

FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICION DE BACTERIEMIAS INTRANOSOCOMIALES EN NIÑOS

UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

HUGO R. PAGANINI¹, TERESA RODRIGUEZ-BRIESCHKE¹, LIDIA CASIMIR², SANDRA SEU¹

¹ Servicios de Control Epidemiológico e Infectología y ² de Microbiología,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen Con el objetivo de identificar factores de riesgo de adquisición de bacteriemias intranosocomiales en niños, se realizó en nuestro Hospital un estudio prospectivo de casos y controles, entre el 1/6/96 y el 1/1/97. Fueron incluidos 91 casos y 99 controles. La mediana de edad de los niños fue de 51.4 y 56.9 meses, en los casos y los controles respectivamente (p: NS). El 46% de los pacientes con bacteriemia intranosocomial tuvo algún foco clínico identificable siendo los catéteres endovasculares los más frecuentes. Los microorganismos que predominaron fueron: *Staphylococcus spp. coagulasa negativa*¹⁷, *Staphylococcus aureus*¹⁷ y *Klebsiella pneumoniae*¹². Al realizar un análisis univariado comparativo observamos mayor frecuencia en los niños con bacteriemia intranosocomial en las siguientes variables: tratamiento antibiótico previo (p < 0.001), procedimientos invasivos previos (p 0.003), alimentación parenteral (p 0.02), vía central (p < 0.001) y vía arterial (p 0.03). En cambio al realizar un análisis multivariado por regresión logística múltiple pudimos determinar 5 factores de riesgo independientemente asociados con bacteriemia intranosocomial: la internación fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (*odds ratio* (OR): 8.14, 2.60-25.5), el tratamiento antibiótico previo (OR: 5.02, 2.18-11.5), el antecedente de procedimientos invasivos (OR: 5.35, 1.70-16.8), la ausencia de cirugía (OR: 2.99, 1.37-6.52) y la presencia de vía central (OR: 5.35, 2.31-12.4). El modelo tuvo una sensibilidad del 71.4% y una especificidad del 78.8%. Los niños que permanecieron internados fuera de UCI, que recibieron antibióticos previamente, que fueron sometidos a procedimientos invasivos, sin cirugía y que presentaron vía central, tuvieron mayor riesgo de adquirir bacteriemia intranosocomial. La identificación de estos factores de riesgo permitió reforzar las medidas de uso racional de antibióticos, y hacer énfasis en el uso adecuado de los procedimientos invasivos, fundamentalmente de los accesos vasculares centrales, para disminuir la incidencia de las bacteriemias intranosocomiales.

Abstract *Risk factors for intranosocomial bacterial infections in children. A case-control study.* With the objective to identify independent risk factors associated with the development of nosocomial bacteremia, we have performed a prospective, exploratory, case-control study. All non-neutropenic children with nosocomial bacteremia admitted during a seven-month period were eligible. All children non-neutropenic without nosocomial bacteremia were eligible as controls. The incidence of bacteremia in the study population was 11.3/1000 admissions. Ninety one cases and ninety nine controls were analyzed. In 46% of patients clinical foci were detected. The catheter-related infection was the most frequently founded. *Staphylococcus spp coagulase negative*, *Staphylococcus aureus*¹⁷ and *Klebsiella pneumoniae*¹² were the microorganisms more frequently isolated. Multivariate analysis identified five risk factors independently associated with nosocomial bacteremia: admission outside of Intensive Care Units (ICU) (OR: 8.14, 2.60-25.5), previous antibiotic treatment (OR: 5.02, 2.18-11.5), invasive procedures (OR: 5.35, 1.70-16.8), without surgery (OR: 2.99, 1.37-6.52) and the presence of central venous lines (OR: 5.35, 2.13-12.4). Our data give strong support for the value of testing strict guidelines for limiting vascular catheter and antibiotic use, and limiting the invasive procedures.

Key words: nosocomial bacteremia, case-control study, risk factors

El impacto que generan las bacteriemias intranosocomiales (BI) dentro del ámbito hospitalario es demoledor. Alrededor de 250 000 personas en USA adquieren BI por año, generando 3 500 000 días adicionales de

internación y un costo de 3.5 miles de millones de dólares, con una mortalidad cruda del 25 al 50%¹.

