

**ANALISIS EPIDEMIOLOGICO, EVOLUCION DE BACTERIEMIAS E
INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO PRECOZ EN EL HOSPITAL NAVAL
CIRUJANO MAYOR DR PEDRO MALLO**

AUTOR:

**JUAN CARLOS PIDONE
CAPITAN DE FRAGATA BIOQUIMICO
Especialista en Microbiología Clínica
Jefe de Unidad Microbiología**

CONTENIDO

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definiciones

2.1.1-Bacteriemia

2.1.2-Pseudobacteriemia

2.1.3-Bacteriemia verdadera

2.1.4-Bacteriemia críptica

2.1.5-Síndrome de disfunción multiorgánica

2.1.6-SIRS

2.1.7-Septicemia

2.1.8-Sepsis

2.1.9-Sepsis grave

2.1.10-Shock séptico

2.1.11-Contaminación

2.1.12-Hemocultivo

2.1.13-Retrocultivo

2.1.14-Subcultivo a ciegas

2.1.15-Set de hemocultivos

2.1.16-Serie de hemocultivos

2.1.17-Episodio de bacteriemia

2.2. Clasificación de bacteriemias acorde a:

2.2.1- la duración

2.2.2- el lugar de adquisición

2.2.3- el número de tipo de microorganismos hallados

2.2.4- la respuesta al tratamiento

2.2.5- la documentación del foco infeccioso

2.3. Incidencia y origen de sepsis y bacteriemia

2.4. Factores predisponentes

3. OBJETIVOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Obtención de los hemocultivos

4.2 Momento de la extracción

4.3 Número de muestras y con qué intervalos sacar

4.4 Volumen de muestra a tomar

4.5 Técnica de la extracción

4.6 Muestras microbiológicas que se tomaron en función del foco asociado

4.7 Tiempo de incubación de los frascos

4.8 Sistema de incubación

4.9 Criterios de jerarquización empleado

4.9.1 El tipo de microorganismo

4.9.2 Número de hemocultivos positivos

4.9.3 Tiempo de positivización de los frascos

4.9.4 Aislamiento en otras muestras

4.10 Registro de datos

5. RESULTADOS

5.1 Evaluación del tiempo de positivización (TP) de los hemocultivos positivos de bacteriemias verdaderas según tipo de microorganismo

5.2 Principales focos infecciosos y enfermedades de base relacionada a los mismos

5.2.1 Focos asociados

5.2.2 Enfermedad de base asociada

5.2.3 Características de diferentes grupos de acuerdo a sus condiciones asociadas

5.2.3.1 Bacteriemia en pacientes mayores de 70 años

5.2.3.2. Bacteriemias polimicrobianas

5.2.3.3. Bacteriemia en pacientes ingresados en cuidados intensivos

5.3 Frecuencia de aislamientos de los distintos microorganismos acorde al lugar de adquisición según la clasificación establecida por Siegman-Igra

5.4 Determinación del impacto del informe de laboratorio de los hemocultivos positivos en el cambio de tratamiento antimicrobiano y la importancia del tratamiento inicial adecuado en la mortalidad global relacionada a la bacteriemia

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Variables predictivas de bacteriemia en estudios validados en adultos.

TABLA 2: Relación entre factor predisponente y microorganismo.

TABLA 3: Origen más frecuente y condiciones asociadas a determinadas especies bacterianas en pacientes con bacteriemias.

TABLA 4: Principales características de las bacteriemias en distintas poblaciones de pacientes según la enfermedad subyacente.

TABLA 5: Criterios de jerarquización.

TABLA 6: Características de la población con episodios de bacteriemias clínicamente significativas.

TABLA 7: Relación entre microorganismo y tiempo de positivización de hemocultivos.

TABLA 8: Relación entre microorganismo y focos asociados de los grupos A y E.

TABLA 9: Relación entre microorganismo y focos asociados pertenecientes a los grupos B, C y D.

TABLA 10: Enfermedades asociadas según el origen de la infección.

TABLA 11: Frecuencia de aislamientos según la clasificación establecida por Siegmán-Igra.

TABLA 12: Tratamiento antibiótico empírico y cambio de tratamiento de acuerdo al informe de laboratorio según el origen del episodio.

TABLA 13: Predictores de mortalidad: Predictores de mortalidad de causa infecciosa en el análisis univariado. Hospital Naval Cirujano Mayor Dr Pedro Mallo. Octubre de 2009 a Julio 2010.

TABLA 14: Predictores independientes de mortalidad de causa infecciosa en el análisis multivariado. Hospital Naval Cirujano Mayor Dr Pedro Mallo. Octubre de 2009 a Julio 2010.

TABLA 15: Relación entre mortalidad y enfermedad de base.

TABLA 16 Relación entre microorganismo, mortalidad y tratamiento antimicrobiano empírico.

TABLA 17 Relación entre mortalidad y foco asociado.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Catéter de larga permanencia semi-implantables tipo Hickman con doble y triple luz.

FIGURA 2: Catéter semi-implantable de doble luz para hemodiálisis tipo Quinton.

FIGURA 3: Catéter de larga permanencia implantables con reservorios y agujas de Huber.

FIGURA 4: Catéter implantable habilitado con aguja de Huber.

FIGURA 5: Focos de origen de la sepsis.

FIGURA 6: Relación entre mortalidad y severidad de la sepsis.

FIGURA 7:

a Botellas de hemocultivo Bact-Alert. Método automatizado.

b Equipo automatizado marca Bact-Alert.

FIGURA 8: Indicador de desarrollo por producción de CO₂.

FIGURA 9: Prevalencia y focos asociados de las bacteriemias monomicrobianas del grupo A.

