic valor que conté tota aquesta informació. Per tant, en lloc d'intentar que coincideixin en tots els valors de les variables observades, els casos poden ser comparats sobre la base del PSM exclusivament⁸⁹. El PSM és una de les innovacions més importants en el desenvolupament aplicat dels mètodes d'aparellament, resol el problema de la dimensionalitat sintetitzant tota la informació que proporcionen múltiples variables en una variable única.

Atès que, en molts casos, l'investigador no sap amb precisió els criteris que determinen que l'esdeveniment a estudiar es produeixi, cal controlar totes les variables que se sospita que influeixen en aquest fet. Com a resultat d'això, l'investigador ha de tenir accés a un gran nombre de variables i de bona qualitat per fer les estimacions. També és important

que les dades de les unitats de tractament i els de les unitats de control procedeixin de les mateixes fonts, amb els mateixos instruments de recollida, mateixes unitats de mesura i mateixes definicions⁸⁹.

És una anàlisi en dues etapes, primer es construeix un model en el que la variable resposta serà la probabilitat ajustada d'ocurrència de l'esdeveniment a estudiar (la bacterièmia). Així els grups de subjectes amb similar *propensity score*, s'espera que siguin homogenis respecte a totes les variables mesurades i es minimitza la dificultat d'aparellar per un nombre important de variables.

Aquesta probabilitat ajustada s'ordena de major a menor i es divideix en decils. Dintre de cada grup es contrasta la hipòtesis nul·la d'igualtat de mitjanes (o de proporcions) per cada una de les variables explicatives, entre malalts amb i sense bacterièmia. Si en algun cas s'ha de rebutjar la hipòtesi nul·la, cal fer una estratificació més fina, o tornar a especificar el primer model.

Després d'aquesta comprovació, s'estima un altre model on la variable dependent serà el cost i la variable calculada prèviament s'incorpora com a variable explicativa.

Justificació

2 Justificació

Malgrat l'interès que han despertat, són molt pocs els treballs que analitzen les bacterièmies hospitalàries que afecten a tots els malalts de l'hospital (Pirson Defez Kilgore Plowman) i la major part d'aquests utilitzen dades administratives per identificar les possibles bacterièmies, fet que pot subestimar el nombre real d'episodis produïts ja que s'ha estimat que amb, la utilització de bases de dades administratives, només s'identifiquen el 20% de les infeccions hospitalàries⁹⁰.

En moltes ocasions els estudis es limiten a àrees concretes de l'hospital, l'analitzada amb més freqüència són les UCIs, en les que s'ha descrit que només s'hi produeixen el 15% de bacterièmies hospitalàries⁴³. També són freqüents els estudis de les àrees de neonatologia⁹¹ o de nounats de molt baix pes⁹²; o bé analitzen únicament el focus origen de la infecció, molt sovint els catèters vasculars^{74,93}; en altres ocasions es refereixen a microorganismes definits, com ara l'*Staphylococcus Aureus* resistent a la meticil·lina⁹⁴, i també la *Pseudomonas aeruginosa*, moltes vegades s'estudia només un brot concret^{95,96}.

Analitzar el consum de recursos associat a les bacterièmies hospitalàries identificades en el conjunt de l'hospital permet conèixer l'increment en costos que representa el fet de desenvolupar una bacterièmia i tenir una mesura del cost oportunitat que suposa invertir en la seva prevenció^{60,76,97} i permet prioritzar els àmbits en els que portar a terme accions encaminades a aquesta prevenció.

Així mateix, diferenciar quan aquestes són produïdes per microorganismes multisensibles o multiresistents permetrà afinar més aquestes mesures.

Identificar el focus origen de la bacterièmia ajuda a prioritzar les àrees on intervenir, ja que hi ha infeccions clarament evitables.

A l'Hospital del Mar, en els anys 2006-2007, es va implantar un programa, que bastava la totalitat de l'Hospital, excepte els malalts crítics, i que tenia com a objectiu disminuir les

bacterièmies relacionades amb els catèters vasculars centrals. Aquest programa va aconseguir una disminució del 73,9% de bacterièmies respecte a l'any 2005, disminució que s'ha mantingut al llarg del temps⁹⁸. Aquest és un bon exemple de com la identificació d'un problema permet implementar mesures per reconduir-lo.

L'Hospital del Mar és dels pocs hospitals de l'estat espanyol que disposa de comptabilitat analítica. Va ser pioner en incorporar aquesta informació i actualment està plenament integrada i consolidada en el sistema d'informació de la institució. Aquest fet permet la realització d'aquest tipus d'anàlisis amb costos reals.

Hipòtesis i objectius

3.1 Hipòtesis

Les infeccions hospitalàries suposen un increment del cost de l'assistència, si bé la magnitud de l'increment pot dependre del mètode de càlcul.

L'augment de cost ve determinat per l'increment del temps d'estada però també per la necessitat d'aïllament, de cures especialitzades, de fàrmacs o per les exploracions complementàries corresponents.

L'increment del cost és superior quan la infecció és ocasionada per un microorganisme multiresistent.

3.2 Objectius

Objectiu principal

Avaluar l'impacte econòmic associat a les bacterièmies d'adquisició hospitalària.

Objectius secundaris

1. Avaluar l'ajust amb *propensity score matching* en la disminució dels biaixos associats al càlcul del cost incremental.
2. Calcular el cost incremental de les bacterièmies d'adquisició hospitalària, diferenciant segons la sensibilitat als antimicrobians
 2. a. dels microorganismes causants més freqüents,
 2. b. i desglossant el focus que origina la bacterièmia.

4 Metodologia

4.1 Disseny

Estudi retrospectiu i transversal, en el que s'analitzen els costos dels malalts que van desenvolupar algun episodi de bacterièmia hospitalària. Aquests malalts es comparen amb la resta d'hospitalitzacions ateses en el mateix període i agrupades en els mateixos APR-DRG; en l'ajust es van emprar tècniques de *propensity score matching*.

4.2 Població i període d'estudi

La població d'estudi està formada pels episodis d'hospitalització de l'Hospital del Mar, de Barcelona.

Objectiu 1: el període d'estudi comprèn els anys 2005-2007, ja que es volia comparar els resultats amb els obtinguts en un treball previ, amb el que vaig obtenir el diploma d'estudis avançats (DEA), on vam estimar el cost incremental de la bacterièmia hospitalària en un mitjana de 14.735€ en l'anàlisi estratificat per patologia i un increment de 2,3 vegades el cost dels malalts sense bacterièmia⁵⁹.

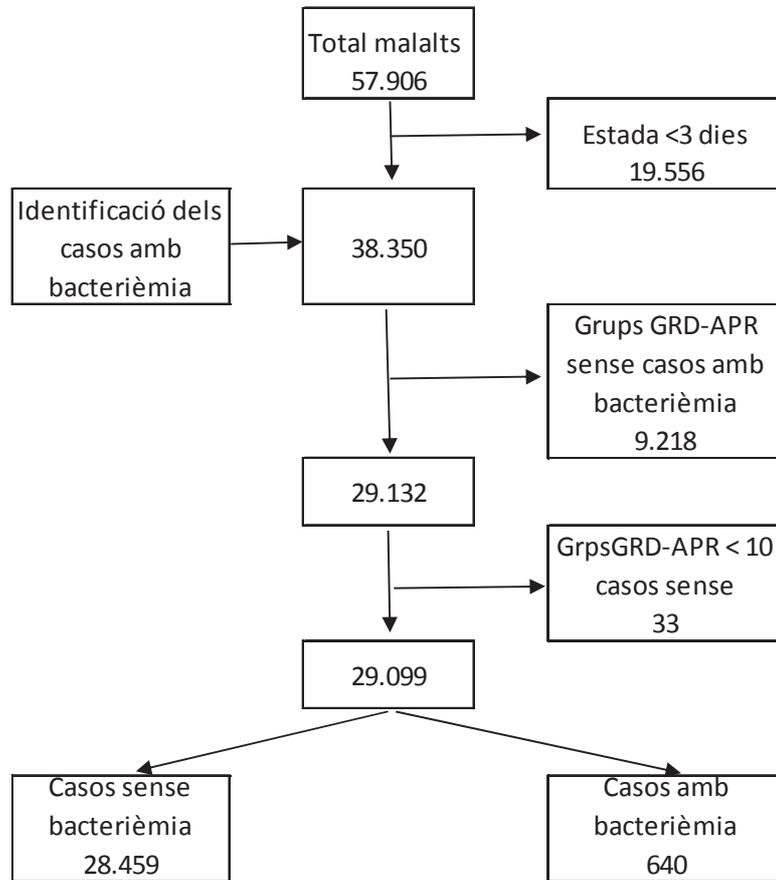
Objectius 2a i 2b: es va ampliar el període, comprèn des de l'any 2005 al 2012, amb l'objectiu de tenir informació més actualitzada i un major nombre de malalts a analitzar.

4.3.1 Criteris d'inclusió

Objectiu 1:

Tots els malalts amb algun episodi de bacterièmia hospitalària, així com els malalts sense bacterièmia, agrupats en els mateixos APR-GRD, atesos en el període d'estudi. En el gràfic 2 es mostra el procés de selecció dels malalts.

Gràfic 2. Procés de selecció dels malalts inclosos en l'objectiu 1.



Objectius 2a i 2b:

Es seleccionen les bacterièmies causades pels microorganismes més freqüents i que més fàcilment desenvolupen multiresistència en bacterièmies del nostre entorn, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. També es comparen amb els malalts sense bacterièmia agrupats en els mateixos APR-GRD i atesos durant el període assenyalat. El procés de selecció dels malalts és similar al descrit pel primer objectiu.

4.3.2 Criteris d'exclusió

Malalts amb menys de tres dies d'estada, ja que dins les primeres 72 hores la bacterièmia es considera extrahospitalària, o relacionada amb el sistema sanitari.

També els APR-DRG amb menys de 10 casos sense bacterièmia hospitalària, amb la finalitat de tenir un estàndard més robust. Així com els malalts inclosos en las categories majors diagnòstiques *“Embaràs part i puerperi”* i *“Nounats i condicions del període perinatal”*, degut a la molt baixa incidència de bacterièmies en aquests grups, i els APR-DRG *“Procediment extens sense relació amb el diagnòstic principal”*, *“Procediment moderadament extens no relacionat amb el diagnòstic principal”*, *“Procediment no extens no relacionat amb el diagnòstic principal”* i *“No agrupables”* ja que es tracta de grups inespecífics. Finalment, els malalts amb més d'un episodi de bacterièmia en el mateix ingrés ja que presenten factors de risc específics⁹⁹.

En els objectius 2a i 2b, també els malalts amb bacterièmies causades per altres microorganismes.

4.4 Grandària de la mostra

Una mostra aleatòria de 399 individus és suficient per estimar, amb una confiança del 95% i una precisió de +/- 4.5 unitats percentuals, un percentatge poblacional que es preveu que sigui al voltant del 30%. En percentatge de reposicions necessària s'ha previst que serà del 0%, ja que es tracta d'un estudi retrospectiu i es disposa de la informació necessària .

En aquest estudi s'analitzen totes les bacterièmies hospitalàries ocasionades pels microorganismes seleccionats. En el període analitzat en el primer objectiu es van realitzar 57.906 ingressos hospitalaris, d'aquests 646 van presentar algun episodi de bacterièmia hospitalària.

En el període analitzat en el segon objectiu es van produir 177.378 altes convencionals, el 0.96% d'aquestes altes van desenvolupar algun episodi de bacterièmia. D'aquestes, 669 corresponen a bacterièmies causades pels microorganismes a estudiar.

Per tant, en els dos casos es disposa d'un nombre més que suficient d'episodis de bacterièmia.

4.5 Variables d'estudi

La variable depenent és el cost de l'episodi d'hospitalització. La variable explicativa principal és la presència de bacterièmia d'adquisició hospitalària.

A objectiu 2a es va analitzar la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant, i en l'objectiu 2b el focus que ha originat aquesta bacterièmia, també tenint en compte la sensibilitat als antimicrobians dels microorganismes causants.

La resta de variables explicatives, per tots els objectius són edat i sexe, el tipus d'ingrés (urgent o programat), necessitat d'atenció en UCI, tipus de tractament (mèdic o quirúrgic), complicacions i comorbiditats, estat a l'alta (viu o mort), dies d'estada previs a la detecció de la bacterièmia, i la probabilitat de desenvolupar una bacterièmia (*propensity score*).

4.6 Obtenció de la informació

La informació del procés s'obté dels sistemes d'informació de l'hospital. Aquest utilitza un sistema d'estimació de costos es basa en un sistema de comptabilitat de costos completa (*full-costing*) i en els criteris d'assignació *Activity-Based Costing* (ABC), per tal d'obtenir la major sensibilitat en l'avaluació de la variabilitat en l'activitat clínica. A més, aquest sistema assegura que els costos totals de l'hospital es distribueixen entre els pacients. S'assigna directament a cada malalt el cost dels següents serveis: laboratori, farmàcia, radiologia, medicina nuclear, patologia, i pròtesis^{77,100}. Els sistemes d'informació contenen dades exhaustives sobre els recursos humans i la seva activitat: emmagatzematge, planificació d'admissió, atenció ambulatoria i d'emergència, quiròfans, proves diagnòstiques i complementàries i consultes interhospitalàries. Aquesta informació crea i actualitza automàticament els paràmetres de costos per a les despeses

generals^{101,102}. Els costos corrents de cada any es van convertir en costos constants 2006, utilitzant l'Índex de Preus de Consum, índexs nacionals, publicat per l'Institut Nacional de Estadística¹⁰³.

L'hospital disposa d'un equip de control d'infeccions que fa un seguiment prospectiu de les bacterièmies, a partir dels resultats del laboratori de microbiologia; discrimina entre els hemocultius contaminants i les bacterièmies veritables; les classifica en hospitalàries, relacionades amb el sistema sanitari i comunitàries, i identifica el microorganisme causal i el focus causant. La identificació dels malalts es porta a terme utilitzant la base de dades d'aquest equip.

Es va definir com bacterièmia hospitalària aquella que va succeir a partir del tercer dia després de l'ingrés i la causa no era present en el moment de l'ingrés, utilitzant les definicions del *Centers for Disease Prevention and Control* adaptades^{21,104}. La presència d'alguns microorganismes, com *Staphylococcus coagulasa* negativa, *Streptotoccus viridans*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* o *Bacillus* en un únic flascó, o en un pacient sense clínica infecciosa que no rebia tractament, es va considerar contaminació i no es va incloure en l'estudi.

En els objectius 2a i 2b, per identificar els microorganismes multiresistents es van adaptar els criteris de Magiorakos⁴⁷ (taula 3).

Taula 3. Criteris d'identificació dels microorganismes multiresistents

Microorganisme	Resistència antimicrobiana a:
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicil·lins (Oxacilina, cloxacilina, meticilina)
	Glicopèptids (Vancomicina)
	Identificats pel microbiòleg com 'GIRSA', 'VISA'
<i>Escherichia coli</i>	Monobactàmics (Aztreonam)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporines de 3 o 4 ^a generació (cefotaxima, ceftazidima, etc.)
	Identificats pel microbiòleg com 'ESBL', 'BLAE', 'IMP', 'PAMPC' ó 'VIMC'
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Aminoglicòsids (Amikacina, tobramicina)
	Monobactàmics (Aztreonam)
	Cefalosporines amb activitat antipseudomonas (ceftazidima, cefepime)
	Quinolones (Ciprofloxacina, levofloxacina)
	Ureidopenicil·lins (Piperacilina, Piperacilina+tazobactam, etc.)
	Carbapenèmics (Imipenem, Meropenem)
	Polimixines (Colistina)

* Es considera MMR si el microbiòleg la identifica com a tal o si presenta resistència a 3 o més famílies d'antibiòtics

En l'objectiu 1, per a la realització de les anàlisis, els microorganismes identificats es van agrupar en quatre grups, en funció de la tinció Gram i que la bacterièmia fos monomicrobiana o polimicrobiana, o que la causés un fong. Els grups utilitzats van ser: a) bacterièmies per microorganismes Gram positius, b) per microorganismes Gram negatius, c) bacterièmies polimicrobianes per Gram positius i negatius i d) funguèmies, en aquest cas no es va distingir si s'identificava un o més microorganismes. Encara que habitualment els microorganismes anaerobis s'identifiquen com un grup propi, a causa de l'escàs nombre d'ells identificats en els cultius, es van incloure en els grups de Gram positiu o Gram negatiu.

Per l'anàlisi de l'objectiu 2b, el focus origen de la bacterièmia es van classificar, seguint els criteris dels CDC²¹, en:

1. Primàries o desconegudes: presència de microorganismes en sang, sense que es pogués localitzar el focus que va originar. Si no es va poder investigar l'origen es van classificar com desconegudes i si, després d'haver-se investigat, no es van poder assignar es van considerar primàries.
2. Secundàries: quan el microorganisme detectat en l'hemocultiu era clínicament compatible amb una infecció a distància (pneumònia, etc.) o es va aïllar el mateix microorganisme en un altre focus (ferida quirúrgica, orina, etc.).

Un cas especial de les bacterièmies secundàries són les relacionades amb catèter. Aquestes es van definir com un quadre sèptic en un pacient que presentés hemocultius positius, el microorganisme coincidís amb el cultiu de la punta del catèter, de la pell, connexió o infusió; o un quadre sèptic en pacient amb hemocultiu positiu de probable origen de catèter no atribuïble a infeccions d'altres localitzacions amb millora clínica en retirar el catèter.

Els focus analitzats són bacterièmies secundàries a infeccions de l'aparell urinari, de l'aparell respiratori, de localització quirúrgica, localització quirúrgica, abdominal no quirúrgic, de dispositius invasius endovasculars, que inclou els catèters venosos centrals, els perifèric, els catèters d'hemodiàlisi i els reservoris subcutanis; les primàries i desconegudes es van agrupar en un únic grup i la resta es van agrupar en altres, degut al baix nombre.

4.7 Anàlisi estadística

Es disposa del cost per dia de tots els malalts inclosos en les anàlisis i també de la data en que es va desenvolupar la bacterièmia, cosa que va permetre conèixer els dies d'estada prèvia a aquesta i el cost que porten associat.

Es va fer una anàlisi descriptiva de totes les variables en els malalts amb i sense bacterièmia. S'utilitzà el test de Chi-quadrat per comparar les variables categòriques. La comparació de mitjanes es realitzà mitjançant les proves no paramètriques U de *Mann-*

Whitney i el test de *Kruskal-Wallis*. Ja que la distribució dels costos no presenta una corba normal.

Objectiu 1:

Es comparen tres mètodes de càlcul del cost incremental que comparteixen la mateixa metodologia de càlcul, l'estratificació per patologia: la població agrupada en APR-DRGs es va dividir en dos grups segons que el malalt presentés, o no, algun episodi de bacterièmia hospitalària durant l'ingrés.

Es van comparar els pacients que van presentar algun episodi de bacterièmia hospitalària, amb els pacients agrupats en el mateix APR-DRG que no la van presentar, utilitzant tres aproximacions diferents:

1. La primera configuració va consistir a aplicar l'estratificació per patologia al cost observat sense cap tipus d'ajust. Es calcula el cost mitjà per APR-GRD dels malalts que no van presentar bacterièmia. Aquests costos mitjans s'utilitzen com a estàndard per comparar els costos dels malalts que havien presentat bacterièmia, així el cost incremental es va definir com: Cost del malalt; amb bacterièmia en APR-GRD_j - Mitjana de costos de tots els malalts sense bacterièmia agrupats en l'APR-GRD_j. Aquest mètode va ser utilitzat a Riu et al.⁵⁹.
2. Per a la segona modalitat d'anàlisi s'ha utilitzat un ajust economètric multivariant (Model 1): es va ajustar un model lineal generalitzat (MLG) amb distribució *Gamma* i funció de *link* logaritme, a causa de que la distribució dels costos no és una normal¹⁰⁵. En aquest model es va explicar el cost total en funció del grup de microorganismes causants de la bacterièmia. Com a variables d'ajust es van utilitzar les variables descrites anteriorment (apartat 4.5). Es va calcular el cost total mitjà de tots els malalts sense bacterièmia i, posteriorment, es van indexar els costos de cada grup d'APR-GRD en relació a l'esmentat cost mitjà global; aquesta variable va permetre incorporar la complexitat de la patologia en les anàlisis. Es mostra com a resultat l'exponencial del coeficient de cada valor. Es va estimar el cost incremental mitjançant

l'estratificació per patologia de l'agrupador APR-GRD, del cost ajustat segons el model 1.

3. La tercera opció (Model 2) ha integrat la metodologia d'ajust utilitzant el *propensity score matching* per controlar pels biaixos analítics prèviament identificats: Mitjançant un model de regressió logística es calcula, per a cada malalt, la probabilitat de desenvolupar una bacterièmia (*propensity score*) i s'utilitza per realitzar un *propensity score matching*^{106,107}. Posteriorment, el *propensity score*, ajustat pels dies d'estada hospitalària previs a l'esdeveniment (bacterièmia) s'inclou en els models econòmics per ajustar el cost incremental dels malalts que han desenvolupat una bacterièmia, a més de les variables descrites en el punt 2.

Per a tots dos models d'ajust s'han validat les condicions de no colineal·litat i de correlació entre les variables explicatives; s'han realitzat la validacions de les famílies de distribució dels models GLM utilitzats i, per al model amb *propensity score matching*, s'ha comprovat l'estabilitat de l'ajust del risc de desenvolupar una bacterièmia (*propensity score*), mitjançant el qual s'han reduït els biaixos de selecció per a la variables explicatives i el *time dependent bias*.

Objectius 2a i 2b:

Mitjançant un model de regressió logística es calcula, per a cada pacient, la probabilitat de desenvolupar una bacterièmia (*propensity score*) i s'utilitza per realitzar un *propensity score matching*^{106,107}. Posteriorment, el *propensity score* s'inclou en els models econòmics per ajustar el cost incremental dels malalts que han desenvolupat una bacterièmia, així com les diferències d'aquest cost en funció que el microorganisme sigui multiresistent o multisensible.

4.8 Aspectes ètics

Es tracta d'un estudi retrospectiu amb ús de bases de dades administratives i clíniques existents, per aquest motiu no es disposa de consentiment informat. La informació es tracta de forma agregada i anonimitzada, d'aquesta manera se'n garanteix la confidencialitat, en compliment de la llei orgànica 15/1999 de 13 de desembre.

Aquest treball ha estat aprovat del Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar.

Resultats

5. Resultats

5.1 Resultats de l'objectiu 1

En el període analitzat es van realitzar 57.906 ingressos hospitalaris, 646 d'aquests van presentar algun episodi de bacterièmia hospitalària (1,1%). Després d'aplicar els criteris d'exclusió van quedar 29.099 hospitalitzacions, 28.459 (97,8%) sense i 640 (2,2%) amb bacterièmia hospitalària (gràfic 2).