Las BI en niños presentan un problema especial². Diversos estudios realizados en USA, España y Francia, establecieron que las bacteriemias intranosocomiales representan un 10 a un 23% de todas las infecciones intranosocomiales, produciendo una tasa de 30.9 a 33.1 episodios por cada 1 000 niños admitidos en los hospitales²⁻⁶. Predominan en niños con menos de un año de edad⁶.

Recibido: 12-VIII-1998

Acceptado: 9-XI-1998

Dirección postal: Dr. Hugo R. Paganini, Servicio de Infectología, Hospital Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-4308-5325; E-mail: hpaganini@intramed.net.ar

La patogenia de las BI es compleja y probablemente difiere entre paciente y paciente, y de acuerdo al microorganismo causal. Diversos factores de riesgo han sido señalados como favorecedores de la aparición de BI. Dentro de ellos se enumeran como los más importantes la gravedad del huésped, las enfermedades subyacentes, la edad, el tiempo previo de estadía hospitalaria, los procedimientos invasivos y el tipo de sector donde se adquiere la BI^{1,7}. Existen diferentes estudios que analizan estos factores de riesgo en pacientes adultos, pero pocos de ellos lo hacen mediante técnicas de análisis multivariado y/o estudios de caso-control^{1,7-10}. En niños la experiencia es menor y los estudios en general carecen de la metodología apropiada^{1,2,3,7,11}.

Debido a lo anteriormente expuesto llevamos a cabo un estudio prospectivo de BI en niños, con el objetivo de analizar los factores de riesgo de adquisición mediante la realización de un estudio de casos y controles.

Material y métodos

1. Población: el estudio fue realizado entre el 1/6/96 y el 1/1/97. Fueron incluidos todos los niños que adquirieron la bacteriemia luego de las 72 horas de hospitalización y que éstas fueron valoradas como clínicamente significativas. Se excluyeron los pacientes menores de un mes de vida, aquellos que tuvieron menos de 500 polimorfonucleares por mm³, los trasplantados y los internados en la Unidad de Quemados. Estos fueron excluidos del estudio, ya que representan situaciones especiales desde el punto de vista epidemiológico y clínico, y requieren un análisis particular.

II. Unidad: el estudio se realizó en un Hospital de Pediatría, universitario, con 560 camas de internación. El hospital cuenta con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, Terapia Intensiva (Cardiovascular, Polivalente y de Quemados), Unidad de Trasplante de Hígado, Riñón y Médula ósea. Es un centro de derivación, de alta complejidad donde se internan fundamentalmente pacientes hemato-oncológicos y quirúrgicos.

III. Metodología: el estudio fue prospectivo, de casos y controles. La elección de los controles se realizó al azar, en forma no pareada y mediante listas de randomización obtenidas por medio del sistema de computación EPIINFO versión 6.04. Los controles debían estar internados en el mismo sector donde surgía el caso en el mismo tiempo, y no tener infección durante el curso de la internación. Todos los pacientes fueron seguidos hasta su alta o fallecimiento.

V. Definiciones: 1. Bacteriemia: presencia de microorganismos en los hemocultivos. Fue considerada clínicamente como significativa cuando se acompañó de signos y/o síntomas de infección sistémica. 2. Bacteriemia primaria: aquella que no se acompañó de foco clínico de infección. 3. Foco clínico de infección: aquellos que presentaban localización de la infección en algún órgano en particular y fueron definidos de acuerdo a las recomendaciones publicadas por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, USA¹². Las infecciones asociadas a catéteres endovasculares fueron asumidas como puerta de entrada de la infección.

IV. Análisis estadístico: Se efectuó un análisis univariado previo para determinar la significación de las variables discretas (Sexo, tratamiento antibiótico, etc) en función de la variable dependiente, mediante la prueba de Chi cuadrado o exacta de Fisher según correspondiera. La variable continua

edad se analizó mediante el test de Mann-Whitney para grupos independientes.

Para determinar la importancia pronóstica de los eventuales covariados significativos se utilizó un análisis multivariado por regresión logística, expresando el valor pronóstico como *odds ratio* ajustados (OR). El valor de significación estadística de cada OR fue obtenido a partir del coeficiente β del modelo de regresión, del error estándar de los coeficientes β se obtuvieron los límites de confianza al nivel del 95%.