FIGURA 10: Prevalencia y focos asociados de las bacteriemias monomicrobianas del grupo E.

FIGURA 11: Prevalencia microbiana de pacientes mayores de 70 años.

FIGURA 12: Clasificación de las bacteriemias según Siegman-Igra.

FIGURA 13: Prevalencia microbiana del grupo A de Siegman-Igra.

FIGURA 14: Prevalencia microbiana del grupo E de Siegman-Igra.

FIGURA 15: Prevalencia microbiana del grupo B de Siegman-Igra.

FIGURA 16: Prevalencia microbiana del grupo C2 de Siegman-Igra.

FIGURA 17: Prevalencia microbiana del grupo C3 de Siegman-Igra.

FIGURA 18: Prevalencia de focos asociados en pacientes tratados inadecuadamente.

FIGURA 19: Prevalencia microbiana del grupo tratado inadecuadamente.

DEFINICIÓN DE LAS ABREVIATURAS Y SIGLAS

BN	Bacteriemia nosocomial.
BC	Bacteriemia comunitaria.
ADVP	Adicción de drogas vía parenteral.
SCN	Estafilococo coagulasa negativa.
SAMR	Staphylococcus aureus meticilino resistente.
SAMS	Staphylococcus aureus meticilino sensible.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
EI	Endocarditis infecciosa.
CVC	Catéter venoso central.
BRC	Bacteriemia relacionada a cateter.
IHQ	Infección herida quirúrgico.
EPI	Enfermedad pélvica inflamatoria.
DIV	Drogadicto intravenosa.
CDC	Centros de control de las enfermedades.
CHIP	Comprehensive hospital infections proyect.
NNIS	Nacional nosocomial infections surveillance system report.
ITU	Infección del tracto urinario.

IN	Infección nosocomial.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
PPS	Polianetol sulfonato de sodio.
PPB	Piel y partes blandas.
DBT	Diabético.
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
EICH	Enfermedad del injerto contra el huésped.
DE	desviación Estándar.
AS	Agar Sangre.
ACH	Agar chocolate.
TAE	Tratamiento antimicrobiano empírico.
HACEK	<i>Aggregatibacter (Haemophilus) aphrophilus</i> y <i>Aggregatibacter (Haemophilus) paraphrophilus</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Actinobacillus)</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>kingella</i> spp., <i>Sutonella indologenes</i> .

Se trata de un estudio que describe la microbiología, la epidemiología y la evolución de pacientes con hemocultivos positivos: se estudiaron 289 episodios de bacteriemias en el periodo 10/2009 – 7/2010. Prevalcieron principalmente *Staphylococcus aureus* (19,6%) y *Escherichia coli* (16,9%). Según la clasificación de Siegman – Igra: **Grupo A** (30,7%) predominaron bacteriemias relacionadas a: foco urinario por *Escherichia coli*; respiratorio por *Streptococcus pneumoniae* y endovascular por *Staphylococcus aureus* **Grupo E** (56,4%): con foco endovascular por *Staphylococcus aureus*; urinario por *Escherichia coli* y respiratorio por *Klebsiella pneumoniae*. Ubicamos el 25,7% en los grupos **B**, **C** y **D**. La mortalidad por causa infecciosa fue del 29%. El 44,7% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico empírico inapropiado. El 54,8% de los tratamientos fueron corregidos por el informe de la coloración de Gram, 42,6% por el informe presuntivo del antibiograma y solo 6,9% por el informe definitivo. Fueron predictores independientes de la mortalidad por causa infecciosa en el análisis multivariado la edad > 70 años, los focos abdominal, respiratorio y de origen desconocido y un tratamiento antibiótico empírico inadecuado. A fin de mejorar la evolución de pacientes bacteriémicos, luego de obtener muestra para cultivo de sangre, se vuelve crítico un rápido y apropiado tratamiento antibiótico empírico. El conocimiento de la microbiología, clínica y epidemiología resulta crucial para elegir dicho tratamiento.

.

Palabras clave: bacteriemia, hemocultivo, tratamiento antibiótico empírico, análisis multivariado.

De todos los procedimientos microbiológicos realizados en el laboratorio, pocos tienen tanta importancia como la recuperación de microorganismos de la sangre del paciente. La incidencia de las bacteriemias en general (incluyendo funguemias y bacteriemias polimicrobianas) se ha visto aumentada en las últimas décadas porque existen pacientes más propensos a adquirirlas, ya sea por su longevidad (la sintomatología puede pasar inadvertida), por la patología subyacente o por la mayor agresividad en las medidas diagnósticas y terapéuticas de la medicina actual (1).

A pesar de las nuevas opciones terapéuticas, la mortalidad asociada a bacteriemia es superior al 25%. Por lo tanto su detección es fundamental para el diagnóstico, para la correcta elección inicial del antimicrobiano y para el pronóstico del paciente (1).

Es función del laboratorio de microbiología aislar los microorganismos, identificarlos, realizar las pruebas de sensibilidad e informar al médico lo más rápidamente posible para optimizar el tratamiento. También se deben llevar estadísticas actualizadas que permitan acertar en la terapéutica empírica inicial cuando aún no se tiene documentación microbiológica y cuando se juegan gran parte de las probabilidades de sobrevivir en las infecciones graves (2, 3, 4, 5, 6, 7).