Les característiques i el cost mitjà de les hospitalitzacions analitzades es mostren a la taula 4, s'observa que els malalts que van presentar bacterièmia van presentar diferències estadísticament significatives en totes les variables d'interès, excepte en el percentatge d'ingrés programat.

Taula 4. Malalts analitzats amb i sense un episodi de bacterièmia d'adquisició hospitalària, característiques i cost mitjà del procés.

	Amb bacterièmia		Sense bacterièmia		<i>p</i>
Total malalts, n	640		28.459		
Homes, %	64,0		50,0		<0,001
Edat, mitjana (DE)	66,2	16,2	62,5	22,2	<0,001
Dies d'estada, mitjana (DE)	35,8	28,4	10,1	9,4	<0,001
Dies estada precultiu, mitjana (DE)	17,2	18,7	-	-	-
Ingrés programat, %	22,5		23,4		0,602
Malalt quirúrgic, %	47,7		31,7		<0,001
Utilització d' UCI, %	36,4		4,7		<0,001
Èxitus, %	26,6		2,7		<0,001
Índex de Charlson, % ≥ 2 comorbiditats	58,0		44,5		<0,001
Pes relatiu, mitjana (APR-GRD basal)	6,1683		2,0920		<0,001
Cost total, mitjana (DE)	24.514,9	27.517,6	4.851,6	4.966,7	<0,001

En l'anàlisi dels diferents grups de microorganismes, s'observa que en els malalts amb microorganismes Gram positiu i Gram negatiu van necessitar menys atenció a la UCI, la

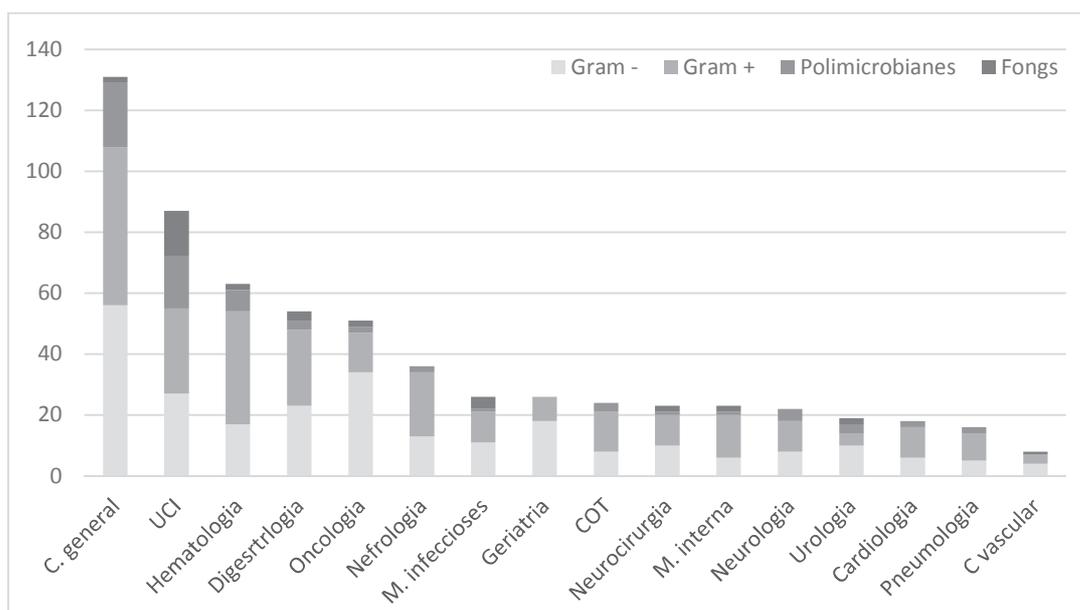
taxa de mortalitat va ser inferior, menys malalts eren quirúrgics, i l'estada i el cost eren inferiors a la dels malalts amb bacterièmies polimicrobianes o funguèmies (Taula 5) .

Taula 5. Característiques i cost mitjà segons la família de microorganismes analitzats.

Grup de microorganismes	Gram -	Gram +	Polimicrobianes	Fongs	p
UCI, %	30,9	32,5	65,2	62,9	< 0,001
Èxitus, %	24,4	22,6	39,1	51,4	< 0,001
Ingrés urgent, %	79,0	77,4	73,9	74,3	0,787
Malalt quirúrgic, %	46,6	42,7	65,2	60,0	0,004
Índex Charlson => 2 com.	57,3	61,7	53,6	51,4	0,207
Pes mitjà	5,7221	5,4578	9,2144	9,614	< 0,001
Dies d'estada precultiu, mitjana	12,8	15,6	34,6	29,9	0,001
Estada mitjana	31,1	33,6	56,2	52,6	< 0,001
Cost total precultiu, mitjana	8.325	10.084	30.816	27.530	< 0,001
Cost total, mitjana	19.141	20.482	46.738	52.864	< 0,001

El gràfic 3 mostra a distribució per servei i grups de microorganismes. El servei amb un volum més elevat de malalts que van desenvolupar un episodi de bacterièmia és Cirurgia general, seguit de la UCI; aquest és el servei amb un major nombre de funguèmies.

Gràfic 3. Distribució de les bacterièmies segons família de microorganismes i servei



Els malalts analitzats en van classificar en 146 GRD-APR, però el 50% de les bacterièmies es concentren només en 17 grups. Aquests es mostren a la taula 6.

Taula 6. GRD-APR que acumulen el 50% de malalts amb bacterièmies analitzats.

GRD APR	Altes	% bacterièmies
Traqueotomia	108	55,6
PM budell	653	7,7
Quimioteràpia	436	6,0
Procediments de pàncrees i fetge	141	15,6
Septicèmia	243	8,6
Procediments majors d'estómac esòfag i duodè	249	7,6
Altres diagnòstics aparell digestiu	617	2,6
Complicació dispositiu	150	9,3
Neoplàsia maligna digestiva	441	3,2
Procediment quirúrgic no relacionat amb diagnòstic principal	124	9,7
Craniotomia, excepte per trauma	201	5,5
Pneumònia	1.489	0,7
Altres infeccions i parasitosis sistèmiques	151	7,3
Trastorns fetge, excepte neoplàsia maligna, cirrosi	242	4,1
Trastorns tracte biliar	313	3,2
VIH	236	4,2
Limfoma / leucèmia no aguda	130	6,9

El grup de microorganismes que va ocasionar bacterièmia hospitalària amb més freqüència és el de Gram negatius, 272 casos, seguits del grup de Gram positius, polimicrobianes i en últim lloc els fongs, taula 7.

Taula 7. Nombre de bacterièmies analitzades a cada grup de microorganismes

Grup de microorganismes	N	%
Gram +	262	40,9
Gram -	274	42,8
Polimicrobianes	69	10,8
Fongs	35	5,5
Total	640	100,0

A la taula 8 es mostren els resultats dels models 1 i 2. Després d'ajustar per les variables descrites es pot observar que els malalts amb una bacterièmia produïda per un microorganisme Gram positiu varen tenir un cost 2,349 (IC 2,130-2,590) vegades superior al mateix malalt sense bacterièmia en el model 1 i de 1,347 (IC 1,268-1,430) vegades en el model 2. Si el microorganisme era Gram negatiu el cost va ser 2,031 i 1,178 vegades superior, respectivament. En el cas de les bacterièmies hospitalàries polimicrobianes el cost va ser de 3,133 i 2,640 vegades superior en cada model, mentre que les funguèmies hospitalàries van presentar un cost 3,546 i 1,645 vegades superior, respectivament.

Taula 8. Models multivariants per explicar l'increment del cost, segons el grup de microorganismes causants

	Model 1					Model 2				
	exp(b)	Std. Err.	z	P>z	95% IC	exp(b)	Std. Err.	z	P>z	95% IC
Gram (+)	2,349	0,117	17,130	0,000	2,130 2,590	1,347	0,041	9,730	0,000	1,268 1,430
Gram (-)	2,031	0,102	14,170	0,000	1,841 2,240	1,178	0,030	6,410	0,000	1,120 1,238
Polimicrobianes	3,133	0,274	13,050	0,000	2,640 3,719	1,477	0,092	6,280	0,000	1,308 1,668
Funguèmies	3,546	0,518	8,670	0,000	2,664 4,721	1,645	0,121	6,750	0,000	1,423 1,900
Sexe (home)	0,990	0,009	-1,170	0,242	0,973 1,007	1,091	0,024	4,010	0,000	1,045 1,138
Edat	1,001	0,000	4,580	0,000	1,001 1,001	0,999	0,001	-1,370	0,169	0,998 1,000
Ingrés programat	0,942	0,010	-5,630	0,000	0,923 0,962	1,052	0,020	2,580	0,010	1,012 1,092
Malalts quirúrgic	1,186	0,014	14,510	0,000	1,159 1,213	1,482	0,037	15,570	0,000	1,410 1,557
UCI	2,023	0,047	30,480	0,000	1,934 2,117	1,529	0,050	13,100	0,000	1,435 1,629
Èxitus	1,098	0,027	3,780	0,000	1,046 1,153	0,783	0,037	-5,250	0,000	0,714 0,858
Índex de Charlson 0-1	1,080	0,015	5,660	0,000	1,052 1,109	1,086	0,030	3,030	0,002	1,030 1,146
Índex de Charlson >=2	1,185	0,013	15,770	0,000	1,160 1,210	1,111	0,033	3,520	0,000	1,048 1,178
Pes APR-DRG (basal)	2,181	0,029	58,860	0,000	2,125 2,238	1,100	0,031	3,360	0,001	1,040 1,162
<i>Propensity score</i>						1,288	0,011	30,470	0,000	1,267 1,309

Model 1: model lineal generalitzat

Model 2: integra la metodologia d'ajust *propensity score*

A la taula 9 es presenta el cost mitjà brut, el cost incremental brut i l'estimat amb els tres models d'ajust, segons la família de microorganismes i el total. El cost mitjà brut per a tots els microorganismes va ser de 24.515€, amb un cost incremental mitjà brut de 19.663€. El

cost incremental brut inferior correspon als microorganismes Gram negatius, 14.274€, i el més elevat a les funguèmies, 47.970€.

Taula 9. Cost mitjà i cost incremental segons grup de microorganisme i amb els tres mètodes de càlcul

Grup de microorganismes	Estratificat			Model 1			Model 2				
	Cost mitjà	Cost incremental brut	Cost incremental	IC inf	IC sup	Cost incremental	IC inf	IC sup	Cost incremental	IC inf	IC sup
Gram +	20.465,5	15.614	11.781	9.702	13.838	16.681	14.499	18.864	9.509	7.781	11.237
Gram -	19.125,7	14.274	10.051	8.185	11.854	13.451	11.608	15.293	6.933	5.262	8.604
Polimicrobianes	46.700,3	41.849	32.472	22.965	41.717	47.137	37.332	56.943	29.655	19.540	39.770
Fongs	52.822,0	47.970	37.962	23.822	52.317	58.036	40.967	75.105	32.886	18.195	47.578
Total	24.514,9	19.663	14.735	12.876	16.567	20.922	18.806	23.039	11.916	10.115	13.718

Model 1: model lineal generalitzat

Model 2: integra la metodologia d'ajust *propensity score*

En el model estratificat per patologia, el cost incremental mitjà global va ser de 14.735€, amb un interval de confiança de 12.876€-16.567€. També en aquest model els microorganismes que van ocasionar menor cost són els Gram negatius i els que el van ocasionar superior van ser els fongs, encara que en tots els grups els costos incrementals estimats van ser inferiors als observats.

En el model 1 el cost incremental mitjà estimat va ser de 20.92€ (IC: 18.806€-23.039€), en aquest cas la major part de costos estimats són superiors als observats, excepte en el grup de Gram negatius que va ser de 13.451€. El model 2 és el que va estimar un cost incremental mitjà inferior tant per al total de pacients, 11.916€ (IC: 10.115€-13.718€), com per a tots els grups de microorganismes.

5.2 Resultats de l'objectiu 2

En el període analitzat s'han produït 177.378 altes, el 0,96% d'elles van desenvolupar algun episodi de bacterièmia (n = 1.703). D'aquestes, 669 (39,3%) corresponen a bacterièmies hospitalàries causades pels microorganismes a estudiar. Després d'aplicar els criteris d'exclusió, la població d'estudi és de 571 altes amb bacterièmia i 82.022 altes que no van desenvolupar bacterièmia, a la taula 10 es mostren les característiques d'aquests malalts. Es pot observar que els malalts analitzats van presentar a l'ingrés

característiques similars pel que fa a comorbiditats (índex d'Elixhauser) i necessitat d'intervenció quirúrgica, però, els pacients que van desenvolupar un episodi de bacterièmia van tenir més necessitat d'atenció en unitats de cures intensives, major mortalitat i major consum de recursos (pes APR-DRG i cost mitjà).

Taula 10. Malalts analitzats sense bacterièmia i amb bacterièmia, característiques i cost mitjà del procés.

	Malalts sense bacterièmia		Malalts amb bacterièmia			p	
			Sensible		Multiresistent		
Total malalts (N)	82.022		404		167		
Homes (N, %)	43.256	52,7	249	61,6	101	60,5	< 0,000
Edat, mitjana (DE)	67,1	17,0	64,7	15,8	67,2	14,7	0,017
Ingrés programat,(N, %)	53.171	64,8	291	72,0	126	75,4	< 0,000
Malalt quirúrgic, (N, %)	34.534	42,1	193	47,8	67	40,1	0,062
Utilització d'UCI, (N, %)	4.508	5,5	128	31,7	51	30,5	< 0,000
Èxitus, (N, %)	3.852	4,7	112	27,7	52	31,1	< 0,000
Índex d'Elixhauser ponderat (mitjana, DE)	2,6	1,9	2,6	1,7	2,8	1,9	0,428
Pes relatiu (mitjana de l'APR-GRD basal)	1,1539	0,8405	1,9435	2,2947	1,8310	2,0532	< 0,000
Dies d'estada (mitjana, DE)	10,8	10,3	32,2	28,0	37,2	24,4	< 0,000
Dies estada preculitiu (mitjana, DE)	-		14,5	15,2	18,5	13,4	-
Cost total (mitjana, DE)	6.750	7.619	24.960	31.154	28.143	23.964	< 0,000

En els 571 episodis amb bacterièmies, el microorganisme aïllat amb més freqüència va ser *Escherichia coli* (184 casos), seguit del *Staphylococcus aureus* (108 casos), el menys freqüent va ser *Pseudomonas aeruginosa* (86 casos), però aquest és el que ha presentat un major percentatge de multiresistència (40,7%). De manera global, el 29,2% dels microorganismes van presentar multiresistència (taula 11). Prop del 16% de les bacterièmies hospitalàries van ser ocasionades per més d'un microorganisme.

Taula 11. Distribució de les bacterièmies segons el microorganisme causant i el seu nivell de sensibilitat als antibiòtics.

	Sensible		Multiresistent		Total
	N	%	N	%	
<i>S aureus</i>	70	64,8	38	35,2	108
<i>E coli</i>	145	78,8	39	21,2	184
<i>K pneumoniae</i>	69	67,6	33	32,4	102
<i>P aeruginosa</i>	51	59,3	35	40,7	86
Polimicrobianes	69	75,8	22	24,2	91
Total	404	70,8	167	29,2	571

El cost total observat va ser de 568.464.250€; el 2,6% d'aquest el van ocasionar els 571 pacients amb bacterièmia, que representen el 0,69% de les altes analitzades (taula 12).

Taula 12. Cost observat, mitjà i total, de tots els malalts

Malalts	Cost observat				
	N	%	mitjà	total	%
Sense bacterièmia	82.022	99,3	6.750	553.680.489	97,4
Amb bacterièmia	571	0,69	25.891	14.783.761	2,60
Total	82.593	100,0	6.883	568.464.250	100,0

5.2.1 Objectiu 2a

El cost mitjà observat en els pacients amb bacterièmia va ser de 25.891€, a la taula 13 es pot veure que les bacterièmies hospitalàries causades per *P aeruginosa* multiresistent són les que presenten costos superiors, amb un cost unitari observat de 38.872€; les ocasionades per *E coli* multiresistent presenten el cost observat inferior, 16.754€.

Taula 13. Cost mitjà i total observat segons el microorganisme causant i la seva sensibilitat als antibiòtics

Segons grups de microorganismes	N	Cost observat		
		%	mitjà	total
<i>S aureus</i> (MSSA)	70	12,3	22.851	1.599.541
<i>S aureus</i> (MRSA)	38	6,7	24.468	929.792
<i>E coli</i> (MDSM)	145	25,4	21.883	3.173.003
<i>E coli</i> (MDRM)	39	6,8	16.754	653.392
<i>K pneumoniae</i> (MDSM)	69	12,1	25.222	1.740.292
<i>K pneumoniae</i> (MDRM)	33	5,8	35.100	1.158.312
<i>P aeruginosa</i> (MDSM)	51	8,9	30.201	1.540.266
<i>P aeruginosa</i> (MDRM)	35	6,1	38.872	1.360.505
Polimicrobiana (MDSM)	69	12,1	29.431	2.030.733
Polimicrobiana (MDRM)	22	3,9	27.179	597.938
Total malalts amb bacterièmia	571	100,0	25.891	14.783.775

El cost incremental mitjà es va estimar en 15.151€ (IC 11.570€ -18.733€) ocasionant un increment de 8.651.221€ en el cost de l'assistència hospitalària. El cost incremental més elevat correspon a les bacterièmies causades per *P aeruginosa* multiresistent, amb una mitjana de 44.709€ (IC 34.559€ -54.859€) per pacient (taula 14). Això origina que, sent un dels microorganismes menys freqüent, sigui el que causi un impacte superior als costos totals, 1.564.817€. *E coli* multiresistent és el que presenta un cost incremental mitjà menor, 8.872€. Les bacterièmies hospitalàries causades per *E coli* multisensible, amb un cost estimat de 10.481€ (IC 8752€ -12.210€), ocupen la segona posició en impacte total, 1.519.735€; en aquest cas, encara que el cost incremental mitjà és dels inferiors, té un impacte important a causa de és el microorganisme que més bacterièmies hospitalàries ocasiona.

Taula 14. Cost incremental mitjà i impacte en el cost segons el microorganisme causant i la seva sensibilitat als antibiòtics

Grups de microorganismes	Altes		Cost incremental			Impacte en cost	
	N	%	Mitjà	Interval confiança		Total	%
<i>S aureus</i> (MSSA)	70	12,3	9.350	7.215	11.485	654.500	7,6
<i>S aureus</i> (MRSA)	38	6,7	14.372	10.426	18.317	546.136	6,3
<i>E coli</i> (MMS)	145	25,4	10.481	8.752	12.210	1.519.745	17,6
<i>E coli</i> (MMR)	39	6,8	8.872	6.588	11.155	346.008	4,0
<i>K pneumoniae</i> (MMS)	69	12,1	13.864	11.019	16.709	956.616	11,1
<i>K pneumoniae</i> (MMR)	33	5,8	18.208	12.663	23.754	600.864	6,9
<i>P aeruginosa</i> (MMS)	51	8,9	16.042	11.956	20.127	818.142	9,5
<i>P aeruginosa</i> (MMR)	35	6,1	44.709	34.559	54.859	1.564.815	18,1
Polimicrobiana (MMS)	69	12,1	19.009	14.917	23.100	1.311.621	15,2
Polimicrobiana (MMR)	22	3,9	15.138	6.932	23.344	333.036	3,8
Total	571	100	15.151	11.570	18.733	8.651.221	100

Les bacterièmies hospitalàries polimicrobianes multisensibles també presenten un impacte important en el cost, el seu cost incremental unitari és de 19.009€ (IC 14.917€ - 23.100€), arribant a un cost incremental total de 1.311.987€.

5.2.2 Objectiu 2b

El focus que va originar una bacterièmia més freqüentment va ser l'urinari, amb 136 (23,8%) casos, seguit de l'abdominal no quirúrgic amb 102 (17,9%). Els menys freqüents es van agrupar en altres arribant a 37 casos (6,5%). De manera global, el 29,2% dels microorganismes que van causar aquestes bacterièmies van presentar multiresistència. Els focus amb major percentatge de multiresistència van ser els dispositius endovasculars (37,2%), seguits del focus respiratori (35,9%). D'altra banda, les bacterièmies ocasionades per una infecció de ferida quirúrgica van ser les que van presentar menor percentatge de multiresistència (20%), (taula 15).

Taula 15. Distribució segons el focus que origina la bacterièmia i el nivell de sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant.

Focus agrupats	Microorganisme					
	Sensible		Multiresistent		Total	
	N	%	N	%	N	%
Aparell urinari	94	69,1	42	30,9	136	100,0
Abdominal no quirúrgic	81	79,4	21	20,6	102	100,0
Primàries i desconegudes	59	69,4	26	30,6	85	100,0
Aparell respiratori	50	64,1	28	35,9	78	100,0
Dispositius endovasculars	49	62,8	29	37,2	78	100,0
Ferida quirúrgica	44	80,0	11	20,0	55	100,0
Altres	27	73,0	10	27,0	37	100,0
Total	404	70,8	167	29,2	571	100,0

A la taula 16 es presenten els costos mitjans observats segons el focus que va originar la bacterièmia i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant. Es pot observar que, globalment, el cost mitjà va ser de 25.891€. És remarcable, que hi va haver diferències importants segons el focus de la bacterièmia, sent les d'origen respiratori per un microorganisme multisensible les que van ocasionar un cost més elevat, amb un cost mitjà observat de 43.503€. També en aquest focus és on es dona la major diferència en el cost mitjà observat, 12.081€ més si el microorganisme és multisensible. El cost mitjà inferior correspondre a les bacterièmies amb un origen agrupat en altres i produïdes per microorganisme multisensible, en aquest cas el cost mitjà observat va ser de 16.238€.