El estudio multivariado por regresión logística para control de la confusión se efectuó sobre el punto final infección, sobre un modelo predictivo constituido inicialmente por todas las variables independientes seleccionadas: sexo, edad, tratamiento antibiótico previo, etc, las que luego de ser sometidas a un proceso de eliminación progresiva (*backward stepwise*) configuraron un modelo final de variables significativas para la muestra total. La variable dependiente fue infección. Al ser detectadas interacciones entre los covariados por el test de Woolf éstas fueron estudiadas mediante el test de Mantel-Haenszel. El análisis se complementa con la determinación del ajuste de los datos al modelo predictivo mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la proporción de varianza explicada.

Toda las contrastaciones fueron consideradas con un nivel de significación *p* menor o igual a 0.05 para dos extremos. Los datos fueron procesados mediante el software *Statistica*, versión 5.1/97, Windows 95 (StartSoft Corp, Tulsa, USA).

Resultados

Durante el período de estudio fueron admitidos al hospital 8 043 pacientes. Ciento veinte de ellos adquirieron BI. Fueron excluidos para el análisis 29 pacientes (11

TABLA 1.— *Microorganismos hallados en los hemocultivos de niños con bacteriemia intranosocomial, Buenos Aires, 1997*

Tipo de microorganismo	n	(%)
SCN*	17	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	19
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	13
<i>Enterobacter sp</i>	7	8
<i>Escherichia coli</i>	6	7
<i>Acinetobacter sp</i>	6	7
<i>Serratia sp</i>	3	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3
<i>Candida sp</i>	3	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2
<i>Salmonella sp</i>	2	2
<i>Enterococcus sp</i>	2	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2
BNNF s/t*	6	7
Total	91	100

* SCN: *Staphylococcus spp. coagulans* negativa; BNNF s/t: bacilos gram negativos sin tipificar

neutropénicos, 10 quemados y 9 transplantados). La tasa de infección fue de 11.3 por cada 1 000 admisiones. El 42% de las BI (38) se produjeron en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y el 58% (53) en las salas de Cuidados Intermedios y Moderados (CIM). Fueron elegidos para su comparación 99 pacientes controles.

El 42% (38/91) de los casos y el 40% (40/99) de los controles fueron incluidos en UCI, y el 58% (53/91) de los casos y el 60% (59/99) de los controles en las áreas de CIM. La mediana de edad de los niños no difirió entre los dos grupos de pacientes 51.4 ± 62 meses en los casos y 56.9 ± 57.2 meses en los controles ($p = NS$). El 61% (56) de los casos y el 53% (53) de los controles fueron varones ($p = NS$).

El 47% (43) de los niños adquirió la BI en la primera semana de su internación. La media de tiempo de adqui-

TABLA 2.– Focos clínicos más frecuentes hallados en 91 niños con bacteriemia intranosocomial

Tipo de foco clínico	n	(%)
Puerta de entrada de la infección		
Catéter endovascular	24	35
Focos clínicos de infección		
Piel y partes blandas	12	17
Gastrointestinal	10	15
Respiratorio	8	12
Urinario	7	10
Meningeo	4	6
Endocárdico	1	1
Otros	3	4
Total	69	100

TABLA 3.– Análisis univariado de factores de riesgo de adquisición de bacteriemia intranosocomial en 91 casos y 99 controles en base a variables categóricas

Variables	Infección				Total (190)	Valor de p	
	Si		NO				
	91 (47.9%) n	%	99 (52.1%) n	%			
Sexo Varones	56	51.4	53	48.6	109	NS*	
Mujeres	35	43.5	46	56.8	81		
Internado en	UCI	38	48.7	40	51.3	78	NS*
	CIM	53	47.3	59	52.7	112	
Tto ATB	Si	71	56.8	54	43.2	125	
	No	20	3.8	45	69.2	65	< 0.0012*
P.I.	Si	35	66.0	18	34.0	53	
	No	56	40.9	81	59.1	137	< 0.0032*
Sonda vesical	Si	23	62.2	14	37.8	37	NS*
	No	68	44.4	85	55.6	153	
Cirugía	Si	43	46.2	50	53.8	93	NS*
	No	48	49.5	49	50.0	97	
Drenajes	Si	23	46.9	26	53.1	49	NS*
	No	68	48.2	73	51.8	141	
Catéter venoso periférico	Si	86	47.8	94	52.2	180	NS*
	No	5	50.0	5	50.0	10	
Catéter arterial	Si	26	63.4	15	36.6	41	
	No	65	43.6	84	56.4	139	< 0.0389*
Catéter venoso central	Si	52	67.5	25	32.5	77	< 0.000015*
	No	39	34.5	74	65.5	113	
Catéter periférico	Si	77	46.9	87	53.1	164	NS*
	No	14	53.8	12	45.2	26	
AP	Si	16	72.7	6	27.3	22	
	No	75	44.6	93	55.4	168	< 0.025*
Edad (meses)	51.4 ± 62.0		56.9 ± 57.2			NS*	