2.1. Definiciones

En primer lugar resulta importante recordar ciertos conceptos como por ejemplo:

2.1. 1 Bacteriemia:

Es la presencia de bacterias viables en la sangre. Puede o no ser clínicamente significativa. Eventualmente el aislamiento de hemocultivo puede ser sólo una contaminación a partir de la piel del paciente o la presencia transitoria en sangre debido a la manipulación de una mucosa. El ingreso al torrente sanguíneo puede producirse a partir de la diseminación de un foco primario al sistema linfático o por inoculación directa (ej: drogadictos endovenosos, endocarditis, aneurisma micótico o fístulas arteriovenosas infectadas); cuando se le suman fallas en las defensas del

huésped en localizar la infección o del tratamiento médico en remover, drenar o esterilizar el foco se produce una bacteriemia clínicamente significativa (12).

2.1. 2 Pseudo bacteriemia:

Ocurre cuando uno o más hemocultivos se contaminan en forma intrínseca o extrínseca (1, 23); se refiere al aislamiento de un microorganismo (a menudo considerado contaminante) de la sangre de un paciente sin signos clínicos de bacteriemia.

2.1.3 Bacteriemia verdadera:

Debe ser evaluada por el médico junto con el microbiólogo. Esta decisión esta basada en múltiples factores, el examen físico (temperatura corporal, taquicardia, taquipnea) datos de laboratorio (recuento de leucocitos, fórmula leucocitaria, pCO₂), los resultados microbiológicos de los hemocultivos, el porcentaje de positivos y los resultados de los cultivos de otros sitios de infección. El conocimiento del origen de la infección es útil para evaluar si es una bacteriemia verdadera y tiene valor pronóstico; por ejemplo, las neumonías de la comunidad que cursan con bacteriemia tienen mayor índice de mortalidad que las que no son bacteriemias.

La bacteriemia se produce en los estadios tempranos de las infecciones sistémicas y en algunas infecciones localizadas. De las infecciones sistémicas, el 50-80% de pacientes con meningitis, el 20-50% de los pacientes con artritis sépticas, el 50-70% de la peritonitis bacteriana espontánea, el 60% de las mediastinitis y el 20-30% de la peritonitis secundaria y de las neumonías extrahospitalarias por *S.pneumoniae*, cursan con bacteriemia (79).

Los focos primarios de infección más frecuentes son los dispositivos intravasculares y los tracto urinario y respiratorio; sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos para localizar el origen de la bacteriemia, un tercio de los episodios son de origen desconocido (1, 23).

En la tabla 1 se presentan diferentes variables clínicas y analíticas predictoras de bacteriemia, aunque ninguna de ellas por sí sola tiene suficiente capacidad para discriminar entre los pacientes con y sin bacteriemia. Se recomienda jerarquizarlas cuando se cumplen al menos una de los siguientes variables (8, 10, 11):

TABLA 1 Variables predictivas de bacteriemia según estudios validados en adultos.

POBLACION	VARIABLES
Pacientes Hospitalizados	Temperatura máxima ≥ 38.3 °C Enfermedad de base rápida o últimamente fatal. (*) Co-morbilidad mayor. Presencia de escalofríos. Presencia de abdomen agudo. Administración de fármacos por vía intravenosa.
Pacientes con signos clínicos de Sepsis	Presentación focal.(**) No antibioticoterapia previa. Enfermedad hepática. Catéter de Hickman. Alteración aguda del estado mental. Signos focales abdominales agudos.
Pacientes con Síndrome febril de la comunidad ingresados en medicina interna	Foco urinario. Temperatura ≥ 38.3 °C. Desviación a la izquierda(PMN). VSG ≥ 70 mm. Plaquetas < 200000 /mm. Glucosa ≥ 140 mg/dl. Urea ≥ 50 mg/dl. Proteína C reactiva ≥ 12 mg/dl. Albúmina < 3 g/dl.

(*) Según los criterios de McCabe y Jackson el pronóstico puede ser definido como no fatal, últimamente fatal y rápidamente fatal. Se consideró que un paciente padecía una enfermedad rápidamente fatal cuando la expectativa de supervivencia era inferior a dos meses, últimamente fatal cuando la probabilidad de muerte en los próximos cinco

años era alta, y no fatal cuando no existía patología de base o esta, razonablemente, no conduciría a la muerte del paciente en los siguientes cinco años (9, 15).

(**) Ejemplo: Sospecha de neumonía, empiema, meningitis, infección de herida, infección del tracto urinario, infección de piel y/o partes blandas, infección del hueso y/o articulación, etc.

2.1. 4 Bacteriemia críptica u oculta del lactante:

Se refiere al aislamiento de un microorganismo de la sangre sin evidencia de un foco clínico o microbiológico relacionado. Ejemplo clásico de bacteriemia oculta es el hallazgo de un hemocultivo positivo en un niño sin cuadro clínico evidente (como si suele ocurrir en las neumonías por *Streptococcus pneumoniae* o en las pielonefritis acompañadas de bacteriemia) (37). Las mismas se deben frecuentemente a *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* y ocasionalmente a *Neisseria meningitidis* o *Salmonella* spp. (1).

2.1. 5 Síndrome de disfunción multiorgánica:

Conjunto de fallas que se producen en diversos parénquimas o sistemas en el transcurso de una enfermedad crítica (1, 20, 23).

2.1. 6 Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Cuando se cumplen al menos dos de las siguientes variables (1, 8, 20, 23):

Variables generales:

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
- Taquicardia (> 90 lat/min).
- Taquipnea (> 20 resp/min) o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg).
- Alteración del estado mental.
- Edemas significativos o balance hídrico positivo. (> 20 ml/Kg en 24 h).
- Hiperglucemia (glucemia > 120 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus).

Variables inflamatorias:

- Leucocitosis. ($> 12000/\mu\text{l}$).
- Leucopenia ($< 4000/\mu\text{l}$).
- Número de leucocitos normales con $> 10\%$ de células inmaduras.
- Proteína C reactiva en plasma > 2 desviaciones estándar (DE) del valor normal.
- Procalcitonina > 2 DE del valor normal.