Taula 16. Cost observat mitjà i total, segons el focus que va originar la bacterièmia i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant

Focus	Altes	%	Cost observat		
			Mitjà	Total	%
A urinari (MMS)	94	16,5	17.405	1.636.047	11,1
A urinari (MMR)	42	7,4	23.459	985.271	6,7
Abdominal no quirúrgic (MMS)	81	14,2	22.160	1.794.962	12,1
Abdominal no quirúrgic (MMR)	21	3,7	21.988	461.741	3,1
Primàries i desconegudes (MMS)	59	10,3	26.102	1.540.027	10,4
Primàries i desconegudes (MMR)	26	4,6	29.438	765.398	5,2
A respiratori (MMS)	50	8,8	43.503	2.175.167	14,7
A respiratori (MMR)	28	4,9	31.422	879.826	6,0
Dispositius endovasculars (MMS)	49	8,6	24.208	1.186.207	8,0
Dispositius endovasculars (MMR)	29	5,1	35.186	1.020.400	6,9
Ferida quirúrgica (MMS)	44	7,7	29.841	1.312.995	8,9
Ferida quirúrgica (MMR)	11	1,9	33.496	368.459	2,5
Altres (MMS)	27	4,7	16.238	438.430	3,0
Altres (MMR)	10	1,8	21.884	218.845	1,5
Total	571	100,0	25.891	14.783.775	100,0

En l'anàlisi del cost incremental estimat, taula 17, s'observa que globalment va ser de 15.526€ (IC 11.230€-19.822€), amb diferències segons el focus. Les bacterièmies causades per una infecció de focus urinari van presentar un cost incremental mitjà de 6.786€ si el microorganisme que les va produir era multisensible, però, el cost va ascendir a 13.299€ quan aquest era multiresistent. El cost mitjà incremental més elevat va correspondre a les bacterièmies primàries o sense focus conegut, tant si el microorganisme era sensible (26.082€) com si era multiresistent (29.186€), seguit del focus respiratori quan la infecció va estar produïda per un microorganisme multiresistent (25.29€). Les bacterièmies ocasionades per una infecció de ferida quirúrgica van presentar un cost incremental mitjà de 17.799€ si el microorganisme era sensible i de 16.487€ si era multiresistent.

Taula 17. Cost incremental mitjà i impacte en el cost, segons el focus i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant

Focus			Cost incremental		Impacte en cost		
	Altes	%	Mitjà	Interval confiança		Total	%
A urinari (MMS)	94	16,5	6.786	5.397	8.174	637.849	7,2
A urinari (MMR)	42	7,4	13.299	10.099	16.498	558.538	6,3
Abdominal no quirúrgic (MMS)	81	14,2	15.633	12.038	19.227	1.266.236	14,3
Abdominal no quirúrgic (MMR)	21	3,7	10.663	4.652	16.674	223.927	2,5
Primàries i desconegudes (MMS)	59	10,3	26.082	19.848	32.315	1.538.810	17,4
Primàries i desconegudes (MMR)	26	4,6	29.186	18.595	39.776	758.827	8,6
A respiratori (MMS)	50	8,8	17.901	14.029	21.773	895.062	10,1
A respiratori (MMR)	28	4,9	25.292	17.636	32.949	708.184	8,0
Dispositius endovasculars (MMS)	49	8,6	12.002	8.824	15.179	588.086	6,6
Dispositius endovasculars (MMR)	29	5,1	14.516	10.311	18.720	420.950	4,7
Ferida quirúrgica (MMS)	44	7,7	17.799	12.417	23.181	783.164	8,8
Ferida quirúrgica (MMR)	11	1,9	16.487	9.546	23.427	181.353	2,0
Altres (MMS)	27	4,7	8.846	5.191	12.501	238.839	2,7
Altres (MMR)	10	1,8	6.569	3.556	9.583	65.694	0,7
Total	571	100,0	15.526	11.230	19.822	8.865.519	100,0

A la mateixa taula es pot observar que l'impacte en el cost per a l'hospital va ser de 8.865.519€ (1.108.190€ anuals) per al total de bacterièmies. Les que van tenir un impacte superior als costos hospitalaris van ser les d'origen primari o desconegut ocasionades per un microorganisme multiresistent (192.351€ anuals), seguides del focus abdominal no quirúrgic causades per un microorganisme multisensible (158.280€ anuals).

6 Discussió

En els resultats del primer objectiu, veiem que els 640 malalts que van desenvolupar alguna bacterièmia hospitalària representen el 2,2% dels malalts analitzats, el seu cost va representar el 10,2% del cost total. Xifres força similars a les observades en el segon objectiu i que evidencien un impacte clar en el cost econòmic produït per les bacterièmies hospitalàries i justifiquen tots els esforços encaminats a la seva prevenció. I això sense tenir en compte el cost humà, del que n'és un clar exponent l'excés de mortalitat, ja que la taxa de mortalitat dels malalts que van presentar bacterièmia va ser del 26,6%, molt lluny de la taxa dels malalts sense bacterièmia, 2,7%.

6.1 Discussió objectiu 1

Si observem la taula 8 veiem que gairebé tots els coeficients del model 2 són força inferiors als del model 1; això mostra com, en incorporar el *propensity score* a tots els malalts, disminueix les diferències en la resta de variables i ens permet apropar-nos a una valoració menys esbiaixada i no sobreestimada del cost incremental d'una bacterièmia, considerat que el model 2 controla per l'efecte dels dies d'estada. En el model 1 el fet de desenvolupar una bacterièmia incrementa entre 2,03 i 3,55 vegades el cost del pacient, segons el grup de microorganismes causants, xifra similar a la trobada en un estudi de les mateixes característiques on l'increment de cost per al total de bacterièmies és de 2,9 vegades⁸³.

Pel que fa a l'estimació del cost incremental, veiem com només estratificant per patologia es produeix una reducció important del cost incremental, d'una diferència bruta de 19.663€ a un cost incremental estratificat de 14.735€ de forma global. Això és degut al fet que l'agrupació amb APR-DRG, que té en compte la patologia, les comorbiditat i algunes característiques del pacient i de l'episodi, permet apropar un primer ajust de risc observat, confirmant l'elevada capacitat explicativa de l'agrupador APR-GRD per captar diferències en el consum de recursos i justifica que s'hagués descrit com la millor forma

de tenir un estàndard de comparació⁶⁶. A més, el fet d'excloure els grups d'APR-DRG amb menys de 10 casos sense bacterièmia proporciona un grup de comparació més robust. El cost incremental estimat mitjançant aquest mètode resulta considerablement vàlid i consistent, però segueix incorporant els punts febles d'una anàlisi que no inclou tots els nivells d'ajust. En un treball que utilitzava aquest mateix mètode⁴⁰ el cost incremental de les bacterièmies hospitalàries va ser de 12.853€, molt similar al descrit en el present treball.

En relació al cost incremental estimat mitjançant el model 1 (MLG), crida l'atenció que en gairebé tots els grups de microorganismes, els costos estimats són superiors als costos incrementals bruts. Segurament els coeficients calculats amb aquest model poden donar una idea de l'increment de cost, però és evident que no permeten fer estimacions. Per tant, encara que en algun moment es recomanava com el millor mètode per realitzar aquest tipus de càlculs^{80,83}, en realitat sobreestima el cost incremental. Quan a més d'ajustar per risc modelitzant el cost per pacient, s'incorpora en el model la probabilitat de patir una bacterièmia (model 2), el cost incremental estimat descendeix fins a una mitjana de 11.856€, xifra inferior a la descrita per Roberts et al.¹⁰⁸, que descriuen un cost atribuïble a la bacterièmia de 15.275\$.

Park¹⁰⁹ avalua el cost de les bacterièmies causades per MRSA respecte a les causades per MSSA, però també de tècniques de *propensity score matching*, tot i que inclou també les bacterièmies adquirides en la comunitat; el seu cost estimat és de 8.355\$ vs 9.369\$. Encara que nosaltres no podem diferenciar les bacterièmies ocasionades per un *Staphylococcus aureus* de la resta de microorganismes Gram positius, el cost incremental estimat per a les bacterièmies causades per aquest grup de microorganismes és molt similar (9.509€).

6.2 Discussió objectiu 2

Les 571 altes que van desenvolupar alguna bacterièmia hospitalària durant els vuit anys analitzats, van ocasionar un increment en el cost hospitalari de 8.651.221€, el que significa 1.108.190€ anuals. El cost incremental mitjà d'aquestes bacterièmies va ser de 15.151€ per alta.

6.2.1 Discussió objectiu 2a

L'impacte més gran correspon a les bacterièmies ocasionades per *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent, amb un total d'1.564.815€ i un cost incremental unitari de 44.709€. L'impacte inferior el van ocasionar les bacterièmies polimicrobianes per un microorganisme multiresistent, amb 333.036€, tot i que el seu cost unitari no és l'inferior (15.138€), hi va haver un nombre de casos molt petit.

S. aureus resistent a la meticil·lina és un dels bacteris sobre els que s'ha generat més informació des que es va conèixer la primera epidèmia en la dècada de 1960's¹¹⁰. Els costos observats per a les bacterièmies causades per aquest microorganisme van des de 9.839\$ fins a 59.245\$ en el cas d'*S. aureus* sensible i de 11.045\$ a 84.436\$ si és multiresistent (Filice et al., 2010; Rubio-Terrés et al., 2010). En un altre estudi que analitza els costos de les bacterièmies produïdes per *S. aureus* en 27 hospitals a Espanya⁹⁴ en el cas del MSSA va ser 9.839€ i de 11.044€ en el cas del MRSA, xifres lleugerament inferiors a les trobades en el present treball.

Park¹⁰⁹ i Ben-David¹¹³, en sengles estudis, avaluen el cost de les bacterièmies causades per MRSA respecte a les causades per MSSA, també amb de tècniques de *propensity score matching*, encara que resulta difícil poder comparar els resultats ja que Park inclou també bacterièmies adquirides en la comunitat; el seu cost estimat (a Corea) és de 8.355\$ vs 9.369\$. Per la seva banda Ben-David analitza de forma separada els pacients que han requerit atenció en UCI dels que no; entre els primers, el cost dels que van desenvolupar una bacterièmia per MRSA té un *Odds Ratio* de 2 respecte a les causades per un *S. aureus*

multisensible, mentre que en els que no van estar a l'UCI no hi ha diferències significatives.

En relació a *Escherichia coli*, és el microorganisme més freqüent en aquest estudi (32,2%) i el que menys multiresistència presenta (21,2%), el seu cost incremental mitjà estimat és l'inferior, tot i que acaba sent el segon que més impacta en els costos per la seva alta freqüència. Cal destacar que el cost estimat en el cas que el microorganisme sigui multiresistent és menor que si és multisensible, aquest aspecte s'hauria d'estudiar amb més profunditat.

Crida l'atenció que sent un dels microorganismes que més freqüentment causen bacterièmies, tant hospitalàries com comunitàries^{112,114-116}, i en el que augmenta constantment la presència de multiresistència^{112,117}; sigui un microorganisme molt poc estudiat pel que fa als costos que ocasiona. Aquest fet pot ser degut a que, generalment, aquestes bacterièmies són conseqüència d'una infecció de l'aparell urinari, que acostumen a presentar poca gravetat i possibilitat de complicacions, malgrat això creiem que la seva freqüència fa rellevant conèixer el seu cost.

En una revisió sistemàtica que descriu l'impacte de la multiresistència en els costos intrahospitalaris⁶⁴, només un dels articles trobats descriu els costos de les bacterièmies per *E coli*, amb uns costos mitjans observats de 13.709€ si el microorganisme era multiresistent i 8.683€ al cas dels multisensibles, i un cost atribuïble a la multiresistència de 5.026€; aquests costos són inferiors als observats en la nostra cohort amb aquest microorganisme, això pot ser perquè que aquests autors inclouen també les bacterièmies d'origen comunitari.

A la resta d'estudis d'aquesta revisió s'estudien conjuntament els costos de les infeccions ocasionades per *E coli* i *K pneumoniae* i inclouen diferents tipus d'infeccions, no només bacterièmies. En el nostre treball el cost mitjà observat per *E coli* multisensible és de 21.883€ i si és multiresistent 16.754€, i per a *K pneumoniae* 25.222€ si és multisensible i 35.100€ si és multiresistent; com es pot observar són força superiors en el cas de *K*

pneumoniae, per tant, encara que tots dos microorganismes pertanyin a la mateixa família, no sembla el més adequat estudiar-les conjuntament. El cost atribuïble a la multiresistència per als dos microorganismes descrit en l'esmentada revisió va des 1.587\$ a 30.093\$, els autors de l'estudi atribueixen aquesta àmplia diferència al cost de la vida en els diferents països inclosos. Nosaltres creiem que això pot explicar una part de les diferències, però també hi poden influir diferències en els pacients inclosos o en els mètodes de càlcul.

També es van trobar costos incrementals molt elevats en una anàlisi del cost de les infeccions (excepte l'aparell urinari) causades per *E coli* i *K pneumoniae*, amb un cost mitjà observat de 41.353\$ en el cas de ser multiresistent i 24.902\$ si eren multisensible¹¹⁸. Així mateix, Roberts¹⁰ descriu un cost mitjà en pacients amb infecció hospitalària per *E coli* o *K pneumoniae* multiresistent de 39.403\$, xifra similar a la trobada en aquest treball per a les bacterièmies ocasionades per *K pneumoniae* multiresistent (35.100€) però molt per sobre del cost mitjà observat si era causada per *E coli* multiresistent (16.754€).

P aeruginosa, a més de ser el microorganisme amb major proporció de multiresistència, també és el que té un cost incremental estimat superior, quan és multisensible de 16.042€ i en el cas de ser multiresistent de 44.709€, xifra molt elevada i superior a la trobada pel mateix equip en un estudi previ, en el qual el cost d'una infecció o colonització per *Pseudomonas aeruginosa* multisensible va ser de 4.933€ i de 12.351€, en les multiresistents; encara que en aquella ocasió es va incloure tant infecció com colonització i no es va analitzar únicament el cost de la bacterièmia⁵⁸. Altres autors han observat costos molt més elevats en pacients infectats o colonitzats per *P aeruginosa*, en el cas de ser resistent a l'Imipenem el cost mitjà hospitalari post cultiu va ser de 251.495\$ i de 166.196\$ en els multisensible¹¹⁹. Neidell⁵⁶ descriu un cost incremental de 25.300\$ d'una infecció per *P aeruginosa* multiresistent respecte a *P aeruginosa* multisensible, aquest cost és molt similar a l'estimat en el present treball, ja que la diferència entre els costos estimats per a una bacterièmia hospitalària per *P. aeruginosa* multiresistent és 28.667€ superior a l'estimat per a les bacterièmies multisensibles. En qualsevol cas, aquests costos són molt elevats i possiblement reflecteixen que moltes de les infeccions

degudes a aquest microorganisme es donen en poblacions amb patologies en estadis molt avançats o en malalts immunocompromesos¹¹⁹.

6.2.2 Discussió objectiu 2b

El cost incremental més elevat es va observar en les bacterièmies primàries i de focus desconegut per un microorganisme multiresistent, que va ser de 29.185€ i l'inferior va correspondre a les degudes a una afecció de l'aparell urinari per un microorganisme multisensible (6.786€) o a les agrupades en altres focus, també per un microorganisme multisensible (6.569€).

S'ha localitzat molt poca informació sobre el focus que origina les bacterièmies hospitalàries, menys freqüent és encara la informació sobre els costos associats a aquestes bacterièmies, a excepció dels costos associats a les bacterièmies secundàries a accessos vasculars^{59,120}.

En l'informe de vigilància d'infeccions hospitalàries de l'*Institut National de Santé Publique du Québec*⁴³, el focus més freqüent va ser el catèter vascular, responsable de prop del 22% de les bacterièmies hospitalàries, seguits de les primàries i en tercer lloc les relacionades amb una infecció del tracte urinari. Aquesta distribució és diferent de la trobada en el present estudi en el qual el focus més freqüent va ser l'urinari.

És conegut que les infeccions del tracte urinari són les infeccions hospitalàries més freqüents, encara que rarament desenvolupen algun episodi de bacterièmia -s'ha calculat que aquesta succeeix en un 3,6% de les infeccions del tracte urinari¹²¹. Malgrat aquest fet, i degut a la seva alta freqüència, s'ha estimat que són responsables del 21% de les bacterièmies hospitalàries¹²². En el nostre estudi les bacterièmies d'origen urinari van suposar el 23,8% del total (N: 136) i segons la nostra estimació, aquests pacients van originar un excés de cost per a l'hospital de 1.196.387€, en el període analitzat.

Segons Torres¹²³, les pneumònies hospitalàries són la segona infecció hospitalària en freqüència, i la primera quant a morbiditat, mortalitat i costos, per altra banda s'ha descrit que són responsables del 8,7% de bacterièmies hospitalàries⁴³. En el present estudi van ser responsables del 13,7% de les bacterièmies analitzades i gairebé un 36% d'elles les va ocasionar un microorganisme multiresistent. El cost mitjà observat va ser el més elevat, 43.503€ en el cas d'estar causada per un microorganisme multisensible. El cost incremental estimat va oscil·lar entre 17.901€ si el microorganisme causant era multisensible i de 25.292€ en el cas que fos multiresistent. Cal destacar que el cost mitjà observat en les bacterièmies ocasionades per un microorganisme multisensible va ser molt superior a si aquest era multiresistent, és possible que aquest fet sigui perquè són malalts molt greus amb una elevada taxa de mortalitat. En l'estimació del cost incremental, el cost de les bacterièmies produïdes per un microorganisme multiresistent és superior a si aquest és multisensible, això sembla confirmar aquesta suposició.

Tal com s'ha comentat anteriorment, hi ha força informació sobre els costos associats a bacterièmies relacionades amb els accessos vasculars i, encara que la major part d'aquestes anàlisis s'han realitzat en unitats de cures intensives, algun abasta totes les àrees del hospital. En ells l'excés de cost descrit ha estat de 14.735€⁵⁹ o 12.853€⁴⁰, xifres similars a les estimades en aquest treball que són de 12.00€ en el cas de ser conseqüència d'un microorganisme multisensible i de 14.513€ si aquest era multiresistent.

En una UCI neonatal després d'implementar un programa per a la disminució de les bacterièmies relacionades amb catèter vascular es va aconseguir la reducció d'un 58% en la taxa de bacterièmia hospitalària, això va resultar en un estalvi de 539.902\$¹²⁰. En el nostre cas el cost incremental global va ser de 1.009.036€. Amb una disminució similar que la considerada pels autors esmentats, l'estalvi potencial seria de 585.241€ si bé en el nostre estudi són dades referides a tot l'hospital i no només a una àrea molt concreta de l'hospital.

Alguns autors han calculat que el 10,9% de les bacterièmies hospitalàries són secundàries a infecció de ferida quirúrgica (SSI)⁴³. L'increment del cost de la infecció de ferida

quirúrgica s'ha calculat en 11.876\$¹²⁴, també s'ha descrit una mitjana de cost variable directe de 8.391\$ i 9.681\$¹²⁵). Aquestes quantitats són inferiors a les trobades en aquest treball i podria derivar-se del fet que, en les seves anàlisis, van incloure totes les infeccions de ferida quirúrgica, independentment de si van cursar amb bacterièmia o no, mentre que en el nostre estudi es van analitzar les bacterièmies secundàries a una infecció de ferida quirúrgica. Un cost molt superior s'ha descrit en pacients que van desenvolupar una bacterièmia causada per *Staphylococcus aureus* després de ser sotmesos a cirurgia protètica de maluc o genoll, arribant a 67.439 \$, encara que en aquest cas hi van incloure el cost del seguiment extrahospitalari i del reingrés, si aquest es produïa¹²⁶.

6.3. Discussió conjunta

És prou conegut que una part important de les infeccions hospitalàries es podrien evitar. En un article de revisió¹²⁷ es suggereix que aquesta xifra podria ser superior al 20%. Alguns autors opinen que la capacitat dels experts per comparar adequadament la rendibilitat de les estratègies de prevenció d'infeccions hospitalàries està severament limitada a causa de la multiplicitat de patògens i la canviant epidemiologia de la multiresistència en diferents centres¹²⁸. Tot i així s'han suggerit i implementat diverses estratègies per prevenir les infeccions hospitalàries i disminuir les resistències als antibiòtics^{129–131}.

La major part de les experiències reportades en aquest sentit s'han dut a terme en entorns força controlats, com poden ser les UCIs. En aquest sentit destaca l'experiència de Pronovost i cols.¹²⁹, que van implementar una estratègia per disminuir les bacterièmies associades a catèter vascular a les UCIs de 67 hospitals de Michigan, USA, i que va aconseguir una mediana de 0 bacterièmies als tres mesos. Aquesta iniciativa es va estendre a les UCIs d'arreu amb el lema "Bacterièmia zero". Posteriorment ha derivat en iniciatives similars dedicades a eradicar les pneumònies o els microorganismes multiresistents de les UCIs: "Pneumònia zero", "Multiresistència zero".

En altres experiències s'ha estimat una reducció de les bacterièmies hospitalàries relacionades amb catèter vascular del 58% el 2008 respecte al 2004¹²⁰. Encara que força menys nombroses, també hi ha alguna experiència en el conjunt de l'hospital, amb disminucions del 41,7%¹³² o 73,9%¹³⁰ de bacterièmies relacionades amb catèters venosos centrals, després de l'aplicació d'un programa específic.

Les propostes per reduir la resistència antimicrobiana han tingut un èxit variable^{18,55,133}, encara que en ocasions ha estat molt important, com és el cas de Dinamarca que ha passat del 32% de bacterièmies per MRSA en 1968 a menys del 2% a la actualitat¹¹⁰.

En una revisió que va analitzar la proporció d'infeccions hospitalàries potencialment evitables¹²⁷, es van descriure disminucions que van oscil·lar del 10% al 70%, xifres que suggereixen que seria plausible una disminució global d'entre el 20% i el 30% de les mateixes. Els focus amb més potencial de prevenció són els relacionats amb qualsevol tipus de dispositiu invasiu (catèters venosos centrals, arterials o perifèrics, catèters urinaris, pacients sotmesos a ventilació mecànica, entre d'altres) així com una part important de les ocasionades per una ferida quirúrgica o d'infeccions de l'aparell respiratori. Aquesta revisió destaca les bacterièmies relacionades amb catèter com les que tenen màxim potencial de prevenció, atès que més del 50% serien evitables. Mentre que en un treball més recent¹³⁴, que analitza la tendència dels efectes adversos relacionats amb l'atenció sanitària, es considera que es podrien prevenir el 74,5% de les infeccions hospitalàries identificades, arribant al 88,9% de les bacterièmies associades a catèter.

Tot i que no és possible evitar el total de bacterièmies que es produeixen en un hospital, sí que hi ha evidència de la possibilitat de disminuir la seva incidència i amb ella la possibilitat la resistència de molts microorganismes. Per això la major part de les recomanacions es dirigeixen a la disminució de les infeccions hospitalàries^{121,122,135-137}, i és a la seva prevenció on s'hauria de dirigir una part important dels recursos.

Com suggereixen alguns autors^{80,81}, aquests resultats mostren que l'estada és un factor a tenir en compte i controlar, els pacients que van desenvolupar una bacterièmia ho van fer, de mitjana, en el dia 14 de la seva estada a l'hospital mentre que els pacients que no la van desenvolupar van tenir una estada mitjana de 10 dies, és a dir, quan un pacient desenvolupa una bacterièmia, el que no la desenvolupa ja ha estat donat d'alta. En aquest treball s'han utilitzat tècniques de *propensity score matching* amb l'objectiu de minimitzar els possibles biaixos deguts al temps d'exposició i de selecció. Els models previs al càlcul del *propensity score* comparen el cost dels pacients que han tingut una bacterièmia amb el dels pacients que no la van tenir sense controlar pel fet el risc de desenvolupar una bacterièmia és directament proporcional al període d'exposició, en aquest cas l'estada hospitalària i, sovint, no tenen en compte variables rellevants en l'aparellament. Aquesta limitació evidencia que els costos incrementals podrien resultar sobreestimats.