Nota: Pruebas estadísticas utilizadas: * Chi cuadrado, * Mann-Whitney, # Exacta de Fisher. AP: alimentación parenteral, Tto ATB: tratamiento antibiótico, P.I.: procedimiento invasivo, UCI: Unidad de Cuidados intensivos, CIM: Cuidados Intermedios y Moderados, NS: no significativo

sición fue de 14.1 días (r: 3-75 días). El resultado positivo de los hemocultivos se obtuvo en el 94% de los casos dentro de las primeras 48 horas luego de haber sido extraídas las muestras. La mayor parte de los pacientes estudiados tuvieron enfermedad de base, predominando las hemato-oncológicas entre los casos (21/91; 23%) comparado con los (9/99; 9%) controles ($p = 0.01$). Los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos fueron: *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa (17) y *Staphylococcus aureus* (17), seguidos de *Klebsiella pneumoniae* (12) (Tabla 1). En el 64% (58) de los niños se detectó bacteriemia primaria.

El 46% (33) de los pacientes tuvo algún foco clínico detectable al inicio o durante el curso de la bacteriemia. En 26 niños se detectó más de un foco clínico. La bacteriemia asociada a catéter fue la más frecuentemente hallada (24) seguida por puerta de entrada en la piel y partes blandas (12) (Tabla 2). Fallecieron 23/91 (25.3%) de los casos y 4/99 (4%) de los controles ($p < 0.001$).

Al realizar un análisis univariado entre los casos y los controles sobre los factores de riesgo de adquisición de BI pudimos determinar que: el tratamiento antibiótico previo, el antecedente de procedimiento invasivo, la alimentación parenteral, el catéter arterial y el catéter central fueron variables estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) que se correlacionaban con la aparición de BI (Tabla 3). Al realizar un análisis multivariado por regresión logística múltiple se pudo establecer que la internación previa en áreas fuera de UCI, el tratamiento antibiótico previo, el antecedente de procedimiento invasivo, la ausencia de cirugía y la presencia de vía central fueron determinantes de BI en forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Tabla 4). El modelo tuvo una sensibilidad del 71.4%, y una especificidad de 78.8% con un 24.4% de falsos positivos y un 25.0% de falsos negativos.

Al estudiar la interacción entre lugar de internación (UCI o CIM) y el tratamiento antibiótico previo, se pudo

comprobar una interacción fuerte entre lugar de internación (CIM) y el riesgo de adquirir bacteriemia (Mantel-Haenszel OR = 3.15, 1.63-6.09 y Test de Woolf Chi cuadrado: 6.93, $p < 0.0085$). Igualmente se demostró una fuerte asociación entre lugar de internación (CIM) y BI cuando se realizó la interacción entre el lugar de internación y la presencia de vía central (Mantel-Haenszel: OR = 5.44, 2.61-11.4 y Test de Woolf Chi cuadrado: 4.24, $p < 0.039$), lo que demuestra que hay modificación del efecto entre lugar de internación (CIM o UCI) sobre el riesgo de infección cuando están presentes el tratamiento antibiótico previo y la vía central.

Discusión

Existen escasos estudios en la literatura internacional que analicen los factores de riesgo de adquisición de BI^{1, 7, 8, 9}. Una gran proporción de ellos carecen de metodología apropiada y pocos consideran a la población pediátrica¹⁻⁶.

Alrededor del 25-30% de los factores de riesgo de adquisición de BI pueden prevenirse de acuerdo a estudios de casos y controles publicados, lo que acentúa la importancia de su búsqueda y prevención¹³.

El modelo estudiado en nuestros pacientes estableció que los niños que permanecían internados en las salas de Cuidados Intermedios y Moderados, que tenían el antecedente de tratamiento antibiótico previo, algún procedimiento invasivo, y la ausencia de cirugía tenían mayor riesgo de adquirir BI. Dentro de los factores que favorecen la aparición de BI, los dependientes del huésped y de los procedimientos invasivos y/o terapéuticos a que son sometidos los pacientes, son los más importantes⁸.