Variables hemodinámicas:

- Hipotensión arterial (PA sistólica < 90 mmHg, PA media < 70 , o descenso > 40 mmHg en adultos).
- Saturación de oxígeno mixta venosa $> 70\%$.
- Índice cardíaco > 3.5 l/min/m².

Otras variables de disfunción de órgano:

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$).
- Oligoanuria aguda (diuresis $< 0.5 \text{ ml/Kg/h}$).
- Aumento de creatinina $> 0.5 \text{ mg/dl}$.
- Alteración de la coagulación (INR > 1.5 o TPTa $> 60 \text{ s}$).
- Trombocitopenia. (> 1000000).
- Hiperbilirrubinemia ($> 4 \text{ mg/dl}$).

Variable de perfusión tisular:

- Hiperlactatemia $> 1 \text{ mmol/l}$.
- Llenado capilar disminuido.

Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales en: sepsis, sepsis grave y shock séptico (8).

2.1. 7 Definición de sepsis:

Infección que cursa con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), entendiéndose que esta infección supone la presencia de gérmenes patógenos en cualquier tejido o fluido del organismo y no exclusiva ni necesariamente en la sangre. Por lo tanto, puede haber sepsis con o sin bacteriemia (1, 8, 19, 20, 23).

2.1. 8 Septicemia:

Se refiere a la presencia de signos clínicos de sepsis con aislamiento de microorganismos en sangre (1, 8, 19, 23).

2.1. 9 Definición de sepsis grave:

Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con hipoperfusión (1, 8, 20, 23):

- Acidosis metabólica.
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$).
- Oliguria ($< 0.03 \text{ l/h}$ durante 3 h o 0.7 l/h durante 24 h).
- Coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50 %, o $< 100000/\mu\text{l}$).
- Encefalopatía (cifra < 14 en la escala de Glasgow).

2.1. 10 Definición de shock séptico:

Hipotensión persistente por al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de hipoperfusión o disfunción de órgano (1, 8, 20, 23).

2.1.11 Contaminación:

Se refiere al aislamiento de un microorganismo en hemocultivo/s de un paciente sin signos ni síntomas de bacteriemia; usualmente provienen de la piel del paciente y en menor medida de la tapa del frasco o incluso de desinfectantes contaminados. Puede resultar difícil, sino imposible, diferenciar una bacteriemia transitoria sin significado clínico producida por microorganismos de piel de una verdadera contaminación. (1, 23)

2.1. 12 Hemocultivo:

Es el cultivo de la sangre obtenida de un sitio de punción independientemente del número de botellas que se utilice (1, 23).

2.1. 13 "Set":

En caso de utilizarse más de un frasco por punción venosa o arterial. En nuestro país generalmente se utiliza un frasco por extracción (1, 23).

2.1. 14 Serie:

Es el conjunto de "sets" (1, 23).

2.1. 15 Retrocultivo:

Cultivo de sangre obtenida a través de catéter (1, 23).

2.1. 16 Subcultivo "a ciegas":

Cuando se realiza a partir del frasco sin que haya evidencias macroscópicas de crecimiento (gas, hemólisis, turbidez, colonias o señal de positividad en los métodos automatizados). Puede ser a) inicial: se realiza en los métodos manuales convencionales a las 24 horas de incubación del frasco y b) terminal: actualmente limitado a los métodos manuales y en casos excepcionales a los automatizados a los 7-5 días de incubación respectivamente antes de dar el resultado final como negativo (1, 23).

2.1. 17 Episodio:

Un episodio de bacteriemia, funguemia o micobacteriemia se define como el primer hemocultivo positivo en una serie o cualquier hemocultivo positivo nuevo luego de las 48 horas del resultado positivo previo, a menos que se pueda comprobar que es parte del mismo episodio. Ejemplo: un hemocultivo positivo en el 5º día de tratamiento antibiótico para una endocarditis por *S. aureus* es considerado parte del episodio bacteriémico inicial (1, 23).

2.2. Clasificación de bacteriemias:

La bacteriemia puede **clasificarse** de diferentes maneras:

2.2. 1 Acorde a la duración de la misma

-Continua: Es característica de la endocarditis y cualquier otra infección endovascular. Este mismo patrón se observa en los primeros estadios de la fiebre tifoidea y de la brucelosis.

-Intermitente: Es característica de focos no drenados (abscesos) y son una causa frecuente de fiebre de origen desconocido. Su detección aumenta utilizando más de una muestra separadas en el tiempo.

-Transitoria: Puede deberse a la manipulación de una mucosa (extracción dentaria, cistoscopia, dilatación uretral, cateterización, endoscopia digestiva) o tejido infectado (absceso, forúnculo, celulitis) o simplemente a actividades de la vida diaria como el cepillado de dientes; usualmente resuelve debido a la remoción de las bacterias por las células fagocíticas del hígado, pulmón y bazo. También puede relacionarse con infecciones extravasculares como meningitis, artritis, neumonía (1, 23, 24).