És important evidenciar l'impacte del cost per delimitar aquest problema i orientar la implantació d'accions de millora. El valor en euros pot servir d'aproximació, però només és representatiu de l'hospital on s'ha fet l'anàlisi. En l'objectiu 1 del present estudi, s'observa una disminució del cost incremental ocasionat per la presència de bacterièmia, si bé els resultats actuals estan corroborats per una anàlisi metodològicament més robusta. No obstant això, els valors globals d'impacte econòmic segueixen tenint una magnitud rellevant.

Disposar de costos ajustats per microorganisme causant de la bacterièmia (objectiu 2.a) i la seva sensibilitat als antibiòtics permet ajustar les estratègies de prevenció i prioritzar-les en funció de la seva incidència i cost. No oblidem que en disminuir la infecció també disminueixen les resistències antimicrobianes.

Finalment, ressaltar que a l'objectiu 2.b s'aporta informació del cost de les bacterièmies segons el focus que les origina i la sensibilitat als antibiòtics del microorganisme causant, en un únic estudi i utilitzant una mateixa metodologia, fet que proporciona el cost relatiu

de cadascuna d'ells en relació a la resta de focus i permet superar la limitació d'analitzar un únic centre.

Aquest estudi també posa de manifest la importància de dur a terme intervencions dirigides a controlar les multiresistències com s'està fent en alguns hospitals amb la implementació de programes específics^{51,138}. I com recomanen les institucions internacionals OMS¹³⁹, CDC¹⁴⁰, ECDC¹².

7 Limitacions i fortalezes

En aquest treball s'analitzen els costos de totes les bacterièmies hospitalàries causades pels microorganismes més freqüents en un hospital universitari de tercer nivell de Barcelona. Amb això es pretén millorar la informació aportada per altres estudis en els que s'analitza un únic microorganisme, en ocasions concretament un brot; o les bacterièmies desenvolupades en una única àrea de l'hospital. No obstant això, també presenta algunes limitacions, en primer lloc, s'ha utilitzat informació d'un únic centre, la qual cosa pot dificultar l'extrapolació dels resultats. La segona limitació ve donada pel fet d'excloure les bacterièmies relacionades amb el sistema sanitari, aquestes són sempre conseqüència d'algun contacte previ del pacient amb l'hospital, per tant tot aquest episodi d'hospitalització no s'hauria d'haver produït i tot el seu cost s'hauria de considerar incremental. També cal ressaltar que s'han calculat els costos des de la perspectiva de l'hospital i de l'atenció al pacient ingressat.

Finalment, i en relació a les dades del primer objectiu, s'ha d'assenyalar que la informació analitzada és una mica antiga, no es va actualitzar ja que l'objectiu de l'estudi era comparar les noves metodologies amb els resultats d'una anàlisi anterior⁵⁹ i es volia fer una comparació directa centrada en la metodologia d'ajust i el seu impacte en el resultat final. Un altre aspecte a tenir en compte és que amb el sistema d'agrupació de microorganismes utilitzada, no es contempen com bacterièmies polimicrobianes les causades per més de un microorganisme del mateix grup, el que pot produir una subestimació d'aquest tipus de bacterièmies.

Una fortaleza d'aquest treball és la seva exhaustivitat i rigor, en identificar les bacterièmies segons els criteris dels professionals del programa de control d'infeccions i no utilitzant bases de dades administratives, com passa sovint. S'ha estimat que, amb l'ús d'aquestes, només s'identifiquen el 20% de les infeccions⁹⁰. També cal ressaltar que s'analitzen costos reals, basats en activitats, en lloc de fer estimacions o utilitzar tarifes.

Conclusions

8 Conclusions

1. El cost mitjà brut dels malalts sense bacterièmia va ser de 4.851€ i el dels malalts amb bacterièmia de 24.515€.
2. En el model estratificat per patologia, el cost incremental mitjà global va ser 14.735€ més que el dels malalts sense bacterièmia, en el model lineal generalitzat va ser de 20.922€ més i en incorporar el *propensity score matching* va ser 18.806€ superior.
3. En el model lineal generalitzat, i respecte al mateix malalt sense bacterièmia, les bacterièmies produïdes per un microorganisme Gram negatiu van tenir un cost incremental 2,031 vegades superior, seguits dels Gram positiu i les polimicrobianes, en les funguèmies és on aquest cost és més elevat (3,546 vegades més).
4. Quan s'incorpora el *propensity score matching* a l'ajust, es redueix el cost incremental. Els microorganismes que més disminueixen són els fongs i els que menys els Gram negatiu.
5. *Escherichia coli* multiresistent és microorganisme amb el cost observat inferior, 16.754€, seguit del mateix microorganisme quan és multisensible, amb 21.883€. Els microorganismes amb el cost observat mitjà més elevat va ser *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent, 38.872€ i *Klebsiella pneumoniae*, també multiresistents, amb 35.100€.
6. Després d'ajustar, el microorganisme que ocasiona un cost incremental superior és *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent, amb 44.709€ de mitjana. Mentre que *Escherichia coli* multiresistent és el que presenta un cost incremental mitjà menor, 8.872€.
7. En relació als focus que van originar les bacterièmies, l'urinari i els agrupats en altres focus, en els dos casos per un microorganisme multisensible van presentar el cost mitjà observat inferior, 17.405€ i 16.238€, respectivament, mentre que les bacterièmies secundàries a una infecció de l'aparell respiratori per un microorganisme multisensible va ser el més elevat, 43.503€.
8. Les bacterièmies secundàries a una infecció de focus urinari són les, després d'ajustar, van presentar un cost incremental inferior, 6.786€ si el microorganisme que les va produir era multisensible. Aquest cost va ascendir a 13.299€ quan aquest microorganisme era multiresistent.
9. El cost incremental ajustat més elevat correspon a las bacterièmies nosocomials primàries o de focus desconegut, per un microorganisme multiresistent, amb 29.186€ de mitjana.

10. L'ús d'una metodologia més elaborada afegeix consistència al perfil analític d'aquest tipus d'estudis i reforça l'abast dels resultats obtinguts.

9 Bibliografía

1. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324(6):370-376. doi:10.1056/NEJM199102073240604.
2. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To Err Is Human:: Building a Safer Health System*. Washington D.C.: National Academy Press; 2000. <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=ZaWXd1pZASEC&oi=fnd&pg=PT25&dq=To+Err+Is+Human:+Building+a+Safer+Health+System&ots=TwVYWHaY0m&sig=v5bnorCPE1sFixh6e0pJ-WRo6sg>. Accessed January 30, 2015.
3. Levinson DR. *Adverse Events I Hospitals: National Incidence Among Medicare Beneficiaries.*; 2010. <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-09-00090.pdf>.
4. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, et al. *Adverse Events in New Zealand Public Hospitals: Principal Findings from a National Survey*. Vol 2004. 2001. www.moh.govt.nz.
5. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004;170(11):1678-1686. doi:10.1503/cmaj.1040498.
6. Jesus M Aranaz; Carlos Aibar; Julian Vitaller; Pedro Ruiz. *Estudio Nacional Sobre Los Efectos Adversos Ligados a La Hospitalización* . ENEAS 2005. Madrid; 2006. doi:351-06-009-2.
7. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Estándares de calidad de cuidados para la seguridad del paciente en los hospitales del SNS. Proyecto Séneca. 2009. <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/SENECA.pdf>.
8. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit*. 2014;28(1):48-54. doi:10.1016/j.gaceta.2013.06.004.
9. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29:N114-N120. doi:10.1097/00003246-200104001-00011.
10. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1175-1184. doi:10.1086/605630.
11. Scott R. *The Direct Medical Costs of Healthcare-Associated Infections in US Hospitals and the Benefits of Prevention.*; 2009. http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_CostPaper.pdf.
12. ECDC. *Annual Epidemiological Report 2014. Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections*. Stockolm; 2014. http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx.
13. *EPINE: Evolución 1990-2014, Con Resumen de 2014.*; 2014. http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE_1990-2014_web.pdf.

14. Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett J V. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*. 1980;111:472-485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6246798>.
15. Haley RW, Morgan WM, Culver DH, et al. Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Infect Control*. 1985;13:97-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3849273>.
16. Wilson J, Ramboer I, Suetens C. Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Inter-country comparison of rates of surgical site infection--opportunities and limitations. *J Hosp Infect*. 2007;65 Suppl 2:165-170. doi:10.1016/S0195-6701(07)60037-1.
17. Version P. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance Surveillance of Surgical Site Infections Surveillance of Surgical Site Infections : Master Protocol. 2004;1(September):1-31. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Documents/0409_IPSE_SSI_protocol.pdf.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 Surveillance Data and 2011 Epidemic Intelligence Data*. Vol 16. Stockholm; 2013. doi:10.2900/76137.
19. WHO, Programme F. *ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY*. Vol 2005th ed. (World Health Organization, ed.). Geneva: World Health Organization; 2005. http://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf.
20. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy*. 1988;34:553-561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3243099>.
21. Horan TC, 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):309-332. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002.
22. Miranda C M, Navarrete T L. Semmelweis y su aporte científico a la medicina: Un lavado de manos salva vidas. *Rev Chil infectología*. 2008;25(1):54-57. doi:10.4067/S0716-10182008000100011.
23. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-797. doi:10.1097/00019048-200206000-00016.
24. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(April):1431-1439. doi:10.1086/339809.
25. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):85. doi:10.1186/1471-2334-12-85.
26. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The european centre for disease prevention and control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*. 2012;17(46):1-16. doi:10.2900/86011.
27. McCarthy M. Hospital acquired infections are falling, CDC reports. *Bmj*. 2015;350(January 2015):h296-h296. doi:10.1136/bmj.h296.

28. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-509. doi:10.1111/1469-0691.12195.
29. F LS, Bartra Tomás J, Berraondo P, Corell Almuzara A, Engel P, Frsno Escudero M. Inmunología. In: Cardellach F, Rozman C, Farreras Valentí P, Domarus A von, eds. *Medicina Interna*. Vol 17th ed. Madrid [etc.] : Elsevier; 2012:2451-2550. http://cataleg.upf.edu/record=b1479004~S11*sp. Accessed October 5, 2015.
30. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva.* 2007;31:375-387. doi:10.1016/S0210-5691(07)74842-8.
31. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>.
32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x.
33. 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(8):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0042860.
34. Verger G. Septicemia y bacteriemia. In: Verger G, ed. *Enfermedades Infecciosas*. Vol Barcelona; 1988:77-83.
35. Cisneros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. 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(2):111-130. doi:10.1016/S0213-005X(07)74242-8.
36. Perman SM, Goyal M, Gaijeski DF. Initial Emergency Department Diagnosis and Management of Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:41. doi:10.1186/1757-7241-20-41.
37. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-1310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>.
38. RS M. Severe Sepsis and Septic Shock. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. Vol 18e ed. MCGRAW-HILL; 2012.
39. Bearman GML, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. *Arch Med Res.* 2005;36(6):646-659. doi:10.1016/j.arcmed.2005.02.005.
40. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley T V, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect.* 2005;59(1):33-40. doi:10.1016/j.jhin.2004.07.006.
41. Thompson DS. Estimates of the rate of acquisition of bacteraemia and associated excess mortality in a general intensive care unit: a 10 year study. *J Hosp Infect.* 2008;69(1):56-61. doi:10.1016/j.jhin.2008.01.012.

42. Sánchez-Velázquez LD, Ponce de León Rosales S, Rangel Frausto MS. The burden of nosocomial infection in the intensive care unit: Effects on organ failure, mortality and costs. A nested case-control study. *Arch Med Res*. 2006;37(3):370-375. doi:10.1016/j.arcmed.2005.07.004.
43. Carignan, A; Fortin, E; Rocher, I; Trudeau M. Bactériémies nosocomiales panhospitalières. Résultats de surveillance 2012-2013. *Surveillance Prov des Infect nosocomiales*. 2013;1(4). http://www.https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1782_ResultatsSurvBACTOT2012-13Vol1No4.pdf.inspq.qc.ca.
44. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2006;166:1289-1294. doi:10.1001/archinte.166.12.1289.
45. Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(9):893-899. doi:10.1086/671724.
46. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of Organisms In Healthcare Settings , 2006. *Am J Infect Control*. 2007;35(S):165-193. doi:10.1016/j.ajic.2007.10.006.
47. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
48. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-433. doi:10.1128/MMBR.00016-10.
49. World Health Organization. *Antimicrobial Resistance Draft Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva; 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf?ua=1.
50. Matlin S, Clift C, Told M, Kickbush I, Heymann D. *Anti-Microbial Resistance - An Urgent Global Concern. A Brief for Policy-Markers.*; 2014.
51. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-e22.e23. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.018.
52. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):5,649-659. doi:10.1073/pnas.1503141112.
53. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-1098. doi:10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
54. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-409. doi:10.1016/j.eimc.2013.03.016.
55. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.*; 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
56. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):807-815. doi:10.1093/cid/cis552.

57. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4085-4091. doi:10.1128/AAC.00143-10.
58. Morales E, Cots F, Sala M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):122. doi:10.1186/1472-6963-12-122.
59. Riu M, Terradas R, Sala M, et al. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):137-142. doi:10.1016/j.eimc.2011.11.006.
60. Chen Y, Chou Y-C, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):281-287. doi:10.1086/502540.
61. Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daurès JP. Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital. *J Hosp Infect.* 2008;68(2):130-136. doi:10.1016/j.jhin.2007.11.005.
62. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2011;77(2):93-105. doi:10.1016/j.jhin.2010.10.006.
63. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1729-1735. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03332.x.
64. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):321-331. doi:10.1586/eri.13.4.
65. Saint S, Chenoweth C, Fendrick AM. The role of economic evaluation in infection control. *Am J Infect Control.* 2001;29:338-344. doi:http://dx.doi.org/10.1067/mic.2001.115819.
66. Haley RW. Measuring the costs of nosocomial infections: methods for estimating economic burden on the hospital. *Am J Med.* 1991;91(s3B):32S - 38S. doi:10.1016/0002-9343(91)90341-T.
67. Mittmann N, Koo M, Daneman N, et al. The economic burden of patient safety targets in acute care: a systematic review. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4:141-165. doi:10.2147/DHPS.S33288.
68. Lauria FN, Angeletti C. The impact of nosocomial infections on hospital care costs. *Infection.* 2003;31 Suppl 2:35-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018471.
69. Sheng WH, Wang JT, Lu DCT, Chie WC, Chen YC, Chang SC. Comparative impact of hospital-acquired infections on medical costs, length of hospital stay and outcome between community hospitals and medical centres. *J Hosp Infect.* 2005;59(3):205-214. doi:10.1016/j.jhin.2004.06.003.
70. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2006;42(15):1118-1126. doi:10.1086/500318.
71. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):190-197. doi:10.1086/502034.

72. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-829. doi:10.1097/00003465-198603000-00013.
73. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31:1336-1344. doi:10.1007/s00134-005-2762-6.
74. Shannon RP, Patel B, Cummins D, Shannon AH, Ganguli G, Lu Y. Economics of central line--associated bloodstream infections. *Am J Med Qual*. 2006;21(6 Suppl):7S - 16S. doi:10.1177/1062860606294631.
75. Lucado, J; Paez, K; Andrews, R; Steiner C. Adult Hospital Stays with Infections Due to Medical Care, 2007. 2010;36(August):1-11. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb94.pdf>.
76. Cots F, Chiarello P, García-alzórriz E, Peláez E, Castells X. *Cost de L'activitat Assistencial. Variable de Resultat per a La Gestió Clínica*. Barcelona; 2010. <https://www.rechosp.org/mybox/cms/1505>.
77. Cots F, Castells X, Mercadé L, Torre P, Riu M. [Ajuste del riesgo: más allá de los sistemas de clasificación de pacientes]. *Gac Sanit*. 2001;15(5):423-431. doi:10.1016/S0213-9111(01)71596-8.
78. Systems 3 M Health Information. All Patient Refined Diagnosis Related Groups (APR-DRGs): Methodology Overview. 1998.
79. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia : Lippincott Williams; 2008. http://catalog.upf.edu/record=b1499968~S11*spi. Accessed September 17, 2015.
80. Graves N, Weinhold D, Tong E, et al. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):280-292. doi:10.1086/512642.
81. Kilgore ML, Ghosh K, Beavers CM, Wong DY, Hymel P a, Brossette SE. The costs of nosocomial infections. *Med Care*. 2008;46(1):101-104. doi:10.1097/MLR.0b013e3181468991.
82. Moran JL, Solomon PJ, Peisach AR, Martin J. New models for old questions: generalized linear models for cost prediction. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(3):381-389. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00711.x.
83. Plowman R, Graves N, Griffin M a S, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect*. 2001;47(October 2000):198-209. doi:10.1053/jhin.2000.0881.
84. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:109-115. doi:10.1128/AAC.01041-09.
85. Graves N, Weinhold D, Roberts J a. Correcting for bias when estimating the cost of hospital-acquired infection: an analysis of lower respiratory tract infections in non-surgical patients. *Health Econ*. 2005;14(7):755-761. doi:10.1002/hec.967.
86. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value Heal*. 2011;14(2):381-386. doi:10.1016/j.jval.2010.09.008.

87. Roberts RR, Scott RD, Hota B, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care*. 2010;48(11):1026-1035. doi:10.1097/MLR.0b013e3181ef60a2.
88. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: Propensity Scores. *Am J Epidemiol*. 1999;150(4):327-333.
89. M R, M Rodriguez Coma. *TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE IMPACTO: PROPENSITY SCORE MATCHING Y APLICACIONES PRÁCTICAS CON STATA*. Madrid; 2012. http://www.ief.es/documentos/recursos/publicaciones/documentos_trabajo/2012_02.pdf.
90. Greene LLR. *Healthcare-Associated Infections. The Regulatory Landscape*. Phoenix; 2013. <http://www.infectioncontroltoday.com/digital-issues/2013/06/healthcare-associated-infections.aspx>.
91. Donovanward E, Sparling K, Lake MR, et al. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol*. 2013;30(3):179-184. doi:10.1055/s-0032-1322516.
92. Ceballos K, Waterman K, Hulett T, Makic MBF. Nurse-driven quality improvement interventions to reduce hospital-acquired infection in the NICU. *Adv neonatal care*. 2013;13(3):154-163; quiz 164-165. doi:10.1097/ANC.0b013e318285fe70.
93. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:8. doi:10.1186/1478-7547-8-8.
94. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:722-728. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02902.x.
95. Bou R, Lorente L, Aguilar A, et al. Hospital economic impact of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*. 2009;71(2):138-142. doi:10.1016/j.jhin.2008.07.018.
96. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, et al. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(8):601-606. doi:10.1086/502253.
97. Graves N, Harbarth S, Beyersmann J, Barnett A, Halton K, Cooper B. Estimating the cost of health care-associated infections: mind your p's and q's. *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1017-1021. doi:10.1086/651110.
98. Terradas R. Estudio de diferentes aspectos clínicos, epidemiológicos y de prevención de las bacteriemias. 2013.
99. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB. Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(8):1148-1154. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03587.x.
100. Ghaffari S, Doran C, Wilson A, Aisbett C, Jackson T. Investigating DRG cost weights for hospitals in middle income countries. *Int J Health Plann Manage*. 2009;24(3):251-264. doi:10.1002/hpm.948.
101. Young DW, Pearlman LK. Managing the stages of hospital cost accounting. *Healthc Financ Manage*. 1993;47:58, 60, 63-64 passim. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10145792>.

102. Udpa S. Activity-based costing for hospitals. *Health Care Manage Rev.* 1996;21:83-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832280>.
103. Instituto Nacional de Estadística. *Índice precios al Consum.* <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t25/p138&file=inebase&L=0>.
104. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, et al. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(10):901-913. doi:10.1086/591741.
105. Manning WG, Mullahy J. Estimating log models: To transform or not to transform? *J Health Econ.* 2001;20(June 1999):461-494. doi:10.1016/S0167-6296(01)00086-8.
106. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):262-270. doi:10.1093/aje/kwj047.
107. Sekhon JS, Grieve RD. A matching method for improving covariate balance in cost-effectiveness analyses. *Health Econ.* 2012;21:695-714. doi:10.1002/hec.1748.
108. Roberts RR, Scott RD, Cordell R, et al. The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):1424-1432. doi:10.1086/375061.
109. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection.* 2011;39(2):141-147. doi:10.1007/s15010-011-0100-1.
110. Nielsen KL, Pedersen TM, Udekwu KI, et al. Fitness cost: a bacteriological explanation for the demise of the first international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1325-1332. doi:10.1093/jac/dks051.
111. Filice G a, Nyman J a, Lexau C, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4):365-373. doi:10.1086/651094.
112. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1408-1413. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03089.x.
113. Ben-David D, Novikov I, Mermel L a. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(5):453-460. doi:10.1086/596731.
114. Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. *PLoS One.* 2014;9(8):e104702. doi:10.1371/journal.pone.0104702.
115. Ghadiri H, Vaez H, Khosravi S, Soleymani E. The antibiotic resistance profiles of bacterial strains isolated from patients with hospital-acquired bloodstream and urinary tract infections. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:890797. doi:10.1155/2012/890797.

116. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):492-500. doi:10.1111/1469-0691.12144.
117. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. 2012. doi:doi 10.2900/93403.
118. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(11):1226-1232. doi:10.1086/507962.
119. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):47-53. doi:10.1086/649021.
120. Burden AR, Torjman MC, Dy GE, et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infections: is it time to add simulation training to the prevention bundle? *J Clin Anesth*. 2012;24(7):555-560. doi:10.1016/j.jclinane.2012.04.006.
121. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control*. 2000;28(1):68-75. doi:10.1016/S0196-6553(00)90015-4.
122. Fortin E, Rocher I, Frenette C, Tremblay C, Quach C. Healthcare-Associated Bloodstream Infections Secondary to a Urinary Focus: The Québec Provincial Surveillance Results. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(5):456-462. doi:10.1086/665323.
123. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1(Suppl 1):S48-S53. doi:10.1086/653049.
124. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. Costs Associated With Surgical Site Infections in Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Surg*. 2014;52246(152):575-581. doi:10.1001/jamasurg.2013.4663.
125. Keenan JE, Speicher PJ, Thacker JKM, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh CR. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg*. 2014;149(10):1045-1052. doi:10.1001/jamasurg.2014.346.
126. Chu VH, Crosslin DR, Friedman JY, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *Am J Med*. 2005;118(12):1416. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.011.
127. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect*. 2003;54(4):258-266. doi:10.1016/S0195-6701(03)00150-6.
128. Septimus E, Weinstein R a, Perl TM, Goldmann D a, Yokoe DS. Approaches for preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):797-801. doi:10.1086/676535.
129. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355:2725-2732. doi:10.1097/01.sa.0000267103.16356.6e.