La edad, es uno de los factores de riesgo para la adquisición de BI. Los ancianos y los niños menores de un año tienen mayor riesgo, siendo en estos últimos el doble que en los mayores de dicha edad^{14, 15}. En los pacientes analizados en este estudio no se observó a la edad como factor determinante de riesgo.

La severidad de la enfermedad de base de los pacientes incide en la adquisición de bacteriemia intranosocomial^{8, 16, 17}. En nuestros pacientes esta variable no fue evaluada, debido a la disparidad de los sistemas de evaluación disponibles en la literatura para determinar la gravedad de la enfermedad de base en niños, y a que la mayoría de éstos se utilizan en pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos, y los pacientes de nuestra serie permanecían internados en diferentes sectores del hospital, lo que podría haber llevado a confusión en la interpretación de sus resultados. Igualmente observamos que la mayor parte de los niños estudiados reunían criterios de gravedad importante (P.

TABLA 4.— Factores de riesgo de adquisición de bacteriemias intranosocomiales en niños determinados por medio de análisis multivariado por regresión logística simple

Variable	Valor de p	OR ajustado	LC 95%
Internación en CIM	< 0.00039	8.14	2.60-25.5
Con Tto ATB	< 0.00018	5.02	2.18-11.5
Presencia de procedimiento Invasivo	< 0.0044	5.35	1.70-16.8
Ausencia de cirugía	< 0.0065	2.99	1.37-6.52
Vía central	< 0.00011	5.35	2.31-12.4

Nota: Tto. ATB: tratamiento antibiótico, P.I procedimiento invasivo, OR: odds ratio, LC: Límite de confianza

ej. mayor proporción de enfermos hemato-oncológicos en CIM).

Entre un 33 y un 45% de las BI se producen dentro de las UCI, siendo éste un factor de importancia para su adquisición^{8, 18, 19}. Entre nuestros pacientes este fenómeno no se observó y sí se halló relación con internación en CIM. Esto se debería a que los niños internados en estas áreas tenían enfermedad de base de gravedad manifiesta, como los pacientes hemato-oncológicos, quienes tienen mayor probabilidad de padecer bacteriemia y son tratados con antibióticos en forma reiterada. Además presentan catéteres centrales frecuentemente, donde el cuidado del mismo podría haber sido menos estricto al observado en las UCI.

Los procedimientos invasivos, fundamentalmente las vías endovasculares, son factores determinantes en la adquisición de BI^{1, 7, 8}. En los pacientes estudiados por nosotros la presencia de vías endovasculares se mostró como uno de los factores estadísticamente significativos y la bacteriemia asociada a catéter como el foco clínico más frecuentemente hallado.

En pacientes adultos la presencia de catéteres urinarios es un elemento de riesgo para la adquisición de BI^{8, 20}. En nuestros niños no se mostró como estadísticamente significativo al igual que en otras series publicadas ($p = 0.08$)^{1, 7, 8}.

Los hallazgos microbiológicos, con predominio de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*, seguidos por los bacilos gram negativos, fue semejante a lo relatado en la literatura internacional^{1, 4, 7, 8, 20}. La mortalidad global fue del 25%, similar a la informada por otros autores²¹.

La realización de un análisis multivariado por regresión logística múltiple, es de importancia fundamental para la determinación de factores de riesgo de adquisición de BI y posterior vigilancia de los mismos²². De tal manera que el modelo establecido mediante el análisis de los pacientes estudiados, nos permitió ejercer acciones de control y realizar tareas en la prevención y en el tratamiento adecuado de las BI. Dentro de las tareas de control llevadas a cabo se hizo énfasis especial en el control del uso de antibióticos, fundamentalmente en las áreas de hospital de día y CIM, mediante la vigilancia, la normatización del uso y la actualización del vademecum hospitalario. Se renovaron las normas sobre procedimientos invasivos, en particular del uso de catéter endovascular central y se puso en marcha un programa de control de infecciones especialmente diseñado para las áreas donde predominaron los casos de bacteriemias intranosocomiales. Además, se establecieron normas de manejo y tratamiento de las mismas.