2.2. 2 Acorde al lugar de adquisición

Tradicionalmente, las bacteriemias extrahospitalarias se definen como aquéllas que son adquiridas en la comunidad o que se detectan dentro de las primeras 48 horas de hospitalización (6), a menos que el paciente haya sido transferido desde otro hospital; mientras que las que ocurren más tarde, durante el curso de la hospitalización, se definen como bacteriemias nosocomiales o adquiridas en el hospital. Estas definiciones de uso simple y fácil son ampliamente utilizadas en la mayoría de los estudios clínicos de las infecciones del torrente sanguíneo. Una infección adquirida en la comunidad presumiblemente se desarrolla en forma espontánea, sin asociarse con una intervención médica y ocurre en un ambiente con menores presiones de resistencia. Por su parte, una infección nosocomial típica se adquiere en un ambiente

2. INTRODUCCIÓN

que favorece la emergencia de microorganismos resistentes y es causada por microorganismos típicamente encontrados en el hospital, asociándose frecuentemente con un procedimiento médico o instrumentación.

Sin embargo, algunas infecciones son adquiridas bajo determinadas circunstancias que no permiten clasificarlas estrictamente dentro de ninguna de estas dos categorías. Tales infecciones incluyen las adquiridas como resultado de procedimientos invasivos realizados en el hospital el día de la admisión, las que se adquieren en centros terciarios o geriátricos, las que ocurren en pacientes ambulatorios que tienen elementos invasivos de largo plazo y/o contactos frecuentes con instituciones de cuidado de la salud, y las que ocurren en pacientes que fueron dados de alta del hospital recientemente antes de la admisión actual. Durante la vigilancia de los resultados de hemocultivos positivos, Siegman – Igra (25) evidenciaron que muchas bacteriemias, al ser adquiridas bajo alguna de las dichas condiciones, poseían características de ambos tipos de infecciones. Por lo tanto, propusieron una nueva clasificación basada en un espectro más amplio de adquisición de las bacteriemias. Según los nuevos criterios de clasificación propuestos por estos autores, las bacteriemias detectadas dentro de las 48 horas de la admisión, se clasificaron en cuatro grupos (Grupos A - D):

“**Grupo A**” incluye las bacteriemias verdaderamente adquiridas en la comunidad en pacientes admitidos en el hospital desde sus hogares sin haber sido hospitalizados dentro de los últimos 30 días y sin historia de haber sido sometidos a procedimientos invasivos justo antes o al momento de la admisión. Se excluyeron de este grupo las bacteriemias que ocurrieron en pacientes que estaban recibiendo diálisis a largo plazo (Ejemplo: Catéteres de larga permanencia semi - implantables tipo Hickman-Broviac figura 1, catéter semi-implantable de doble luz para hemodiálisis tipo Quinton figura 2,) o en pacientes admitidos con dispositivos intravasculares [Ejemplo: catéter central colocado por vía central periférica (PICC), implantables con reservorio tipo Porth-a-cath o Infusaport, etc (figuras 3 y 4)].

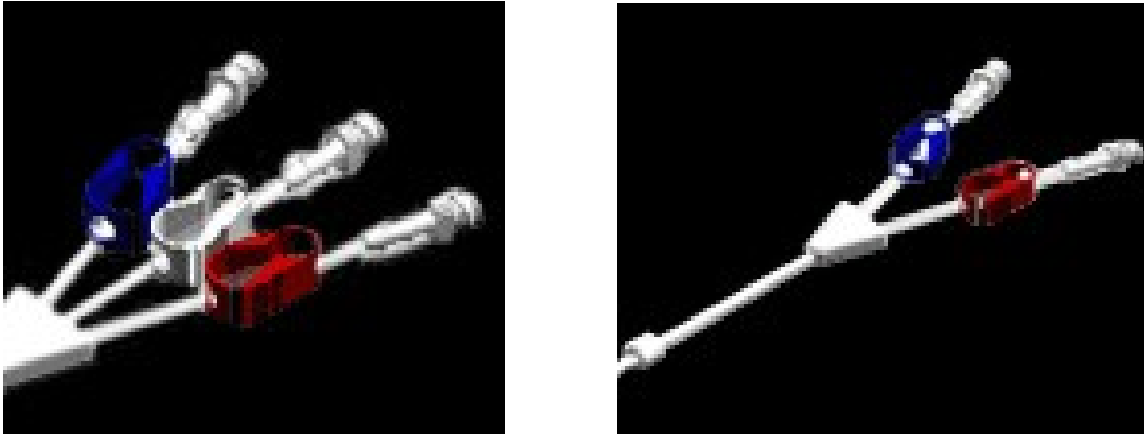


Figura 1: Catéter de larga permanencia semi-implantable tipo Hickman con doble y triple luz.



Figura 2: Catéter semi-implantable de doble luz para hemodiálisis tipo Quinton.