130. Terradas R, Riu M, Segura M, et al. Results of a multidisciplinary and multifocal project to reduce bacteraemia caused by central venous catheters in non critical patients in a university hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):14-18. doi:10.1016/j.eimc.2010.06.007.
131. Freixas N, Bella F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Gudiol F. Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:838-844. doi:10.1111/1469-0691.12049.
132. Yilmaz G, Caylan R, Aydin K, Topbas M, Koksall I. Effect of education on the rate of and the understanding of risk factors for intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:689-694. doi:10.1086/517976.
133. Disease EC for, ed. *The Bacterial Challenge : Time to React*. Vol ECDC/EMEA. Stockholm; 2009. doi:10.2900/2518.
134. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med*. 2010;363:2124-2134. doi:10.1056/NEJMsa1004404.
135. Yokoe DS, Classen D. Improving patient safety through infection control: a new healthcare imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1(october):S3-S11. doi:10.1086/591063.
136. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl. 1):1-55. doi:10.1111/1469-0691.12427.
137. Ruscitti LE, Puro V. L'utilizzo dei bundle nella pratica clinica. *Le Infez Med*. 2008;3:121-129.
138. Carlet J. The World Alliance Against Antibiotic Resistance -WAAAR- declaration against antibiotic resistance. 2014;(June). <http://www.ac2bmr.fr/index.php/en/waaar-declaration>.
139. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. *WHO Publ*. 2014:1-119. <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2014;volume=139;issue=1;spage=182;epage=183;aulast=Kapi>.
140. Srinivasan A. Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: the CDC perspective. *J Hosp Med*. 2011;6 Suppl 1(1):S31-S33. doi:10.1002/jhm.863.

Annex 1. Articles relacionats amb aquesta tesi

ref. EIMC-D-15-00241. Revisado

Impacto económico de las bacteriemias nosocomiales. Comparación de tres metodologías de cálculo.

Resumen

Introducción

El coste incremental que comportan las bacteriemias nosocomiales (BN) se utiliza como medida del impacto de estas infecciones. Los métodos tradicionales de cálculo de coste sobrestiman este incremento al no contemplar variables confusoras. El objetivo de este trabajo es comparar tres metodologías de cálculo del coste incremental de la BN para corregir los sesgos presentes en análisis previos.

Métodos

Se compararon los pacientes que presentaron algún episodio de BN entre 2005 y 2007, con los pacientes agrupados en el mismo con la misma patología sin BN. Los microorganismos causantes se agruparon según la tinción Gram y según si la bacteriemia era monomicrobiana o polimicrobiana, o producida por un hongo. Se compararon tres métodos de cálculo: 1º estratificación por patología, 2º ajuste econométrico multivariante mediante un modelo lineal generalizado (MLG) y 3º un *propensity score matching (PSM)* antes del análisis multivariante para controlar los sesgos.

Resultados

Se analizaron 640 hospitalizaciones con BN y 28.459 sin BN; el coste medio observado fue de 24.515€ y 4.851,6€, respectivamente. En la estratificación por patología, el coste incremental medio estimado fue de 14.735€; el grupo de microorganismos que ocasionó menor coste incremental fue el de Gram positivos, con 10.051€. En el MLG el coste incremental medio estimado fue de 20.922€, mientras que utilizando PSM se estimó un coste incremental medio de 11.916€. En las tres estimaciones hay diferencias importantes según el grupo de microorganismos.

Conclusiones

Utilizar metodologías más elaboradas mejora el ajuste en este tipo de estudios e incrementa el valor de los resultados obtenidos.

Abstract

Introduction

The excess cost associated with nosocomial bacteremia (NB) is used as a measure of the impact of these infections. However, some authors have suggested that traditional methods overestimate the incremental cost due to the presence of various types of bias. The aim of this study was to compare three assessment methods of NB incremental cost to correct biases in previous analyzes.

Methods

Patients who experienced an episode of BN between 2005 and 2007 were compared with patients grouped within the same APR-DRG without BN. The causative organisms were grouped according to the Gram stain and if bacteremia was monomicrobial, polymicrobial or produced by a fungus.

Three assessment methods are compared: stratification by pathology; econometric multivariate adjustment using a generalized linear model (GLM); a propensity score matching (PSM) was performed to control for biases in the econometric model.

Results

640 admissions with NB and 28,459 without BN were analysed. Observed mean cost was € 24,515 for admissions with NB and € 4,851.6 for controls. Mean incremental cost was estimated at € 14,735 in stratified analysis; Gram positive microorganism had the lowest mean incremental cost, € 10,051. In GLM mean incremental cost was estimated in € 20,922, and adjusting with PSM the mean incremental cost was €

11,916. The three estimates showed important differences between groups of microorganisms.

Conclusions

Using enhanced methodologies improves the adjustment in this type of study and increases the value of the results.

Palabras clave

Bacteriemia nosocomial, costes hospitalarios, evaluación económica, impacto económico, ajuste de costes.

Nosocomial bacteraemia, hospital costs, economic evaluation, economic impact, cost adjustment.

Introducción

Las infecciones asociadas al sistema sanitario son uno de los efectos adversos de la asistencia con más posibilidades de prevención. Un trabajo reciente que analiza la tendencia en efectos adversos relacionados con la atención sanitaria considera que sería prevenible el 74,5% de las infecciones hospitalarias, y que incluso llegaría al 88,9% en el caso de las bacteriemias asociadas a catéter vascular¹. Por otra parte, las infecciones hospitalarias representan un coste económico muy importante. Según un estudio llevado a cabo en doce hospitales españoles que evalúa los costes de los eventos adversos, estas infecciones fueron el evento adverso que presentó mayor coste, el 64,2% del total, a pesar de ser uno de los menos frecuentes².

Entre las infecciones asociadas al sistema sanitario, las bacteriemias nosocomiales tienen un gran impacto en la morbilidad y mortalidad de la población general, ya que se encuentran entre las siete principales causas de mortalidad³. Se ha estimado que en Europa se producen entre 1,2 y 1,4 millones de episodios de bacteriemias al año³.

El exceso de coste que llevan asociado se utiliza como medida del impacto de estas infecciones. Tradicionalmente estos análisis se han llevado a cabo con diseños de tipo caso-control; sin embargo se han descrito diversos problemas ligados al apareamiento. Por un lado las características de los enfermos son muy diversas y, si se quiere aparear por todas las posibles variables confusoras, se requiere un número muy grande de controles, lo que resulta muy costoso e ineficiente. Debido a ello, en ocasiones se excluye del análisis una parte de los enfermos infectados, por falta de pareja, pero entonces se puede provocar un sesgo de selección, ya que no todos los casos tendrán la misma oportunidad de ser incluidos en el análisis. También existe la posibilidad de

emparejar por un número menor de variables, pero en este caso se puede provocar un sesgo por omisión de variables⁴⁻⁶.

Por otro lado, es conocido que la posibilidad de adquirir una infección está, en parte, ligada al tiempo de exposición. Es decir, a más días de hospitalización, más posibilidad de adquirir una infección hospitalaria. Pero también es sabido que esta infección alarga los días de estancia hospitalaria. Al mismo tiempo, los enfermos más graves, y por tanto con estancias más largas, tienen más riesgo de adquirir una infección. Este problema puede provocar un sesgo en los análisis que se conoce como *endogeneity*, *survivor-treatment selection bias* o *time-dependent bias*^{5,6}.

En una reciente revisión que estudia la calidad de los estudios sobre costes de los efectos adversos de la hospitalización⁷, se incluyen diez trabajos sobre el coste de las bacteriemias nosocomiales. En ellos se utilizan diversos métodos de cálculo de costes: apareamiento, modelo lineal generalizado, regresión lineal, regresión lineal múltiple, análisis de regresión, regresión múltiple y uno sin definir. La fuente del coste utilizada en estos análisis incluye *microcosting*, reembolso, factura, datos recogidos por el equipo de control de infecciones, centros de coste médicos, base de datos de cálculo del coste, base de datos de contabilidad o sistema de contabilidad. Según los autores de la revisión, el 61% de los trabajos analizados no describen de forma clara la metodología de cálculo de coste, y entre los que sí la describen, hay disparidad de métodos que dificulta la comparación. El coste atribuible en los diferentes estudios va desde 2.421€ a 67.439\$ –un rango muy amplio, como es de esperar puesto que los estudios incluidos no son comparables.

Para superar los problemas de los sesgos se ha trabajado con la técnica *propensity score matching* (PSM). Esta se define como la probabilidad condicionada que tiene cada individuo de sufrir un evento, en este caso una bacteriemia, teniendo en cuenta el resto de covariables⁸. Al PSM se le atribuye la propiedad de reducir los efectos confusores de las covariables y, de esta forma, asegurar que las diferencias se pueden atribuir a la presencia de la bacteriemia nosocomial.

En un trabajo previo del mismo equipo, se estimó el coste incremental de la bacteriemia nosocomial en una media de 14.735€ en el análisis estratificado por patología, y un incremento de 2,3 veces el coste de los enfermos sin bacteriemia⁹. En el presente trabajo comparamos los resultados publicados anteriormente con los obtenidos aplicando técnicas de *propensity score matching* con el fin de identificar el método que mejor solucione el problema de los distintos tipos de sesgo.

Métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el Hospital del Mar, de Barcelona. Este es un hospital universitario que atiende un área de referencia de 350.000 habitantes.

La población del estudio la formaban todos los episodios de hospitalización entre enero de 2005 y diciembre de 2007, agrupados utilizando Grupos relacionados con el diagnóstico “*All Patient Refined Diagnosis Related Groups (APR-DRGs)*” versión 24¹⁰. Se excluyeron los pacientes agrupados en el APR-DRG “No agrupable” por falta de información clínica del proceso. Así como los APR-DRG con menos de 10 casos sin bacteriemia nosocomial, con el fin de tener un estándar más robusto.

La información se obtuvo del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria. La identificación de los enfermos con bacteriemia se realizó utilizando información recogida por el equipo de control de infecciones de hospital, que realiza un seguimiento prospectivo de las bacteriemias. Se definió como bacteriemia nosocomial aquella que sucedió a partir del tercer día después del ingreso y cuya causa no estaba presente en el momento del ingreso, utilizando las definiciones del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* adaptadas¹¹.

Para la realización de los análisis, los microorganismos identificados se agruparon en cuatro grupos, en función de la tinción Gram y según la bacteriemia fuera monomicrobiana o polimicrobiana, o causada por un hongo. Los grupos utilizados fueron: a) bacteriemias por microorganismos Gram positivos, b) por microorganismos Gram negativos, c) bacteriemias polimicrobianas por Gram positivos y negativos y d)

funguemas; en este último caso no se distinguió si se identificaba uno o más microorganismos. Aunque habitualmente los microorganismos anaerobios se identifican como un grupo propio, debido al escaso número de ellos identificados en los cultivos se incluyeron en los grupos de Gram positivo o Gram negativo.

La información de los costes se obtuvo del sistema de información del Hospital, que dispone de un sistema de contabilidad analítica de costes completos, que incorpora la valoración de las actividades que han intervenido en la atención a cada paciente, según criterio *Activity Based Costing* (ABC)¹². El coste evaluado fue el coste total del hospital, que incluye coste fijo y coste variable. Los costes corrientes de cada año se convirtieron en costes constantes 2006, utilizando el Índice de Precios de Consumo, índices nacionales, publicado por el Instituto Nacional de Estadística¹³.

La variable dependiente fue el coste del episodio de hospitalización. La variable explicativa principal fue la presencia de bacteriemia nosocomial.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de los enfermos con y sin bacteriemia. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para comparar las variables categóricas. La comparación de medias se realizó mediante las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis (tabla 1).

Se compararon tres métodos de cálculo del coste incremental que comparten la misma metodología de cálculo, la estratificación por patología: la población agrupada en APR-DRGs se dividió en dos grupos según que el enfermo presentara, o no, algún

episodio de bacteriemia nosocomial durante el ingreso (figura 1). Se compararon los pacientes que presentaron algún episodio de bacteriemia nosocomial con los pacientes agrupados en el mismo APR-DRG que no la presentaron.

1. La primera configuración consistió en aplicar la estratificación por patología al coste observado sin ningún tipo de ajuste. Se calculó el coste medio por APR-GRD de los enfermos que no presentaron bacteriemia. Estos costes medios se utilizaron como estándar para comparar los costes de los enfermos que habían presentado bacteriemia. Así el coste incremental se definió como: *Coste del enfermo_i con bacteriemia en APR-GRD_j – Media de costes de todos los enfermos sin bacteriemia agrupados en el APR-GRD_j*.

Este método fue utilizado en Riu et al.⁹.

2. Para la segunda modalidad de análisis se utilizó un ajuste econométrico multivariante (Modelo 1): se ajustó un modelo lineal generalizado (MLG) con distribución *Gamma* y función de *link* logaritmo, debido a que la distribución de los costes no es una normal¹⁴. En este modelo se explicó el coste total en función del grupo de microorganismos causantes de la bacteriemia. Como variables de ajuste se utilizaron el tipo de ingreso, el motivo de hospitalización, la necesidad de atención en unidades de cuidados intensivos (UCI); la presencia de comorbilidades utilizando el índice de Charlson¹⁵ y el estado al alta, definido como vivo o muerto. Se calculó el coste total medio de todos los enfermos sin bacteriemia y, posteriormente, se indexaron los costes de cada grupo de APR-GRD en relación a dicho coste medio global; esta variable permitió incorporar la complejidad de la patología en los análisis. Se muestra como resultado la exponencial del coeficiente de cada valor (tabla 2). Se

estimó el coste incremental (tabla 3), mediante la estratificación por patología del agrupador APR-GRD, del coste ajustado según el modelo 1.

3. La tercera opción (Modelo 2) integró la metodología de ajuste utilizando el *propensity score matching* para controlar los sesgos analíticos previamente identificados: Mediante un modelo de regresión logística se calculó, para cada paciente, la probabilidad de desarrollar una bacteriemia (*propensity score*) y se utilizó para realizar un *propensity score matching*^{16,17}. Posteriormente, el *propensity score*, ajustado por los días de estancia hospitalaria previos al evento (bacteriemia), se incluyó en los modelos econométricos para ajustar el coste incremental de los enfermos que han desarrollado una bacteriemia, además de las variables descritas en el punto 2.

Para ambos modelos de ajuste se validaron las condiciones de no colinealidad y de correlación entre las variables explicativas; se realizaron las validaciones de las familias de distribución de los modelos GLM utilizados y, para el modelo con *propensity score matching*, se comprobó la estabilidad del ajuste del riesgo de desarrollar una bacteriemia (*propensity score*), mediante el cual se redujeron los sesgos de selección para las variables explicativas y el *time dependent bias*.

Resultados

En el periodo analizado se realizaron 57.906 ingresos hospitalarios, de los que 646 presentaron algún episodio de bacteriemia nosocomial (1,1%). Después de aplicar los criterios de exclusión quedaron 29.099 hospitalizaciones, 28.459 (97,8%) sin y 640 (2,2%) con bacteriemia nosocomial (figura 1). Los microorganismos predominantes en el grupo de Gram positivos fueron *Staphylococcus epidermidis*, 41,8%, *Staphylococcus aureus*, 24,1% y *Enterococcus faecalis*, 9%; en el grupo de Gram negativos los más frecuentes fueron *Escherichia coli*, 35,8%, *Pseudomonas aeruginosa*, 18,5% y *Klebsiella pneumoniae*, 12,7%. El 98% de hongos fueron *Candidas sp*, con predominancia de *C. albicans* (37,5%) y *C. glabrata* (25%).

Las características y el coste medio de las hospitalizaciones analizadas se muestran en la tabla 1. Se observa que los pacientes con bacteriemia presentaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de interés, excepto en el porcentaje de ingreso programado.

En la tabla 2 se muestran los resultados de los modelos 1 y 2. Después de ajustar por las variables descritas se puede observar que el paciente con una bacteriemia producida por un microorganismo Gram positivo tuvo un coste 2,349 (IC 2,130-2,590) veces superior al mismo enfermo sin bacteriemia en el modelo 1, y 1,347 (IC 1,268-1,430) veces en el modelo 2. Si el microorganismo era Gram negativo, el coste fue 2,031 y 1,178 veces superior, respectivamente. En el caso de las bacteriemias nosocomiales polimicrobianas el coste fue 3,133 y 2,640 veces superior en cada modelo, mientras que las funguemias nosocomiales presentaron un coste 3,546 y 1,645 veces superior, respectivamente.

El grupo de microorganismos que ocasionó bacteriemia nosocomial con mayor frecuencia fue el de Gram negativos, con 272 casos, seguido del grupo de Gram positivos, de polimicrobianas y en último lugar el de los hongos (tabla 3). En la misma tabla se presenta el coste medio bruto, el coste incremental bruto y el estimado con los tres modelos de ajuste, según grupo de microorganismos y total. El coste medio bruto para todos los microorganismos fue de 24.515€, con un coste incremental medio bruto de 19.663€. El coste incremental bruto inferior corresponde a los microorganismos Gram negativos, 14.274€, y el más elevado a las funguemias, 47.970€.

En el modelo estratificado por patología, el coste incremental medio global fue de 14.735€, con un intervalo de confianza de 12.876-16.567. También en este modelo los microorganismos que ocasionaron menor coste fueron los Gram negativos y los que lo ocasionaron superior fueron los hongos, aunque en todos los grupos los costes incrementales estimados fueron inferiores a los observados.

En el modelo 1 el coste incremental medio estimado fue de 20.922€ (IC: 18.806-23.039€), en este caso la mayor parte de costes estimados son superiores a los observados, excepto en el grupo de Gram negativos que fue de 13.451€. El modelo 2 es el que estimó un coste incremental medio inferior tanto para el total de pacientes, 11.916€ (IC: 10.115-13.718€), como para todos los grupos de microorganismos.

Discusión

Los modelos previos al cálculo del *propensity score* comparan el coste de los pacientes que han tenido una bacteriemia con el de los pacientes que no la tuvieron, sin tener en cuenta que el riesgo de desarrollar una bacteriemia es directamente proporcional al periodo de exposición, en este caso la estancia hospitalaria. Esta limitación deja evidente que los costes incrementales podrían resultar sobrestimados. Si observamos la tabla 2 vemos que casi todos los coeficientes del modelo 2 son bastante inferiores a los del modelo 1. Ello muestra que incorporar esta probabilidad a todos los pacientes disminuye las diferencias en el resto de variables y nos permite acercarnos a una valoración menos sesgada y no sobrestimada del coste incremental de una bacteriemia, teniendo en cuenta que el modelo 2 controla por el efecto de los días de estancia. En el modelo 1 el hecho de desarrollar una bacteriemia incrementa entre 2,03 y 3,55 veces el coste del paciente, según el grupo de microorganismos causantes. Esta cifra es similar a la encontrada en un estudio de las mismas características donde el incremento para el total de bacteriemias es de 2,9 veces¹⁸.

En cuanto a la estimación del coste incremental, vemos que solamente estratificando por patología el coste observado de los pacientes del estudio, se produce una reducción importante del coste incremental, de una diferencia bruta de 19.663€ a un coste incremental estratificado de 14.735€ de forma global. Ello se debe a que la agrupación con APR-DRG, que tiene en cuenta la patología, las comorbilidades y algunas características del paciente y del episodio, permite aproximar un primer ajuste de riesgo del coste observado, lo que confirma la elevada capacidad explicativa del agrupador APR-GRD para captar diferencias en consumo de recursos. Además, el

hecho de excluir los grupos de APR-DRG con menos de 10 casos sin bacteriemia proporciona un grupo de comparación más robusto. El coste incremental estimado mediante este método resulta considerablemente válido y consistente; sin embargo, no deja de mantener incorporados los puntos débiles de un análisis que no incluye todos los niveles de ajuste. En un trabajo que utilizaba este mismo método¹⁹, el coste incremental de las bacteriemias nosocomiales fue de 12.853€, muy similar al descrito en el presente trabajo.

En relación al coste incremental estimado mediante el modelo 1, llama la atención que en casi todos los grupos de microorganismos, los costes estimados son superiores a los costes incrementales brutos. Seguramente los coeficientes calculados con este modelo pueden dar una idea del incremento de coste, pero es evidente que no es posible hacer estimaciones con ellos. Por tanto, aunque en algún momento se recomendaba como el mejor método para realizar este tipo de cálculos^{6,18}, en realidad sobrestima el coste incremental. Cuando, en el modelo de ajuste por riesgo del coste por paciente, se incorpora la probabilidad de sufrir una bacteriemia (modelo 2), el coste incremental estimado desciende hasta una media de 11.856€, cifra inferior a la descrita por Roberts et al.²⁰, que describen un coste atribuible a la bacteriemia de 15.275\$.

Park²¹ evalúa el coste de las bacteriemias causadas por MRSA respecto a las causadas por MSSA, también mediante técnicas de *propensity score matching*, e incluye también bacteriemias adquiridas en la comunidad; su coste estimado es de 8.355\$ vs 9.369\$. Aunque nosotros no podemos diferenciar las bacteriemias ocasionadas por un *Staphylococcus aureus* del resto de microorganismos Gram positivos, el coste

incremental estimado para las bacteriemias causadas por este grupo de microorganismos es muy similar (9.509€).

El hecho de realizar este análisis en un único hospital no permite extrapolar los resultados a otros centros, pero asegura una correcta identificación de las bacteriemias. Permite asimismo disponer de unos costes muy precisos puesto que son pocos los hospitales de nuestro entorno que, actualmente, disponen de un sistema de contabilidad analítica tan desarrollado.

El objeto del presente estudio es comparar diferentes metodologías de análisis. Por ello los datos que utiliza son los mismos que se publicaron en esta revista hace cuatro años⁹. Esto podría considerarse una limitación, sin embargo no se actualizaron con el propósito de establecer una comparación directa que se centre en la metodología de ajuste y su impacto en el resultado final.

Es importante evidenciar el impacto para acotar el problema y orientar la implantación de acciones de mejora. En el presente estudio, se observa una disminución del coste incremental ocasionado por la presencia de bacteriemia, y estos resultados están corroborados por un análisis metodológicamente más robusto. En cualquier caso, los valores globales de impacto económico siguen teniendo una magnitud relevante.

El uso de una metodología más elaborada añade consistencia al perfil analítico de este tipo de estudios y refuerza el alcance de los resultados obtenidos.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a los miembros del equipo de control de infecciones y del laboratorio de microbiología, así como a todos los profesionales del hospital. Su trabajo diario nos ha permitido disponer de la información necesaria para realizar este análisis.