En síntesis, los niños internados en CIM, con tratamiento antibiótico previo, sometidos a procedimientos invasivos fundamentalmente con vía central, presentan

mayor riesgo de sufrir bacteriemia. Esto permitió trabajar sobre los mismos y realizar tareas en su prevención y en la realización de un tratamiento precoz de las BI para disminuir su morbimortalidad.

Bibliografía

1. Pittet D. Nosocomial Bloodstream infections. In: Wenzel RP. Prevention and control of Nosocomial Infections. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1997, p 715-69.
2. Gardner P, Carles DG. Infections acquired in a pediatric hospital. *J Pediatr* 1972; 81: 1205-10.
3. Welliver RC, McLaughlin S. Unique epidemiology of nosocomial infections in a children's hospital. *Am J Dis Child* 1984; 138: 131-5.
4. Campins M, Vaque J, Rosello J, et al. Nosocomial infections in pediatric patients: a prevalence study in Spanish hospital. EPINE Working Group. *Am J Infect Control* 1993; 21: 58-63.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
6. Brun-Vuisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
7. Pittet D, Herwaldt LA, Massanari RM. The intensive care unit. In: Brachman PS, Bennett JV, eds. Hospital infections. 3rd ed. Boston, Little Brown, 1992; 405-39.
8. Trilla A, Gatell JM, Mensa J, et al. Risk factors for nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 150-6.
9. Freeman J, McGowan JE. Risk factors for nosocomial infections. *J Infect Dis* 1978; 138: 811-9.
10. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601.
11. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91: 185S-189S.
12. Centers for Disease Control, Outline for surveillance and control of nosocomial infections. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 1972. Reproduced in: Soule BM, ed. The APIC curriculum for infection control practice. Dubuque, IA: Kendall-Hunt, 1983.
13. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205.
14. Gross PA, Rapuano C, Andrignolo A, Shaw B. Nosocomial infections; decade-specific risk. *Infect Control* 1983; 4: 145-7.
15. Centers for Disease Control. Increase in National hospital discharge survey rates for septicemia: U.S., 1979-1987. *MMWR* 1990; 39: 31-4.
16. Sheckler WE. Septicemia in a community hospital: 1970 through 1973. *JAMA* 1977; 237: 1437-42.
17. Britt MR, Scheleupner C, Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection: utility in the control of nosocomial infection. *JAMA* 1978;

- 239: 1047-51.
18. Donowitz LG, Wenzel REP, Hoyt JW. High risk of hospital acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 1982; 10: 355-7.
 19. Wenzel RP, Osterman CA, Donowitz LG, et al. Identification of procedure-related nosocomial infections in high-risk patients. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 701-7.
 20. Turck M, Stamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. *Am J Med* 1981; 70: 651-4.
 21. Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 225-7.
 22. Broderick A, Mori M, Nettleman MD, Streed SA, Wenzel RP. Nosocomial infections: validation of surveillance and computer modeling to identify patients at risk. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 734-42.

How did the universe come into being? Since about 1960, the answer has been clear in many people's minds: until about 10 or 20 billion years ago, there was nothing, not even empty space. Then there sprang into being a tiny granule of space filled with such a huge amount of energy that it produced the 100 billion stars in the Milky Way, a comparable number of galaxies that lie beyond our own, the radiation that fills every corner of the universe and the momentum that even now sustains its expansion. That was the big bang.

This simple and beguiling picture of how the universe began is even consistent with the book of Genesis: in the beginning, there was the void, then suddenly there were ingredients from which all of the world about us has evolved.

¿Cómo surgió el universo? Desde alrededor de 1960, para muchos la respuesta es clara: hasta hace unos 10 o 20 billones de años, no había nada ni tampoco espacio vacío. Entonces surgió un pequeño gránulo de espacio con una cantidad tan grande de energía que produjo los billones de estrellas que conforman la Vía Láctea, una comparable cantidad de galaxias más allá de la nuestra, la radiación que llena todos los rincones del universo y el momentum que todavía hoy sostiene nuestra expansión. Esto fue el *big bang*.

Esta simple y atrayente imagen de cómo surgió el universo es además consistente con el libro del Génesis: al principio no había nada, y de golpe aparecieron todos los ingredientes de los cuales surgió el mundo que nos envuelve.

John Maddox

What remains to be discovered. Mapping the secrets of the Universe, the Origins of Life, and the Future of the Human Race. New York: Free Press, 1998, p 25