2. INTRODUCCIÓN

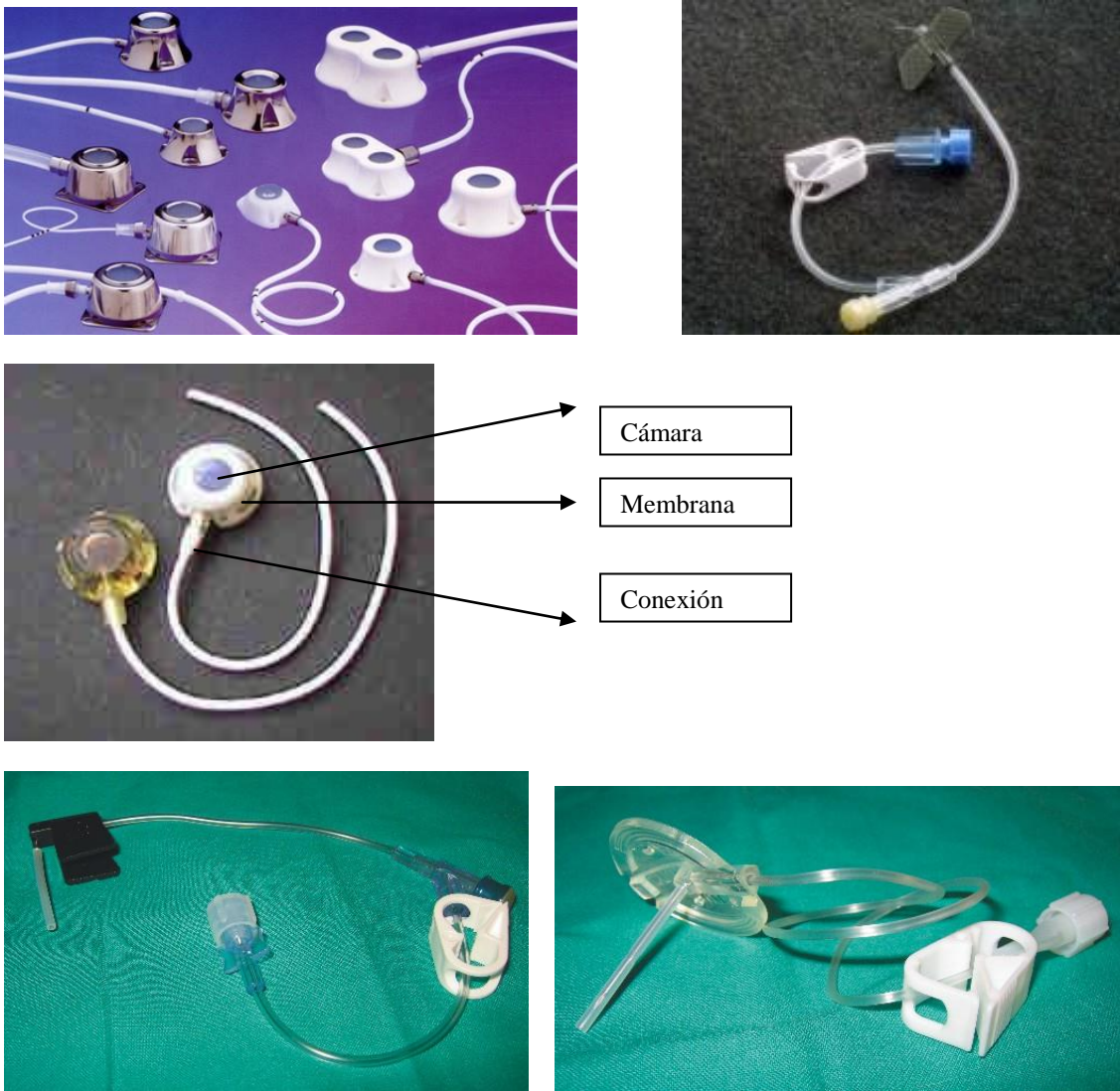


Figura 3. Catéter de larga permanencia implantables con reservorios y agujas de Huber.



Figura 4. Catéter implantable habilitado con aguja de Huber.

“**Grupo B**” incluye las bacteriemias en pacientes que recientemente fueron dados de alta del hospital (2 - 30 días post-alta). Las bacteriemias que ocurrieron en pacientes en su primer día de alta, fueron clasificadas como infecciones adquiridas en el hospital.

“**Grupo C**” comprende las bacteriemias asociadas con procedimientos invasivos de aquellos pacientes que no estaban internados en el momento de la bacteriemia.

Este grupo fue subdividido en 5 subgrupos:

1. “**Subgrupo C1**” contempla las bacteriemias detectadas en pacientes que muy poco antes (48 hs) de la admisión en el hospital sufrieron un procedimiento invasivo (endoscopia, dilatación uretral, etc.) y que fueron hospitalizados por una complicación infecciosa como resultado de dicho procedimiento.
2. “**Subgrupo C2**” consideró las bacteriemias documentadas en pacientes con problemas no infecciosos que en el momento de la admisión en el hospital sufrieron un procedimiento invasivo (inserción de catéter Foley, inserción de línea intravascular, etc.) y que desarrollaron bacteriemia complicada dentro de las primeras 48 horas de la admisión.
3. “**Subgrupo C3**” se asoció con las bacteriemias de pacientes que poseían dispositivos intravasculares por largo tiempo, que recibieron quimioterapia o nutrición parenteral, y que fueron admitidos en el hospital con infecciones relacionadas con la presencia de dispositivos intravenosos. [Ejemplo: catéter central colocado por vía central periférica (PICC), implantables con reservorio tipo Porth-a-cath o Infusaport, etc (figuras 3 y 4)].

4. “**Subgrupo C4**” consistió en las bacteriemias halladas en pacientes con líneas intravasculares centrales insertadas para hemodiálisis y que fueron admitidos en el hospital con infecciones que resultaron de la presencia de tales líneas.

5. “**Subgrupo C5**” incluyó las bacteriemias en pacientes que estaban recibiendo terapia de diálisis por largo tiempo y que desarrollaron infecciones causadas por otras fuentes diferentes a estas líneas intravasculares.

“**Grupo D**” consideró a las bacteriemias adquiridas en asilos o geriátricos de pacientes que fueron admitidos en el hospital.

Un quinto grupo, “**Grupo E**”, comprendió las bacteriemias que tuvieron lugar después de las primeras 48 horas de la admisión (incluyendo las bacteriemias detectadas luego de la admisión desde otro hospital, si el paciente fue transferido) y fueron definidas como “bacteriemias adquiridas en el hospital”.

2.2. 3 Acorde al número de tipos de microorganismos hallados

- **Monomicrobiana:** Cuando se aísla un solo microorganismo de un episodio único de bacteriemia. Se asocia principalmente con endocarditis, meningitis, pielonefritis, osteomielitis hematógena, artritis séptica y neumonía no aspirativa.