Bibliografía

1. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med*. 2010;363:2124-2134.
2. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit*. 2014;28(1):48-54.
3. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):501-509. doi:10.1111/1469-0691.12195.
4. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2011;77(2):93-105.
5. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2008;36(10):S172.e1-e3.
6. Graves N, Weinhold D, Tong E, et al. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):280-292.
7. Mittmann N, Koo M, Daneman N, et al. The economic burden of patient safety targets in acute care: a systematic review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2012;4:141-165.
8. Rosenbaum PR, Rubin DB, Apr N. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 2007;70(1):41-55.
9. Riu M, Terradas R, Sala M, et al. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(3):137-142.
10. Systems 3 M Health Information. Methodology Over-view. Wallingford, CT: 3M Health Information Systems; 1998
11. Horan TC, 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):309-332.
12. Cots F, Chiarello P, Carreras M, et al. Red Española de Costes Hospitalarios (RECH): bases para una gestión clínica basada en la evidencia. *Gestión y Evaluación Costes Sanit*. 2012;13(3):369-383.

13. Instituto Nacional de Estadística. Índice precios al Consumo. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t25/p138&file=inebase&L=0>.
14. Manning WG, Mullahy J. Estimating log models: To transform or not to transform? *J Health Econ.* 2001;20(June 1999):461-494.
15. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43:1130-1139.
16. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):262-270.
17. Sekhon JS, Grieve RD. A matching method for improving covariate balance in cost-effectiveness analyses. *Health Econ.* 2012;21:695-714. doi:10.1002/hec.1748.
18. Plowman R, Graves N, Griffin M a S, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect.* 2001;47(October 2000):198-209.
19. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley T V, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect.* 2005;59(1):33-40.
20. Roberts RR, Scott RD, Cordell R, et al. The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):1424-1432.
21. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection.* 2011;39(2):141-147.

1 **Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and**
2 **Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona**

3

4 Marta Riu

5 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*

6 *Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,*

7 *Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona,*

8 *Spain*

9 Pietro Chiarello

10 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*

11 *Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,*

12 *Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona,*

13 *Spain*

14 Roser Terradas

15 *School of Nursing, Hospital del Mar, Barcelona, Spain*

16 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*

17 Maria Sala

18 *Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona*

19 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*

20 *Redissec (Red de Investigación en Servicios Sanitarios en enfermedades crónicas)*

21 *Universitat Autònoma de Barcelona*

- 22 Enric Garcia-Alzorriz,
- 23 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*
- 24 Xavier Castells,
- 25 *Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona*
- 26 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*
- 27 Santiago Grau
- 28 *Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona*
- 29 *Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain*
- 30 Francesc Cots
- 31 *IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona*

32 Abstract

33 **Aim:** To calculate the incremental cost of nosocomial bacteremia caused by the most common
34 organisms, classified by their antimicrobial susceptibility.

35 **Methods:** We selected patients who developed nosocomial bacteremia caused by
36 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Pseudomonas aeruginosa*.
37 These microorganisms were analyzed because of their high prevalence and they frequently
38 present multidrug resistance. A control group consisted of patients classified within the same
39 all-patient refined-diagnosis related group without bacteremia. Our hospital has an established
40 cost accounting system (full-costing) that uses activity-based criteria to analyze cost
41 distribution.

42 A logistic regression model was fitted to estimate the probability of developing bacteremia for
43 each admission (propensity score) and was used for propensity score matching adjustment.
44 Subsequently, the propensity score was included in an econometric model to adjust the
45 incremental cost of patients who developed bacteremia, as well as differences in this cost,
46 depending on whether the microorganism was multidrug-resistant or multidrug-sensitive.

47 **Results:** A total of 571 admissions with bacteremia matched the inclusion criteria and 82,022
48 were included in the control group. The mean cost was € 25,891 for admissions with
49 bacteremia and € 6,750 for those without bacteremia. The mean incremental cost was
50 estimated at € 15,151 (CI, € 11,570 to € 18,733). Multidrug-resistant *P. aeruginosa* bacteremia
51 had the highest mean incremental cost, € 44,709 (CI, € 34,559 to € 54,859). Antimicrobial-
52 susceptible *E. coli* nosocomial bacteremia had the lowest mean incremental cost, € 10,481 (CI,
53 € 8,752 to € 12,210). Despite their lower cost, episodes of antimicrobial-susceptible *E. coli*
54 nosocomial bacteremia had a major impact due to their high frequency.

55 **Conclusions:** Adjustment of hospital cost according to the organism causing bacteremia and
56 antibiotic sensitivity could improve prevention strategies and allow their prioritization
57 according to their overall impact and costs. Infection reduction is a strategy to reduce
58 resistance.

59 Introduction

60 Bacteremia is a severe infection with high mortality rates. Nosocomial bacteremia
61 constitutes an important part of healthcare related infections. In a study conducted in 12
62 Spanish hospitals that aimed to evaluate the costs of adverse events, healthcare infections
63 were the group with highest incremental costs, representing 64.2% of the total cost of
64 episodes with adverse events [(1)]. Nosocomial bacteremia increases length of stay, hospital
65 costs and mortality rates, as it can trigger more serious events such as septic shock,
66 occasionally with multiple organ failure, and death. The incidence rate of nosocomial
67 bacteremia has been estimated to be between 113 and 189/100,000 inhabitants per year, with
68 an associated mortality of between 21 and 38/100,000 per year [(2)]. The additional per-
69 patient cost at hospital level has been estimated at € 14,735 [(3)] or € 12,853 [(4)]. In a
70 systematic review that analyzed variations in analytical methods to estimate the incremental
71 costs of nosocomial infections, the results for nosocomial bacteremia varied from \$ 5,875 to \$
72 86,500 [(5)]; this disparity reflects differences in patient characteristics, the type of infection,
73 the causative microorganisms, and the calculation methods.

74 Bacteremia caused by multidrug-resistant microorganisms has a worse prognosis than
75 that is caused by antimicrobial-susceptible microorganisms, because multidrug resistance
76 delays and reduces the choice of appropriate treatment. Consequently, adverse effects could
77 be more frequent and the selected antimicrobials are usually more expensive and, due to their
78 broader spectrum, could promote the development of new antimicrobial resistances [(6), (7),
79 (8)]. Population-based studies have estimated the additional costs of antimicrobial resistance
80 at \$ 20 billion in the USA [(9)] and 1.5 billion annually in Europe, of which more than 900
81 million are direct hospital costs [(10)]. In the case of bacteremia, the excess cost of multidrug
82 resistance has been estimated at \$16,918 per patient [(11)]. Unfortunately, the prevalence of

83 multidrug resistant microorganisms is constantly growing, despite various strategies for
84 prevention, which is a concern for health professionals [(9), (10)].

85 The excess cost associated with nosocomial bacteremia is avoidable and can be used
86 as a measure of the impact of these infections. However, some authors have suggested that
87 traditional methods overestimate the incremental cost due to the presence of various types of
88 bias. First, the possibility of developing nosocomial bacteremia is due, in part, to length of
89 exposure. Consequently, a longer hospital stay increases the risk of acquiring an infection. In
90 addition, a hospital-acquired infection increases the length of stay, converting the length of
91 stay into a variable directly related to a time-dependent bias [(12), (13)]. Further biases can
92 also be related to the lack of complete information on all confounding variables (default
93 variable bias) or if the sample analyzed does not include adequate control cases (selection
94 bias) [(13)-(14)].

95 The main source of cost is hospital analytical cost accounting, which includes the cost
96 of all activities conducted in the process of providing healthcare to hospitalized patients and all
97 relevant cost typologies [(15)].

98 Due to the difficulty of identifying the multitude of activities performed in a hospital,
99 currently few hospitals have developed detailed per patient cost accounting. Consequently,
100 most studies analyzing bacteremia costs are based on secondary estimates rather than real
101 costs [(5), (16)-(17)]. These methodologies lose sensitivity in showing the variability of costs
102 due to the specific circumstances that affect the type and number of activities performed in
103 the treatment of each patient according to their characteristics and needs. The use of costs
104 based on analytical cost accounting systems ensures that the variability of clinical practice is
105 sufficiently captured in terms of resource use. A recently published study on the economic
106 impact of adverse events showed the advantages and strengths of the use of activity-based
107 costing and full costing techniques in healthcare economic evaluation [(1)].

108 Differentiating the incremental cost of bacteremia by microorganisms according to
109 their antimicrobial sensitivity or resistance would contribute to a better understanding of the
110 magnitude of the economic burden of resistance. In addition, such an analysis would help to
111 evaluate the effectiveness of initiatives attempting to antimicrobial resistance and would
112 provide valuable information on the areas that should be prioritized to control healthcare
113 infections [(18), (19)(20) (21)].

114 **Objective**

115 The main aim of the study was to calculate the incremental cost of nosocomial bacteremia
116 caused by the most common organisms, classified by antibiotic sensitivity.

117 **Material and methods**

118 A retrospective study was conducted at Hospital del Mar, Barcelona, a teaching
119 hospital equipped with 400 beds that provides medical and surgical care and has a catchment
120 area of 300,000 inhabitants.

121 The study population consisted of patients admitted to the hospital from 2005 to
122 2012. All discharges were classified with the all-patient refined-diagnosis-related group (APR-
123 DRG) v. 24.0 grouper. Admitted patients who developed nosocomial bacteremia caused by
124 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* or *Pseudomonas aeruginosa*
125 and all control patients classified within the same APR-DRG groups were selected. These
126 microorganisms were analyzed because of their high prevalence, and, in our environment,
127 often have multidrug resistance.

128 Nosocomial bacteremia was defined according to the Center for Disease Control
129 definitions [(22),]. Magiorakos[(23)] criteria were used to identify multidrug resistant
130 microorganisms (Table 1).

131 Admissions grouped into non-specific APR-DRG were excluded. Patients with two or
132 more episodes of bacteremia during the same hospital stay were also excluded because of
133 their specific risk factors [(24)].

134 The dependent variable was the cost of the hospitalization episode. The main
135 explanatory variable was the presence of nosocomial bacteremia. Additional study variables
136 were age and sex, type of admission (emergency or elective), type of treatment (medical or
137 surgical), discharge status (alive or deceased), admission diagnosis, the presence of
138 complications, level of comorbidities as measured by the Elixhauser index [(1)], intensive care
139 unit (ICU) admission, and length of hospital stay (in days) prior to bacteremia detection.

140 The total costs of hospital admissions with nosocomial bacteremia caused by the
141 selected microorganisms were analyzed by taking into account the antimicrobial susceptibility
142 of each microorganism. This group of patients was compared with the control group.

143 Clinical information on the hospitalization process of each patient included in the study
144 was obtained from the minimum dataset of hospital discharges and from the hospital
145 information system, which has an established cost accounting systems (full-costing) in which
146 cost distribution is based on activity-based criteria[25]. All costs were adjusted to 2012 price
147 levels according to the national price index published by Spain's National Institute of Statistics
148 [(26)]. Admissions with bacteremia were identified using the dataset collected by the infection
149 control department, which prospectively follows up all episodes of bacteremia.

150 A descriptive analysis was performed of all variables of admissions with and without
151 bacteremia and of microorganism sensitivity. The Chi-square test was used to compare
152 categorical variables and the comparison of mean values was performed using ANOVA test.

153 A logistic regression was fitted to estimate, for each admission, the probability of
154 developing bacteremia (propensity score) and was used for propensity score matching

155 adjustment [(27)]. Subsequently, the propensity score was included in an econometric model
156 to adjust the incremental cost of patients who developed bacteremia, as well as differences in
157 this cost, depending on whether the microorganism was multidrug-resistant or multidrug-
158 sensitive.

159 The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Hospital del
160 Mar, Parc de Salut Mar. Any patient-level data was anonymized, and no additional informed
161 consent was required.

162 **Results**

163 There were 177,378 discharges in the study period, of which 0.96% had an episode of
164 bacteremia (n = 1,703). Of these, 669 (39.3%) were episodes of nosocomial bacteremia caused
165 by the above-mentioned microorganisms. Finally, 571 admissions with bacteremia met the
166 inclusion criteria and 82,022 treated in the same period and grouped in the same APR-DRG
167 who did not develop nosocomial bacteremia were included in the control group. Table 2 shows
168 the characteristics of the selected episodes. At hospital admission, patients from both groups
169 had similar levels of comorbidities (Elixhauser index) and requirements for surgical
170 intervention, although patients who developed bacteremia were more likely to be admitted to
171 the ICU and had higher mortality and resource consumption (measured by APR-DRG weight
172 and average cost).

173 Among the 571 episodes with bacteremia, the most frequently isolated microorganism
174 was *E. coli* (184 episodes), followed by *S. aureus* (108 episodes). The least frequent
175 microorganism was *P. aeruginosa* (86 episodes), which nevertheless showed the highest
176 percentage (40.7%) of episodes with multidrug resistance. Overall, 29.2% of microorganisms
177 showed multidrug resistance (Table 3). About 16% of nosocomial bacteremia were
178 polymicrobial.

179 The total cost was € 568,464,250. The 571 admissions with bacteremia represented
180 0.69% of analyzed admissions and 2.6% of total observed cost (Table 4).

181 The mean cost of admissions with bacteremia was € 25,891. Nosocomial bacteremia
182 caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* was the most costly with a mean observed cost of
183 € 38,872; episodes caused by multidrug-resistant *E. coli* had the lowest mean cost, € 16,754
184 (Table 4).

185 The mean incremental cost was estimated at € 15,151 (CI, € 11,570 to € 18,733) and
186 was related to an increase of € 8,651,221 in total hospital costs. As shown in Table 5,
187 multidrug-resistant *P. aeruginosa* bacteremia had the highest incremental cost, € 44,709 (CI €
188 34,559 to € 54,859). Despite being one of the less common microorganisms, *P. aeruginosa* had
189 a substantial impact on total costs, amounting to € 1,564,817. The mean incremental cost was
190 € 8,872 for multidrug-resistant *E. coli* bacteremia and was € 10,481 (CI € 8,752 to € 12,210) for
191 antimicrobial-susceptible *E. coli* nosocomial bacteremia, which represented the second highest
192 total cost (€ 1,519,735). Despite its lower mean incremental cost compared with other
193 causative agents, antimicrobial-susceptible *E. coli* nosocomial bacteria had a major impact due
194 to its high frequency.

195 Multidrug-sensitive nosocomial polymicrobial bacteremia also had a major impact on
196 cost, amounting to € 19,009 (CI € 14,917 to € 23,100 IC), and represented a total incremental
197 cost of € 1,311,987.

198 Discussion

199 The 571 admissions developing nosocomial bacteremia during the 8 years analyzed
200 increased total hospital costs by € 8,651,221, more than € 1,000,000 per year. The mean
201 additional cost was € 15,151 per admission. Substantial differences were found between

202 organisms. Multidrug-resistant *P. aeruginosa* bacteremia had the highest economic impact,
203 with a mean incremental cost of € 44,709.

204 The characteristics and implications of the *S. aureus* bacterium have been constantly
205 studied since the first epidemic of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in the 1960s [(28)].
206 The observed costs related to multidrug-sensitive *S. aureus* (MSSA) ranged from \$ 9,839 to \$
207 59,245. Reported costs for MRSA have ranged from \$ 11,045 to \$ 84,436 [(29), (30)]. A study
208 analyzing patients with *S. aureus* bacteremia in 27 Spanish hospitals [(30)] reported that the
209 cost of MSSA was € 9,839 and the cost of MRSA was € 11,044, slightly lower than those found
210 in the present work.

211 Two previous studies have evaluated the cost of MRSA bacteremia compared with
212 MSSA bacteremia using propensity score matching techniques, although their findings are not
213 clearly comparable with those of this study. The first [(31)] included community-acquired
214 bacteremia in selected cases; the estimated cost was \$ 8,355 (MSSA) vs. \$ 9,369 (MRSA). The
215 second [(32)] analyzed the cost of patients with and without ICU admission separately; among
216 the former, those who developed MRSA bacteremia were associated with higher costs (with
217 an odds ratio of 2 relative to MSSA), while non-ICU patients showed no significant difference in
218 cost.

219 *E. coli* was the most frequent bacteremia found in this study (32.2% of total episodes)
220 and showed the lowest multidrug resistance (21.2%). Its mean incremental cost estimate was
221 lower than those of other microorganisms but it had the second highest total economic impact
222 due to its high frequency. The adjusted cost of multidrug-resistant *E. coli* was lower than that
223 for multidrug-sensitive episodes.

224 *E. coli* is one of the most frequent microorganisms causing bacteremia, whether
225 hospital- or community-acquired [(33)(34)(35)], and has an increasing share of multidrug
226 resistance [13, 36]. Nevertheless, very few studies have analyzed the impact of this

227 microorganism on hospital cost. This could be because *E. coli* bacteremia usually results from
228 urinary tract infections, which are generally low-severity and produce few complications.
229 However, because of its frequency, this microorganism warrants study.

230 In a systematic review of the economic impact of multidrug resistance [(17)], only one
231 of the studies described the costs of *E. coli* bacteremia and found observed mean costs of €
232 13,709 for multidrug-resistant microorganism, € 8,683 for multi-sensitive microorganism and €
233 5,026 for those related to multidrug resistance; these costs are lower than those observed in
234 our cohort with this organism, which can be explained by the inclusion of community-acquired
235 bacteremia episodes.

236 Other studies mentioned in the same review analyzed the costs of infections caused by
237 *E. coli* and *K. pneumoniae* and included different types of infections, not only bacteremia. In
238 our study, the mean observed cost was € 21,883 for *E. coli* multidrug-sensitive episodes, €
239 16,754 for multidrug-resistant episodes, € 25,222 for multidrug-sensitive *K. pneumoniae*
240 episodes and € 35,100 for multidrug-resistant episodes. The results were considerably higher
241 for *K. pneumoniae* episodes; consequently, although both microorganisms belong to the same
242 family, their inclusion in the same study does not seem an appropriate strategy. The cost
243 described in the above-mentioned review and attributable to multidrug resistance for both
244 microorganisms ranged from \$ 1,587 to \$ 30,093. The authors attribute this substantial
245 disparity to the differences in cost of living among the countries included in the study. We
246 believe that this may explain some of the differences but that differences in the patients
247 enrolled and in calculation methods may also have had an influence.

248 An analysis of the cost of infections (except urinary tract infections) caused by *E. coli*
249 and *K. pneumoniae* also found high incremental costs, with a mean cost of \$ 41,353 for
250 multidrug-resistant and \$ 24,902 for multidrug-sensitive microorganisms [(36)]. Likewise, in
251 patients with multidrug-resistant *E. coli* or *K. pneumoniae* nosocomial infection, Roberts et al

252 [8] found a mean cost of \$ 39,403, similar to our results for bacteremia caused by multidrug-
253 resistant *K pneumoniae* (€ 35,100) but clearly higher than the mean cost of bacteremia caused
254 by multidrug-resistant *E. coli* (€ 16,754).

255 *P. aeruginosa* was the microorganism with the highest proportion of multidrug
256 resistance and also showed a higher estimated incremental cost for both multidrug-sensitive
257 episodes (€ 16,042) and multidrug-resistant episodes (€ 44,709). These results are consistent
258 with those found by our team in a previous study, in which the cost of infection/colonization
259 by *P. aeruginosa* was € 4,933 for multidrug-sensitive episodes and € 12,351 for multidrug-
260 resistant episodes, despite the lower costs in our study; however, in that study, bacteremia as
261 well as infection and colonization were included in the cost analysis [(21)]. Findings from other
262 studies show higher costs in patients infected with or colonized by *P. aeruginosa*. For episodes
263 with imipenem-resistance the mean hospital post-culture cost was \$ 251,495 for multidrug-
264 resistant microorganisms and was \$ 166,196 for multidrug-sensitive microorganisms [(20)].
265 Neidell et al [(37)] found an incremental cost of \$ 25,300 for infection with multidrug-resistant
266 *P. aeruginosa* compared to multidrug-sensitive *P. aeruginosa*. These results are very similar to
267 the findings of the present study, since the estimated cost of nosocomial episodes of
268 multidrug-resistant *P. aeruginosa* bacteremia was € 28,667 higher than that of multidrug-
269 sensitive *P. aeruginosa* bacteremia. Nevertheless, the high levels of cost found in these
270 analyses may be because most infections caused by *P. aeruginosa* occur in advanced stages of
271 illness or in immunocompromised patients [(20)].

272 There is evidence that a significant proportion of nosocomial infections could be
273 avoided. Findings from a review article suggest that the figure could be higher than 20% [(38)].
274 Some authors believe that the ability of experts to properly compare the effectiveness of
275 prevention strategies for nosocomial infections is severely limited by the multiplicity of
276 pathogens and the changing epidemiology of multidrug resistance in different centers [(39)].

277 As clearly shown in literature, several strategies to prevent nosocomial infections and reduce
278 antibiotic resistance have been implemented [(40) (41) (42) (43)]. Nevertheless, most of the
279 reported experiences have been conducted in strongly controlled environments, such as ICUs,
280 where, in the USA [(44)], a 58% reduction in nosocomial catheter-related bacteremia was
281 estimated in 2008 compared with 2004. In addition, after application of specific hospital
282 programs, two studies found decreases of 41.7% [(41)] and 73.9% [(42)] in bacteremia
283 associated with central venous catheters.

284 The success of clinical measures in reducing antimicrobial resistance has varied [(9),
285 (10), (18)] and some measures have had substantial success, such as in Denmark, where the
286 rate of MRSA bacteremia decreased from 32% in 1968 to less than 2% in the last few years
287 [(28)].

288 This study analyzed the hospital costs of all nosocomial bacteremia caused by the most
289 common organisms in a tertiary-care teaching hospital in Barcelona. The aim was to expand
290 the findings of other studies that included only a single microorganism in the analysis and
291 which were often based on a single outbreak of bacteremia or on bacteremia in a single
292 hospital area. The analytical structure of our study has limitations: first, we used information
293 from a single hospital center, which could affect extrapolation of the results. Second, we
294 excluded health care-associated bacteremia, which is always the result of a previous contact
295 with the hospital. Thus, the episode of hospitalization represents an entirely avoidable cost.
296 Finally, costs were calculated from the perspective of the hospital and inpatient care.

297 The strength of this study lies in the exhaustiveness and thoroughness of the process
298 of identifying bacteremia. Episodes were selected according to the protocols of the
299 professionals involved in the infection control program and not by using administrative
300 databases, as often occur in similar studies. It has been estimated that administrative-only
301 information identifies only 20% of infections [(45)]. Importantly, this study analyzed real

302 hospital costs elaborated with an activity-based costing system instead of tariffs or estimates
303 from other sources.