- **Polimicrobiana:** Es el aislamiento de más de un germen de un episodio único de bacteriemia. Se asocian principalmente con infecciones abdominales y ginecológicas, infecciones necrotizantes de piel y partes blandas y heridas traumáticas. Conocer esta asociación permite una adecuada cobertura antibiótica (1, 23).

2.2. 4 Con respecto a la respuesta al tratamiento

-Bacteriemia de brecha: Bacteriemia que persiste o recurre a pesar del tratamiento antibiótico adecuado de acuerdo al microorganismo aislado y a su sensibilidad antibiotica (1, 23).

Temprana: generalmente se debe a concentraciones subóptimas del antimicrobiano.

Tardía: relacionada a focos no drenados o bien a pacientes inmunocomprometidos.

2.2. 5 Acorde a la documentación del foco infeccioso

- **Primarias o de origen desconocido:** Cuando no existe un foco identificable de infección. La incidencia va del 10-30%, la mortalidad relacionada es mucho mayor que las de foco conocido (26).

- **Secundarias:** Es la que se produce a partir de un foco identificable, una infección documentada con el mismo microorganismo en otro sitio.

2.3. Incidencia y origen de la sepsis y bacteriemia

Los rangos de incidencia de sepsis varían ampliamente de acuerdo al estudio analizado (80-370/100.000), sin embargo en uno de los mayores trabajos publicados que consideró una amplia base de datos de USA se encontró 240 casos/100.000 altas y 34% de pacientes con sepsis severa. Los rangos para sepsis severa son más estrechos según otros trabajos publicados en la literatura (50-104/100.000) (13, 19,20).

2. INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de las bacteriemias nosocomiales se originan en catéteres venosos centrales, el foco respiratorio es la principal fuente de sepsis seguido por el intra-abdominal, infecciones urinarias y de piel y partes blandas; el porcentaje relativo de cada una de estas fuentes depende de la población de cada hospital (13) (Figura 5).

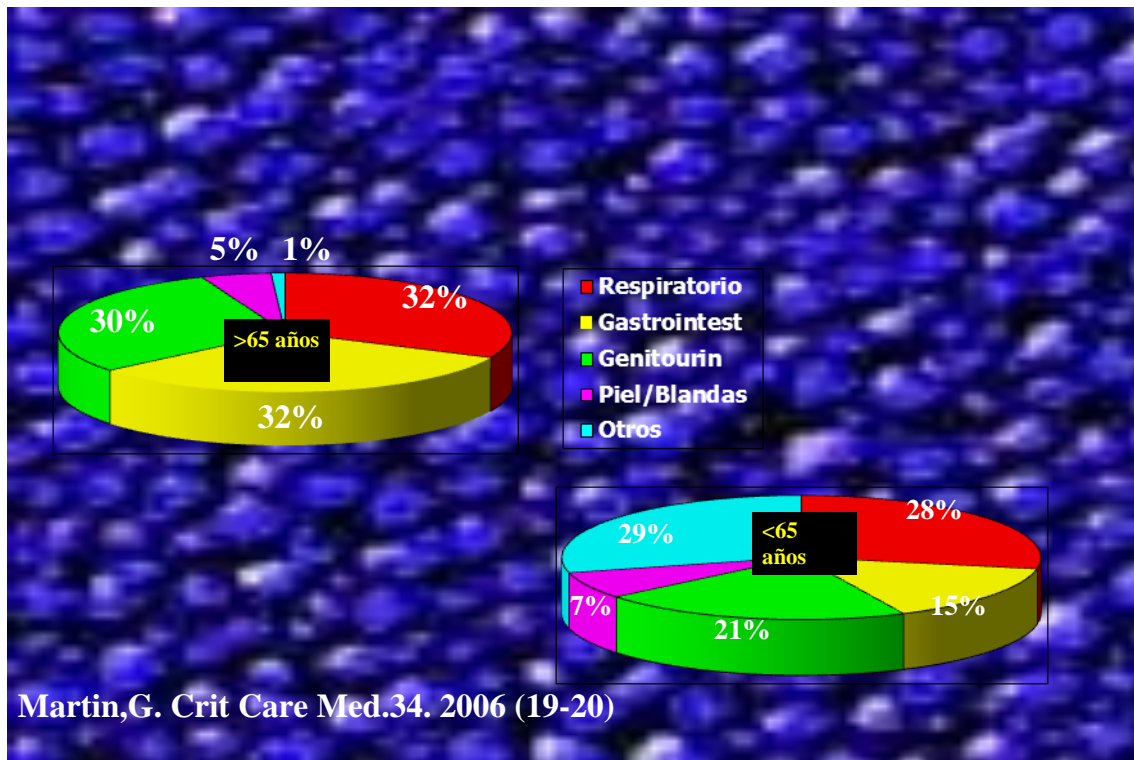


Figura 5: Focos de origen de la sepsis.

Como es de esperar la mortalidad asociada se incrementa con la severidad de la sepsis pudiendo llegar al 60% en pacientes con shock. En la siguiente figura se presenta la mortalidad vs severidad de la sepsis (22).