304 In line with the results of other authors [(12), (13)], our results showed that length of
305 hospital stay is an important factor that should always be taken into account and controlled
306 for. Admissions with bacteremia, on average, developed the infection on the 14th day of stay
307 while admissions without bacteremia had a mean length of stay of 10 days; in other words,
308 admissions without bacteremia are discharged before the date when bacteremia usually
309 develops. In this analysis we used a propensity-score matching approach to minimize potential
310 time-dependent bias and selection bias.

311 This study also highlights the importance of conducting interventions to control
312 multidrug resistance, as conducted in some hospitals by implementing specific programs
313 [(46)].

314 The adjustment of hospital cost for the organism causing bacteremia and for antibiotic
315 sensitivity allows prevention strategies to be improved and prioritized according to their global
316 impact and costs. Importantly, infection reduction is a strategy to reduce antimicrobial
317 resistance.

318 **Acknowledgments**

319 The authors would like to thank professionals from the hospital to the team and
320 especially infection control and microbiology laboratory. Without their work we could not have
321 this information.

322 References

- 323 1. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, Castells X, Giraldo P, Martínez N, et al. [Assessing
324 the economic impact of adverse events in Spanish hospitals by using administrative
325 data]. *Gac Sanit.* 2014;28(1):48–54.
- 326 2. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial
327 bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical Microbiology and
328 Infection.* 2013. p. 501–9.
- 329 3. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, et al. [Costs associated with
330 nosocomial bacteraemias in a University Hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012
331 30(3):137–42.
- 332 4. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley T V, Leclercq P. Costs associated with hospital-
333 acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect* 2005 Jan;59(1):33–40.
- 334 5. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of
335 hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect* 2011 Feb;77(2):93–105.
- 336 6. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas
337 multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
338 y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*
339 2013;31(6):402–9.
- 340 7. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with
341 extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a
342 systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007 Nov;60(5):913–20.
- 343 8. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal
344 costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications
345 for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009 Oct 15;49(8):1175–84.
- 346 9. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available from:
347 <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 348 10. EMEA doc. ref. EMEA/576176/2009. The bacterial challenge : time to react.
349 ECDC/EMEA. (ECDC). Stockholm; 2009. Available from:
350 http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
351
- 352 11. Roberts RR, Scott RD, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al. Costs
353 attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of
354 economic methods. *Med Care.* 2010;48(11):1026–35.
- 355 12. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2008
356 Dec;36(10):S172.e1–3.

- 357 13. Graves N, Weinhold D, Tong E, Birrell F, Doidge S, Ramritu P, et al. Effect of healthcare-
358 acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*
359 2007 Mar;28(3):280–92.
- 360 14. Beyersmann J, Kneib T, Schumacher M, Gastmeier P. Nosocomial infection, length of
361 stay, and time-dependent bias. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(3):273–6.
- 362 15. Cots F, Chiarello P, García-alzórriz E, Peláez E, Castells X. Cost de l'activitat assistencial.
363 Variable de resultat per a la gestió clínica. Barcelona; 2010 p. 16–27. Available from:
364 <https://www.rechosp.org/mybox/cms/1505>
- 365 16. Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daurès JP. Additional
366 direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in
367 a French university hospital. *J Hosp Infect* 2008 Feb;68(2):130–6.
- 368 17. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial
369 multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev*
370 *Anti Infect Ther* 2013 Mar;11(3):321–31.
- 371 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance
372 surveillance in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2012.
- 373 19. Larson EL. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant
374 infections. *Med Care*. 2010;48(9):767–75.
- 375 20. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem
376 resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on
377 clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 Jan;31(1):47–53.
- 378 21. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial
379 multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 2012
380 Jan;12(1):122.
- 381 22. Horan TC, Andrus M, Dudeck M a. CDC/NHSN surveillance definition of health care-
382 associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting.
383 *Am J Infect Control* 2008 Jun;36(5):309–32.
- 384 23. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al.
385 Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an
386 international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.
387 *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar;18(3):268–81.
- 388 24. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB. Risk factors for
389 recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol*
390 *Infect* 2011 Aug;17(8):1148–54.
- 391 25. Cots F, Chiarello P, Carreras M, González JG, Heras D, de Imaña M, Vecina F, del Oro M
392 VN. Red Española de Costes Hospitalarios (RECH): bases para una gestión clínica
393 basada en la evidencia. *Gestión y Evaluación Costes Sanit*. 2012;13(3):369–83.

- 394 26. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Índice de precios al consumo. Available
395 from:
396 <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t25/p138&file=inebase&L=0>
- 397 27. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, et al. Results of
398 multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and
399 propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*
400 2006 Feb 1;163(3):262–70.
- 401 28. Nielsen KL, Pedersen TM, Udekwi KI, Petersen A, Skov RL, Hansen LH, et al. Fitness
402 cost: a bacteriological explanation for the demise of the first international methicillin-
403 resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012
404 Jun;67(6):1325–32.
- 405 29. Filice G a, Nyman J a, Lexau C, Lees CH, Bockstedt L a, Como-Sabetti K, et al. Excess
406 costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with
407 *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 Apr;31(4):365–
408 73.
- 409 30. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L. Cost of bacteraemia caused by
410 methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: A
411 retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:722–8.
- 412 31. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant
413 *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection* 2011 Apr;
414 39(2):141–7.
- 415 32. Ben-David D, Novikov I, Mermel L a. Are there differences in hospital cost between
416 patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream
417 infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect*
418 *Control Hosp Epidemiol* 2009 May;30(5):453–60.
- 419 33. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors
420 and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-
421 beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010 May;48(5):1726–31.
- 422 34. Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, Pruessner F, Prattes J, Eigl S, et al. Characteristics of
423 hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria.
424 *PLoS One* 2014 Jan;9(8):e104702.
- 425 35. Ghadiri H, Vaez H, Khosravi S, Soleymani E. The antibiotic resistance profiles of bacterial
426 strains isolated from patients with hospital-acquired bloodstream and urinary tract
427 infections. *Crit Care Res Pract* 2012 Jan;2012:890797.
- 428 36. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum
429 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes
430 and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*.
431 2006;27(11):1226–32.

- 432 37. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, et al. Costs of healthcare- and
433 community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-
434 susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2012 Sep;55(6):807–15.
- 435 38. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections:
436 an overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003 Aug;54(4):258–66.
- 437 39. Septimus E, Weinstein R a, Perl TM, Goldmann D a, Yokoe DS. Approaches for
438 preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp*
439 *Epidemiol* 2014 Jul;35(7):797–801.
- 440 40. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An
441 intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J*
442 *Med*. 2006;355:2725–32.
- 443 41. Yilmaz G, Caylan R, Aydin K, Topbas M, Koksali I. Effect of education on the rate of and
444 the understanding of risk factors for intravascular catheter-related infections. *Infect*
445 *Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:689–94.
- 446 42. Terradas R, Riu M, Segura M, Castells X, Lacambra M, Alvarez JC, et al. Results of a
447 multidisciplinary and multifocal project to reduce bacteraemia caused by central
448 venous catheters in non critical patients in a university hospital. *Enferm Infecc*
449 *Microbiol Clin*. 2011;29(1):14–8.
- 450 43. Freixas N, Bella F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Gudiol F. Impact of a multimodal
451 intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU
452 wards: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:838–44.
- 453 44. Burden AR, Torjman MC, Dy GE, Jaffe JD, Littman JJ, Nawar F, et al. Prevention of
454 central venous catheter-related bloodstream infections: is it time to add simulation
455 training to the prevention bundle? *J Clin Anesth* 2012 Nov;24(7):555–60.
- 456 45. Greene LLR. Healthcare-Associated Infections. The regulatory landscape. *Infection*
457 *Control Today*. Phoenix; 2013. Available from:
458 [http://www.infectioncontrolday.com/digital-issues/2013/06/healthcare-associated-](http://www.infectioncontrolday.com/digital-issues/2013/06/healthcare-associated-infections.aspx)
459 [infections.aspx](http://www.infectioncontrolday.com/digital-issues/2013/06/healthcare-associated-infections.aspx)
- 460 46. Carlet J. The World Alliance Against Antibiotic Resistance -WAAAR- declaration against
461 antibiotic resistance 2014. Available from: [http://www.ac2bmr.fr/index.php/en/waaar-](http://www.ac2bmr.fr/index.php/en/waaar-declaration)
462 [declaration](http://www.ac2bmr.fr/index.php/en/waaar-declaration) .

463 Table 1. Criteria used to identify multidrug-resistant microorganisms

Microorganisms	Antimicrobial category	Antimicrobial agents
<i>E. coli</i> * <i>K. pneumoniae</i> *	Aminoglycosides	Amikacin
		Gentamicin
		Tobramycin
	Carbapenems	Ertapenem
		Imipenem
		Meropenem
	1st or 2nd generation cephalosporins	Cefazoline
		Cefuroxime
	3rd or 4th generation cephalosporins	Cefotaxime
		Ceftazidime
Cefepime		
<i>P. aeruginosa</i> *	Aminoglycosides	Amikacin
		Gentamicin
		Tobramycin
	Monobactams	Aztreonam
	Cephalosporins with antipseudomonal activity	Ceftazidime
		Cefepime
	Quinolones	Ciprofloxacin
		Levofloxacin
	Ureidopenicillins	Piperacillin +
		Tazobactam
Carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
Polymyxins	Colistin	
<i>S. aureus</i> **	Penicillins	Oxacillin
		Cloxacillin
		Methicillin
	Glycopeptides	Vancomycin

464 * Microorganisms were considered to be multidrug-resistant if identified as such by the
 465 microbiologist or if they had developed resistance to three or more antibiotics family.

466
 467 ** Microorganisms were considered to be multidrug-resistant if they developed resistance to
 468 one antibiotic family.

469 Table 2. Patients without and with bacteremia, characteristics, and average cost of the episode

	Patients without bacteremia		Patients with bacteremia				P-value
			antibiotic-sensitive		multidrug-resistant		
Number of patients	82,022		404		167		
Male sex (N, %)	43,256	52.7	249	61.6	101	60.5	<0.000
Age (mean, SD)	67.1	17.0	64.7	15.8	67.2	14.7	0.017
Urgent admission (N, %)	53,171	64.8	291	72.0	126	75.4	<0.000
Surgical patient (N, %)	34,534	42.1	193	47.8	67	40.1	0.062
Intensive care unit admission (N, %)	4,508	5.5	128	31.7	51	30.5	<0.000
Exitus (N, %)	3,852	4.7	112	27.7	52	31.1	<0.000
Elixhauser index (mean, SD)	2.6	1.9	2.6	1.7	2.8	1.9	0.428
APR-DRG weight (mean, SD)	1.1539	0.8405	1.9435	2.2947	1.8310	2.0532	<0.000
Length of hospital stay (mean, SD)	10.8	10.3	32.2	28.0	37.2	24.4	<0.000
Length of hospital stay prior to bacteremia (mean, SD)	-		14.5	15.2	18.5	13.4	-
Total cost observed (mean, SD)	6,750	7,619	24,960	31,154	28,143	23,964	<0.000

470 Abbreviation: APR-DRG = all-patient refined-diagnosis related group.

471 Table 3. Distribution of bacteremia according to the causative organism and its antibiotic
 472 sensitivity.

	multidrug-sensitive		multidrug-resistant		Total
	N	%	N	%	
<i>S. aureus</i>	70	64.8	38	35.2	108
<i>E. coli</i>	145	78.8	39	21.2	184
<i>K. pneumoniae</i>	69	67.6	33	32.4	102
<i>P. aeruginosa</i>	51	59.3	35	40.7	86
Polimicrobial	69	75.8	22	24.2	91
Total	404	70.8	167	29.2	571

473

474 Table 4. Average and total cost among all patients according to the causative organism and its
 475 antibiotic sensitivity.

Patients	N	%	Observed cost	
			mean	total
Without bacteremia	82,022	99.3	6,750	553,680,489
With bacteremia	571	0.69	25,891	14,783,761
Total	82,593	100.0	6,883	568,464,250
Microorganism group				
<i>S. aureus</i> (MDSM)	70	12.3	22,851	1,599,541
<i>S. aureus</i> (MDRM)	38	6.7	24,468	929,792
<i>E. coli</i> (MDSM)	145	25.4	21,883	3,173,003
<i>E. coli</i> (MDRM)	39	6.8	16,754	653,392
<i>K. pneumoniae</i> (MDSM)	69	12.1	25,222	1,740,292
<i>K. pneumoniae</i> (MDRM)	33	5.8	35,100	1,158,312
<i>P. aeruginosa</i> (MDSM)	51	8.9	30,201	1,540,266
<i>P. aeruginosa</i> (MDRM)	35	6.1	38,872	1,360,505
Polymicrobial (MDSM)	69	12.1	29,431	2,030,733
Polymicrobial (MDRM)	22	3.9	27,179	597,938
Total number of patients with bacteremia	571	100.0	25,891	14,783,775

476 MDSM = multidrug-sensitive microorganism; MDRM = multidrug-resistant microorganism

477

478 Table 5. Average incremental cost and impact on cost of the distinct causative organisms and
 479 their antibiotic sensitivity.

Microorganism group	Patients		Incremental cost			Impact on costs	
	N	%	Mean	Confidence interval		Total	%
<i>S. aureus</i> (MDSM)	70	12.3	9,350	7,215	11,485	654,500	7.6
<i>S. aureus</i> (MDRM)	38	6.7	14,372	10,426	18,317	546,136	6.3
<i>E. coli</i> (MDSM)	145	25.4	10,481	8,752	12,210	1,519,745	17.6
<i>E. coli</i> (MDRM)	39	6.8	8,872	6,588	11,155	346,008	4.0
<i>K. pneumoniae</i> (MDSM)	69	12.1	13,864	11,019	16,709	956,616	11.1
<i>K. pneumoniae</i> (MDRM)	33	5.8	18,208	12,663	23,754	600,864	6.9
<i>P. aeruginosa</i> (MDSM)	51	8.9	16,042	11,956	20,127	818,142	9.5
<i>P. aeruginosa</i> (MDRM)	35	6.1	44,709	34,559	54,859	1,564,815	18.1
Polymicrobial (MDSM)	69	12.1	19,009	14,917	23,100	1,311,621	15.2
Polymicrobial (MDRM)	22	3.9	15,138	6,932	23,344	333,036	3.8
Total	571	100	15,151	11,570	18,733	8,651,221	100.0

480 MDSM = multidrug-sensitive microorganism; MDRM = multidrug-resistant microorganism

Incremental Cost of Nosocomial Bacteremia According to the Focus of Infection and Antibiotic Sensitivity of the Causative Organism in a University Hospital

Authors

Marta Riu

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Pietro Chiarello

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Roser Terradas

School of Nursing, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Maria Sala

Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Redissec (Red de Investigación en Servicios Sanitarios en enfermedades crónicas)

Universitat Autònoma de Barcelona

Enric Garcia-Alzorriz,

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Xavier Castells,

Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Santiago Grau

Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Francesc Cots

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona

Keywords

Nosocomial bacteremia, economic impact, hospital costs, multidrug-resistant microorganisms, source of bacteremia.

Corresponding author:

Marta Riu

Hospital del Mar

Passeig Marítim 25-29

08003, Barcelona

e-mail: 20138@parcdesalutmar.cat

Alternate corresponding author:

Francesc Cots

Hospital del Mar

Passeig Marítim 25-29

08003, Barcelona

E-mail: 91188@parcdesalutmar.cat

Key points

This article analyzes the costs of nosocomial bacteremia caused by the most common microorganisms in a tertiary university hospital. The aim was to provide information on a little discussed aspect of nosocomial bacteremia, namely the causative source.

Abstract

Background:

To estimate the incremental cost of nosocomial bacteremia according to the causative focus and classified by antibiotic sensitivity of microorganism.

Methods:

Patients admitted to the hospital from 2005 to 2012 were included in the study. We analyzed total hospital costs of patients with nosocomial bacteremia caused by microorganisms with high prevalence or multidrug-resistance. A control group was defined selecting patients without bacteremia in the same DRG group.

Our hospital has a cost accounting system (full-costing) that uses activity-based criteria to estimate per-patient costs.

A logistic regression was fitted to estimate the probability of developing bacteremia (propensity score) and used for propensity score matching adjustment. This propensity score was included in an econometric model to adjust the incremental cost of patients with bacteremia differentiating for causative focus and antibiotic sensitivity.

Results:

The total cost was € 568,464,250. The 571 admissions with bacteremia represented 0.69% of selected admissions and 2.6% of total observed cost. The mean incremental cost was € 15,526 (CI, € 11,230 to € 19,822). The highest incremental costs were found for primary or unknown sources of bacteremia: € 26,082 for antimicrobial-susceptible bacteremia, € 29,186 for multidrug-resistant bacteremia. Bacteremia caused by multidrug-sensitive urine infection had the lowest incremental cost, € 6,786.

Conclusions:

Bacteremia was associated with an annual increase of € 1,108,190 over total hospital costs. Accurate information about source and antibiotic sensitivity of the causative organism provides a helpful tool for improving the outline of the problem and, consequently, to establish and prioritize strategies for its prevention.

Introduction

Nosocomial infections are one of the main adverse effects of healthcare. In a study of the costs of adverse events conducted in 12 Spanish hospitals, these infections represented 64.2% of the total cost of adverse events [1]. Bacteremia worsens the prognosis of infections, since it can trigger septic shock, with multiorgan failure, which increases mortality, hospital stay, and costs.

In Spanish hospitals, the prevalence of nosocomial infections in 2014 was 5.6% of admitted patients and a substantial proportion of these infections, 15.3%, were bloodstream infections [2]. The cost increase of hospital care due to the presence of bacteremia covers a wide range, oscillates between \$5,875 and \$86,500 [3] due to the wide variation in patient profiles, the type of infection, the causative microorganisms, and calculation methods. The few analyses including all patients in a hospital have reported excess costs of 14,735€ [4] and 12,853€ [5]. These costs increase when the causative microorganism is resistant to antimicrobials, since the costs of bacteremia episodes caused by multiresistant organisms have been estimated to exceed those of episodes caused by multisensitive organisms by \$16,918 [6].

The development of an infection and the consequent risk of bacteremia while a patient is receiving healthcare is often a problem of healthcare quality. The associated excess costs are used as a measure of the impact of these infections, although some authors have suggested that traditional ways of calculating these costs overestimate the increase due to the existence of various types of bias [3, 7, 8].

Analytic accounting evaluates the cost of all interventions in patients while receiving healthcare and incorporates all relevant costs [9]. Therefore, it can be considered as the best cost calculation method, since it faithfully reflects variability in clinical practice, even though, due to its complexity, this form of accounting is only available in a few hospitals. The above-mentioned study of the economic impact of adverse events in 12 Spanish hospitals [1] demonstrated the strengths of using full costing techniques compared with the secondary estimates employed in many studies [3, 10, 11]. Consequently, this strategy may be useful to identify the cost of bloodstream infections according to

the causative focus, since it provides information for prioritizing resources to reduce this problem and allows evaluation of the effectiveness of initiatives to reduce them [12-15].

The main aim of the study was to calculate the incremental cost of nosocomial bacteremia according the causative focus, classified by the antibiotic sensitivity of the causative organism.

METHODS

A retrospective study was conducted at Hospital del Mar, Barcelona, a teaching hospital equipped with 400 beds and providing medical and surgical care. The hospital has a catchment area of 300,000 inhabitants.

The study population consisted of patients admitted to the hospital from 2005 to 2012. All discharges were classified with the all-patient refined-diagnosis-related group (APR-DRG) v. 24.0 grouper. We selected admitted patients developing nosocomial bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* or *Pseudomonas aeruginosa* and all control patients classified within the same APR-DRG groups. These microorganisms were analyzed because of their high prevalence, and, in Spain, are often multidrug-resistant.

We excluded admissions grouped into non-specific APR-DRG. Patients with two or more episodes of bacteremia during the same hospital stay were also excluded because of their specific risk factors[16].

The dependent variable was the cost of the hospitalization episode. The main explanatory variable was the presence of nosocomial bacteremia. Additional study variables were age and sex, type of admission (emergency or elective), admission diagnosis, type of treatment (medical or surgical), discharge status (alive or deceased), level of comorbidities as measured by the Elixhauser index [1], the presence of complications, intensive care unit (ICU) admission, length of hospital stay (in days) prior to bacteremia detection and the likelihood of developing a bacteremia estimated by applying the propensity score.

The total costs of hospital admissions with nosocomial bacteremia caused by the selected microorganisms and according the source of the bacteremia were analyzed by taking into account the antimicrobial susceptibility of each microorganism. This group of patients was compared with the control group.

Definition of bacteremia and the criteria used to define the sources of infection causing bacteremia were based on Center for Disease Control definitions [17]. Magiorakos [18] criteria were used to identify multidrug resistant microorganisms (Table 1).

Clinical information on the hospitalization process of each patient included in the study was obtained from the minimum dataset of hospital discharges and from the hospital information system, which has an established cost accounting systems (full-costing) in which cost distribution is based on activity-based criteria [19]. All costs were adjusted to 2012 price levels according to the national price index published by Spain's National Institute of Statistics [20]. Admissions with bacteremia were identified using the dataset collected by the infection control department, which prospectively follows up all bacteremia episodes.

A descriptive analysis was conducted of all variables of admissions with and without bacteremia and of microorganism sensitivity. The Chi-square test was used to compare categorical variables and mean values were compared using the ANOVA test.

A logistic regression was fitted to estimate, for each admission, the probability of developing bacteremia (propensity score) and was used for propensity score matching adjustment [21]. Subsequently, the propensity score was included in an econometric model to adjust the incremental cost of patients who developed bacteremia, as well as differences in this cost, depending on the infection causing the bacteremia and whether it was classified by the antibiotic sensitivity of the causative organism.

The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. All patient-level data were anonymized, and no additional informed consent was required.

RESULTS

Of the 177,378 discharges included in the study, 1,703 (0.96%) developed an episode of bacteremia. Of these, 669 (39.3%) were caused by the previously defined microorganisms. Finally, 571 admissions with bacteremia met the inclusion criteria and 82,022 treated in the same period and grouped in the same APR-DRG who did not develop nosocomial bacteremia were included in the control group. The characteristics of the selected episodes are shown in Table 2. At hospital admission, patients from both groups had similar levels of comorbidities (Elixhauser index) and requirements for surgical intervention, although patients who developed bacteremia were more likely to be admitted to the ICU and had higher mortality and resource consumption (measured by APR-DRG weight and average cost).

The most frequent source of bacteremia was urinary tract infection (UTI), with 136 (23.8%) cases, followed by non-surgical abdominal infection, with 102 (17.9%) cases. The least frequent, 37 episodes (6.5%), were grouped as other infections. Overall, 29.2% of causative microorganisms showed multidrug resistance (Table 3). Infections related to endovascular devices were associated with the highest percentage (37.2%) of episodes with multidrug resistance, followed by respiratory infections (35.9%). Bacteremia caused by a surgical site infection (SSI) showed the lowest percentage of multidrug resistance (20%) (Table 3).

Table 4 shows average observed costs according to the source of bacteremia and antibiotic sensitivity of the causative microorganism. The mean cost of admissions with bacteremia was € 25,891. Substantial differences were observed according to the source of bacteremia: those with a respiratory source with a multidrug-sensitive microorganism were the most costly, with a mean observed cost of € 43,503; of the grouped sources, episodes caused by a multidrug-resistant microorganism had the lowest mean cost, € 16,238. The largest difference in the mean observed cost according to antibiotic sensitivity was detected for bacteremia caused by a respiratory infection: multi-sensitive microorganisms were € 12,081 more costly.

The total cost was € 568,464,250. The 571 admissions with bacteremia represented 0.69% of analyzed admissions and 2.6% of total observed cost (Table 4).

As shown in Table 5, the mean incremental cost was estimated at € 15,526€ (CI € 11,230 to €19,822). The mean incremental cost was € 6,786 for antimicrobial-susceptible UTI and € 13,299 for multidrug-resistant UTI bacteremia. The highest incremental costs were found for primary or unknown sources of bacteremia: € 26,082 for antimicrobial-susceptible bacteremia, € 29,186 for multidrug-resistant bacteremia and € 25,292 when the source of bacteremia was a respiratory infection with a multidrug-resistant microorganism. The mean incremental cost was € 17,799 for bacteremia caused by a surgical site infection and € 16,487 for antimicrobial-susceptible and multidrug-resistant microorganisms.

Bacteremia was associated with an annual increase of € 1,108,190 over total hospital costs. Primary bacteremia due to a multidrug resistant microorganism had a substantial impact on total costs of € 192,351 per year (Table 5), followed by non-surgical abdominal sources caused by a multidrug-sensitive microorganism, with a total of € 158,280 per year.

DISCUSSION

The present study analyzed the costs of all episodes of nosocomial bacteremia caused by the most common microorganisms in a tertiary university hospital. The aim was to provide information on the causative source of bacteremia, which has been little studied. Most previous cost analyses of bacteremia have focused on bacteremia due to the use of venous catheters and have been conducted in intensive care units and, frequently, analyses have centered on a single microorganism or outbreak. Moreover, only 15.4% of episodes of nosocomial bacteremia occur in ICUs, with most of these infections (67%) occurring in conventional units [22].

The mean incremental cost of patients who develop bacteremia during admission was €15,526€ per discharge, representing an annual increment in hospital cost of € 1,108,190. The highest

incremental cost was observed in primary bacteremia of unknown source caused by a multiresistant microorganism, reaching €29,185, and the lowest corresponded to UTI bacteremias caused by a multisensitive microorganism (€ 6,786) and those grouped in other foci, also due to multisensitive microorganisms (€6,569).

Very little information was found in the literature on the foci causing nosocomial bacteremia, and even less information was found on the costs associated with these episodes, except for costs associated with bacteremia due to vascular access devices [4, 5, 23].

In the nosocomial infections surveillance report of the *Institut National de Santé Publique du Québec* [22], the most frequent source was vascular catheters, causing almost 22% of blood stream infections, followed by primary foci and thirdly by those related to UTIs. This distribution differs from that found in the present study, in which the most frequent source was the urinary tract.

It is known that UTIs are the most frequent nosocomial infections, although they rarely give rise to an episode of bacteremia; it is estimated that bacteremia occurs in 3.5% of UTIs [24]. Even so, and due to their high frequency, UTI have been estimated to cause 21% of episodes of nosocomial bacteremia [25]. In our study, bacteremia episodes caused by UTI represented 23.8% of the total (n = 136) and we estimated that these patients generated an excess hospital cost of €1,196.387 in the period analyzed.

According to Torres [26], nosocomial pneumonia is the second most frequent nosocomial infection and is that causing the highest morbidity, mortality and costs. Other authors have reported that this entity causes 8.7% of cases of nosocomial bacteremia [22]. In the present study, nosocomial pneumonia caused 13.7% of the episodes of bacteremia analyzed, of which 36% were caused by a multiresistant microorganism. The mean cost observed was the highest, €43,503, when the bacteremia caused by a multisensitive microorganism. The incremental cost was €17,901 if the causative microorganism was multisensitive and was €25,292 if multiresistant. Importantly, the mean cost observed in cases of bacteremia caused by a multisensitive microorganism was much higher than if it was multiresistant, which may have been because these patients were severely ill and had a high

mortality rate. Support for this supposition is provided by the estimation of the incremental costs, showing that the cost of bacteremia episodes caused by multiresistant microorganisms was higher than if the microorganism was multisensitive.

As previously mentioned, there is more information on the costs associated with vascular access-related bacteremia and, although most of these analyses have been performed in ICUs, some cover all hospital areas. In these studies, the excess cost was €14,735€ [4] or €12,853 [5]; these figures are similar to those estimated in the present study, €12,002 for vascular access-related bacteremias caused by multisensitive microorganisms and €14,513 for those caused by multiresistant organisms.

Burden et al reported a 58% reduction in the rate of nosocomial bacteremia in a neonatal ICU after it implemented a program to reduce vascular catheter-related bacteremias, resulting in a saving of \$539,902 [23]. In our study, the overall incremental cost was €1,009,036. With a reduction similar to that reported by these authors, the potential saving in our hospital would be €585,241, although in our case the data refer to the entire hospital.

Some authors have calculated that 10.9% of nosocomial bacteremia episodes are due to a surgical wound infection (SSI) [22]. The cost increase of SSI have been calculated to be \$ 11,876 [27], while median direct variable costs have been reported to be \$ 8,391 and \$ 9,681 [28]. These values are lower than those found in the present study, which could be because those analyses included all SSI, independently of whether they caused bacteremia or not, whereas our study analyzed bacteremia caused by an SSI. A much higher cost has been described in patients developing bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* after undergoing hip or knee replacement surgery, reaching \$ 67,439, although these costs included the cost of extra-hospital follow-up and readmissions, if these occurred [29].

A review analyzing the percentage of potentially preventable nosocomial infections [30] reported a reduction effect ranging from 10% to 70%; these figures suggest that an overall reduction of these infections of between 20% and 30% could be feasible. That review reported that the most important reduction effect was identified for catheter-related bacteremia, given that 50% of these

infections would be preventable. A more recent study that analyzed trends in rates of patient harm resulting from medical care reported that 74.5% of the hospital infections identified were preventable, with this percentage rising to 88.9% of catheter-associated bacteremia [31].

This study has some limitations. Firstly, we used information from a single center, which may hamper extrapolation of the results. Secondly, this study excluded healthcare-associated bacteremia episodes, which are always the result of a previous contact between the patient and healthcare and the hospital; all these hospitalization episodes have a cost that could have been reduced or eliminated. Finally, costs were calculated from the perspective of the hospital and the care of admitted patients.

A strength of our study is that bacteremia was identified by the infection control team rather than through administrative databases, which have been estimated that identify only 20% of infections [32]. Moreover, this study analyzed real costs, based on activities, rather than making estimates or using tariffs.

Lastly, this study provides information on the cost of bacteremia according to the causative source, in a single study and using the same methodology, thus providing the cost relative to each of these foci in relation to the remaining foci and overcoming the limitation of analyzing infections in a single center.

Although bacteremia cannot be eliminated in a hospital, there is evidence of the possibility that its incidence can be reduced; if so, fewer microorganisms would develop resistance, thus reducing multiresistance. The foci with the greatest potential for prevention are those related to invasive devices (central venous lines, arterial or peripheral lines, urinary catheters, patients undergoing mechanical ventilation, etc.) as well as a substantial proportion of those caused by a SSI or respiratory infection. Therefore, most recommendations are aimed at reducing nosocomial infections and the development of antimicrobial resistance [24, 25, 33-35] and substantial resources should be allocated to their prevention.

In conclusion, this study shows that determination of the excess cost associated with nosocomial bacteremia, adjusted according to the causative source and the antibiotic sensitivity of

the causative organism, can be used to delineate the problem more clearly and thus adapt and prioritize strategies for its prevention according to its incidence.

Acknowledgments

We thank the infection control team and microbiology laboratory, as well as all the hospital professionals whose magnificent daily work has allowed us to have the information necessary to perform this analysis.

Funding

The authors have no support or funding to report.

Conflict of Interest

The authors have not competing interests exist.

References

1. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, et al. [Assessing the economic impact of adverse events in Spanish hospitals by using administrative data]. *Gac Sanit.* 2014;28(1):48-54.
2. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. EPINE: Evolución 1990-2014, con resumen de 2014. Barcelona; 2014. Available at: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2014%20web.pdf> Accessed 27 april 2015.
3. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2011;77(2):93-105.
4. Riu M, Terradas R, Sala M, et al. [Costs associated with nosocomial bacteraemias in a University Hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):137-142.
5. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley T V, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect.* 2005;59(1):33-40.
6. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1175-1184.
7. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2008;36(10):S172.e1-e3.
8. Graves N, Weinhold D, Tong E, et al. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(3):280-292.

9. Cots F, Chiarello P, García-Alzórriz E, Peláez E, Castells X. Cost de L'activitat Assistencial. Variable de Resultat per a La Gestió Clínica. Barcelona. Departament de sanitat i seguretat social. Generalitat de Catalunya; 2010 Available at: <https://www.rechosp.org/mybox/cms/1505>. Accessed 20 mai 2013.
10. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):190-197.
11. Chen Y, Chou Y-C, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):281-287.
12. Larson EL. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant infections. *Med Care.* 2010;48(9):767-775.
13. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. Introduction to "A Compendium of Strategies To Prevent Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals: 2014 updates". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(5):967-977.
14. ECDC/EMA. The Bacterial Challenge : Time to React. [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2009 Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Accessed 20 mai 2014.
15. Morales E, Cots F, Sala M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):122.

16. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB. Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1148-1154.
17. Horan TC, 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):309-332.
18. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281.
19. Cots F, Chiarello P, Carreras M, et al. Red Española de Costes Hospitalarios (RECH): bases para una gestión clínica basada en la evidencia. *Gestión y Evaluación Costes Sanit.* 2012;13(3):369-383.
20. Instituto Nacional de Estadística. Índice precios al Consumo. [Internet]. Madrid: Available from:
http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176802&menu=ultiDatos&idp=125473597660721.
21. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):262-270.
- 22 Carignan, A; Fortin, E; Rocher, I; Trudeau, M. Bactériémies nosocomiales panhospitalières. Résultats de surveillance 2012-2013. Québec: Institut National de Santé Publique de Québec
Available from:

http://www.https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1782_ResultatsSurvBACTOT2012-13Vol1No4.pdf.inspq.qc.c Accessed 26 october 2014

23. Burden AR, Torjman MC, Dy GE, et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infections: is it time to add simulation training to the prevention bundle? *J Clin Anesth.* 2012;24(7):555-560.
24. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control.* 2000;28(1):68-75.
25. Fortin E, Rocher I, Frenette C, Tremblay C, Quach C. Healthcare-Associated Bloodstream Infections Secondary to a Urinary Focus: The Québec Provincial Surveillance Results. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):456-462.
26. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1(Suppl 1):S48-S53.
27. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. Costs Associated With Surgical Site Infections in Veterans Affairs Hospitals. *JAMA surg.* 2014; 52246(152):575-581.
28. Keenan JE, Speicher PJ, Thacker JKM, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh CR. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg.* 2014;149(10):1045-1052.
29. Chu VH, Crosslin DR, Friedman JY, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *Am J Med.* 2005;118(12):1416.
30. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003;54(4):258-266.

31. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med.* 2010;363:2124-2134.
32. Greene LLR. Healthcare-Associated Infections. The Regulatory Landscape. Phoenix: Infection Control Today. Available from: <http://www.infectioncontrolday.com/digital-issues/2013/06/healthcare-associated-infections.aspx>. Accessed 24 April 2002
33. Marschall J, Mermel L a, Fakih M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):753-771.
34. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(S1):1-55.
35. Ruscitti LE, Puro V. L'utilizzo dei bundle nella pratica clinica. *Infez Med.* 2008;3:121-129.

Table 1. **Criteria Used to Identify Multidrug-resistant Microorganisms**

Microorganisms	Antimicrobial category	Antimicrobial agents
<i>E. coli</i> * <i>K. pneumoniae</i> *	Aminoglycosides	Amikacin Gentamicin Tobramycin
	Carbapenems	Ertapenem Imipenem Meropenem
	1st or 2nd generation cephalosporins	Cefazoline Cefuroxime
	3rd or 4th generation cephalosporins	Cefotaxime Ceftazidime Cefepime
	<i>P. aeruginosa</i> *	Aminoglycosides
Monobactams		Aztreonam
Cephalosporins with antipseudomonal activity		Ceftazidime Cefepime
Quinolones		Ciprofloxacin Levofloxacin
Ureidopenicillins		Piperacillin + Tazobactam
Carbapenems		Imipenem Meropenem
Polymyxins		Colistin
<i>S. aureus</i> **	Penicillins	Oxacillin Cloxacillin Methicillin
	Glycopeptides	Vancomycin

NOTE * Microorganisms were considered to be multidrug-resistant if identified as such by the microbiologist or if they had developed resistance to three or more antibiotic families.

** Microorganisms were considered to be multidrug-resistant if they developed resistance to one antibiotic family.

Table 2. Patients With and Without Bacteremia, Characteristics, and Average Cost of the Episode

	Patients without bacteremia		Patients with bacteremia				P-value
			antibiotic-sensitive		multidrug-resistant		
Number of patients	82,022		404		167		
Male sex (N, %)	43,256	52.7	249	61.6	101	60.5	<0.000
Age (mean, SD)	67.1	17.0	64.7	15.8	67.2	14.7	0.017
Urgent admission (N, %)	53,171	64.8	291	72.0	126	75.4	<0.000
Surgical patient (N, %)	34,534	42.1	193	47.8	67	40.1	0.062
Intensive care unit admission (N, %)	4,508	5.5	128	31.7	51	30.5	<0.000
Exitus (N, %)	3,852	4.7	112	27.7	52	31.1	<0.000
Elixhauser index (mean, SD)	2.6	1.9	2.6	1.7	2.8	1.9	0.428
APR-DRG weight (mean, SD)	1.1539	0.8405	1.9435	2.2947	1.8310	2.0532	<0.000
Length of hospital stay (mean, SD)	10.8	10.3	32.2	28.0	37.2	24.4	<0.000
Length of hospital stay prior to bacteremia (mean, SD)	-		14.5	15.2	18.5	13.4	-
Total cost observed (mean, SD)	6,750	7,619	24,960	31,154	28,143	23,964	<0.000

NOTE: APR-DRG, all-patient refined-diagnosis related group.

Table 3. Distribution by Source of Bacteremia and Antibiotic Sensitivity of the Causative Organism

Source of bacteremia	Microorganism				Total	%
	multidrug-sensitive		multidrug-resistant			
	N	%	N	%		
Urinary tract infection	94	69.1	42	30.9	136	100.0
Gastrointestinal tract infection	81	79.4	21	20.6	102	100.0
Primary and unknown	59	69.4	26	30.6	85	100.0
Respiratory tract infection	50	64.1	28	35.9	78	100.0
Endovascular devices	49	62.8	29	37.2	78	100.0
Surgical site infection	44	80.0	11	20.0	55	100.0
Others	27	73.0	10	27.0	37	100.0
Total	404	70.8	167	29.2	571	100.0

Table 4. Mean and Observed Total Cost, According to the Source of Bacteremia and Antibiotic Susceptibility of the Causative Organism

Source of bacteremia	N	%	Observed cost		
			mean	total	%
Urinary tract infection (MDSM)	94	16.5	17,405	1,636,047	11.1
Urinary tract infection (MDRM)	42	7.4	23,459	985,271	6.7
Gastrointestinal tract infection (MDSM)	81	14.2	22,160	1,794,962	12.1
Gastrointestinal tract infection (MDRM)	21	3.7	21,988	461,741	3.1
Primary and unknown (MDSM)	59	10.3	26,102	1,540,027	10.4
Primary and unknown (MDRM)	26	4.6	29,438	765,398	5.2
Respiratory tract infection (MDSM)	50	8.8	43,503	2,175,167	14.7
Respiratory tract infection (MDRM)	28	4.9	31,422	879,826	6.0
Endovascular devices (MDSM)	49	8.6	24,208	1,186,207	8.0
Endovascular devices (MDRM)	29	5.1	35,186	1,020,400	6.9
Surgical site infection (MDSM)	44	7.7	29,841	1,312,995	8.9
Surgical site infection (MDRM)	11	1.9	33,496	368,459	2.5
Others (MDSM)	27	4.7	16,238	438,430	3.0
Others (MDRM)	10	1.8	21,884	218,845	1.5
Total	571	100.0	25,891	14,783,775	100.0

NOTE: MDSM, multidrug-sensitive microorganism; MDRM, multidrug-resistant microorganism

Table 5. Mean Incremental Cost and Total Impact on Cost, According to the Source of Bacteremia and Antibiotic Sensitivity of the Causative Organism

Source of bacteremia	N	%	Incremental cost			Impact on cost	
			Mean	IC inf	IC sup	Total	%
Urinary tract infection (MDSM)	94	16.5	6,786	5,397	8,174	637,849	7.2
Urinary tract infection (MDRM)	42	7.4	13,299	10,099	16,498	558,538	6.3
Gastrointestinal tract infection (MDSM)	81	14.2	15,633	12,038	19,227	1,266,236	14.3
Gastrointestinal tract infection (MDRM)	21	3.7	10,663	4,652	16,674	223,927	2.5
Primary and unknown (MDSM)	59	10.3	26,082	19,848	32,315	1,538,810	17.4
Primary and unknown (MDRM)	26	4.6	29,186	18,595	39,776	758,827	8.6
Respiratory tract infection (MDSM)	50	8.8	17,901	14,029	21,773	895,062	10.1
Respiratory tract infection (MDRM)	28	4.9	25,292	17,636	32,949	708,184	8.0
Endovascular devices (MDSM)	49	8.6	12,002	8,824	15,179	588,086	6.6
Endovascular devices (MDRM)	29	5.1	14,516	10,311	18,720	420,950	4.7
Surgical site infection (MDSM)	44	7.7	17,799	12,417	23,181	783,164	8.8
Surgical site infection (MDRM)	11	1.9	16,487	9,546	23,427	181,353	2.0
Others (MDSM)	27	4.7	8,846	5,191	12,501	238,839	2.7
Others (MDRM)	10	1.8	6,569	3,556	9,583	65,694	0.7
Total	571	100.0	15,526	11,230	19,822	8,865,519	100.0

NOTE: MDSM, multidrug-sensitive microorganism; MDRM, multidrug-resistant microorganism

11. Annex 2.

Treballs previs relacionats amb infeccions i/o costos

Articles en revistes internacionals

1. Terradas R, Grau S, Blach J, **Riu M**, Saballs P, Castells X, Horcajada JP, Knobel H. *Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: a Retrospective Cohort Study*. Plos One 2012;7(8):e42860. Epub 2012 Aug 9.
2. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, **Riu M**, Salvadó M, Grau S, Horcajada JP, Montero M, Castells X. *Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa acquisition*. BMC Health Serv Res. 2012 May 23;12(1):122.
3. Montero M, Sala M, **Riu M**, Belvis F, Salvadó M, Grau S, Horcajada JP, Alvarez-Lerma F, Terradas R, Orozco-Levi M, Castells X, Knobel H. *Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Mar;29(3):335-9.
4. Montero M, Horcajada JP, Sorlí L, Alvarez-Lerma F, Grau S, **Riu M**, Sala M, Knobel H. *Effectiveness and Safety of Colistin for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections*. Infection. 2009 Oct;37 (5): 461-5.
5. Cots F, Castells X, Garcia O, **Riu M**, Felipe A, Vall O. *Impact of immigration on the cost of emergency visits in Barcelona (Spain)* BMC Health Services Research 2007, 7:9.
6. Baré M, Castells X, Garcia A, **Riu M**, Comas M, Gil MJ. *Association between appropriateness of empiric antibiotic therapy for intraabdominal infections and clinical outcomes*. Int J Technol Assess Health Care. 2006 Spring;22(2):242-8.

Articles en revistes nacionals

1. **Riu M**, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, Cots F. *Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario*. Enferm Infecc Microbiol Clin; 2011 Dec 27.
2. Terradas R, **Riu M**, Segura M, Castells X, Lacambra M, Alvarez JC, Segura A, Membrilla E, Grande L, Segura G, Knobel H. *Resultados de un proyecto multidisciplinar y multifocal para la disminución de la bacteriemia causada por catéter venoso central en pacientes no críticos en un Hospital universitario*. Enferm Infecc Microbiol Clin.

2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Dec 29 doi:10.1016/j.eimc.2010.06.007

3. **Riu M**, Muniesa JM, Leal J, Cots F, Cáceres E, Castells X. *Evaluación del impacto asistencial de la puesta en funcionamiento de una Unidad Funcional de Artroplastia de Rodilla*. *GacSanit*. 2009; 23(5):444–7.
4. Terradas R, Grau S, Knobel H, Álvarez-Lerma F, **Riu M**, Salvadó M. *Bacteriemia comunitaria tratada o identificada de forma ambulatoria tras el alta de un servicio de urgencias*. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 652 – 654.

Article que ha generat dues cartes amb les respostes:

Terradas R, Grau S, **Riu M**, Knobel H. Respuesta a la carta de Ortega et al. en *Med Clin (Barc)* 2007; 130(18): 716-719.

Terradas R, Grau S, **Riu M**, Knobel H. Respuesta a la carta de Echarte et al. en *Med Clin (Barc)* 2007; 130(18): 716-719

5. Cots F., Castells X., Mercadé L., Torre P., **Riu M**. "*Risk adjustment: beyond patient classification systems*". *Gaceta Sanitaria* 2001; 15 (5): 423-431
6. Cots F, Novoa A, Macià F, Gallén M, Mateu X, **Riu M**, Reig M, Corral J. *Cost hospitalari del tractament del càncer colorectal*. In Bohigas LI, *Estudis d'Economia de la Salut*, Generalitat de Catalunya, Barcelona 2007 (ISBN: 978-84-2522-2007).

Altres publicacions

- Entre els anys 2004 i 2012 elaboració dels informes anual i trimestral d'evolució de les infeccions nosocomials.
- En les mateixes dates participació en l'elaboració del mapa de sensibilitat antibiòtica dels microorganismes més prevalents a l'hospital.
- Participació en el disseny, elaboració i redacció d'informes en ocasió de diversos brots d'infeccions nosocomials.