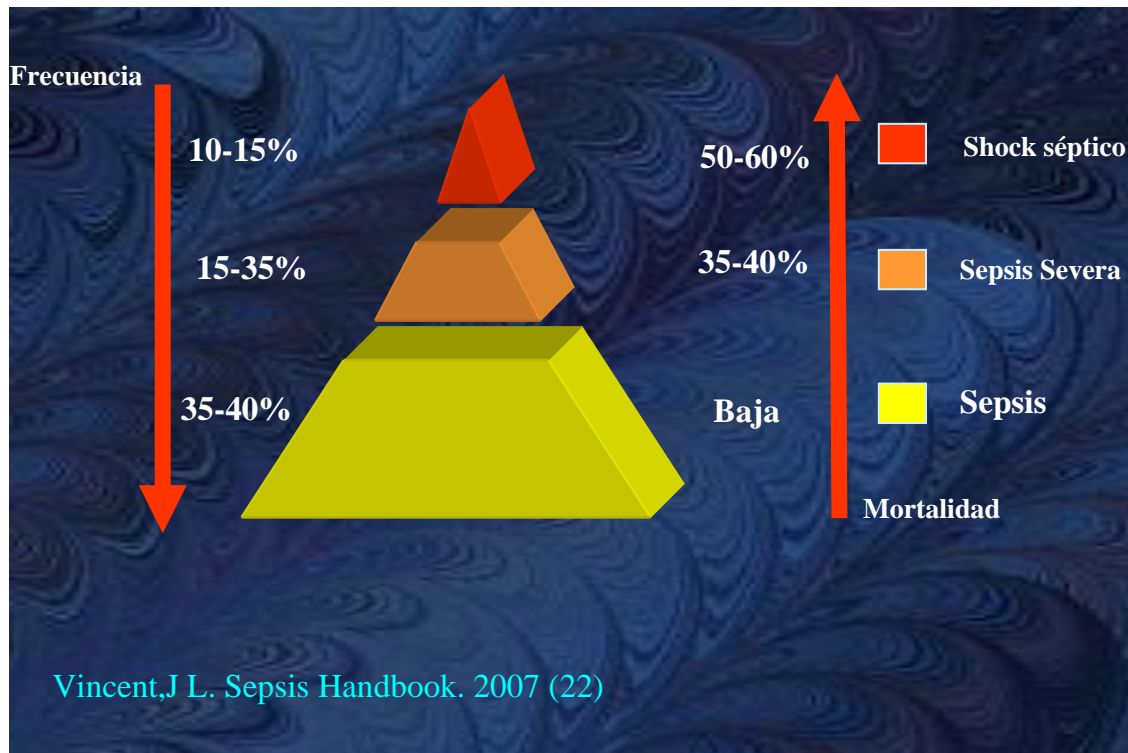


Figura 6: Relación entre mortalidad y severidad de la sepsis.

2.4. Factores predisponentes

Existe una serie de factores de riesgo y condiciones asociadas a determinadas especies bacterianas que aumentan la probabilidad de que se produzca una bacteriemia clínicamente significativa (8, 23, 24, 27), los cuales se muestran en las Tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2: Relación entre factor predisponente y microorganismo.

FACTOR PREDISPONENTE	MICROORGANISMO
Déficit de linfocitos B	<i>S pneumoniae</i> , <i>H influenzae</i> y <i>N meningitidis</i> .
Déficit de linfocitos T	<i>Nocardia</i> , <i>Listeria</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i> .
Neutropenia	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., bacilos gram negativos, levaduras y <i>Aspergillus</i> .
Anemia drepanocítica	<i>Salmonella</i> , <i>S pneumoniae</i> y <i>E coli</i> .
Déficit de complemento	<i>Neisserias</i>
Mieloma múltiple	<i>S pneumoniae</i>
Carcinoma de colon	<i>S gallolyticus</i> (bovis I) y <i>C septicum</i>
Drogadictos IV	<i>S aureus</i> , <i>C albicans</i> , <i>P aeruginosa</i> .
SIDA	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
Cirrosis	<i>E coli</i> , <i>S pneumoniae</i>

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 3: Origen más frecuente y condiciones asociadas a determinadas especies bacterianas en pacientes con bacteriemias.

Especie bacteriana	Origen más frecuente	Condiciones asociadas
<i>S. aureus</i>	Catéter, piel y partes blandas, osteoarticular	Endocarditis, espondilodiscitis, sacroileitis, uso de drogas por vía parenteral.
SCN	Catéter	Endocarditis, infección intravascular, contaminación.
Corinebacterias	Catéter	Endocarditis, infección intravascular, contaminación
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Respiratorio	Infección por VIH, linfoma, asplenia, mieloma múltiple, inmunodeficiencias congénitas, alcoholismo.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tracto genital femenino, piel y partes blandas.	Sepsis puerperal y neonatal, alcoholismo, hepatopatía, diabetes, enfermedad neurológica, neoplasia.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Piel y partes blandas.	Uso de drogas por vía parenteral.
<i>Gemella morbillorum</i>	Endocarditis.	
<i>Streptococcus</i> grupo. <i>viridans</i>	Endocarditis, neutropenia con mucositis.	Quimioterapia, profilaxis quinolonas.
<i>Streptococcus intermedius</i>	Infección supurada (absceso, empiema)	Patología digestiva o hepatobiliar.
<i>Streptococcus bovis</i>	Gastrointestinal.	Neoplasia de colon u otra patología del colon, endocarditis.
<i>Enterococcus spp.</i>	Urinario, catéter, úlceras por presión.	Endocarditis, patología intraabdominal, neoplasia intestinal.
<i>Leuconostoc spp.</i>	Catéter.	Neonatos e inmunodeprimidos, tratamiento con vancomicina.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Transmisión sexual.	Artritis.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningitis.	Déficit de complemento.
<i>Neisseria spp.</i>	Endocarditis.	Endocarditis, mordedura de perro.
<i>Vibrio vulnificus.</i>	Celulitis, gastroenteritis.	Ingesta de marisco crudo en pacientes con cirrosis hepática e inmunodeprimidos.
<i>Campylobacter fetus</i>	Gastrointestinal.	Endocarditis, tromboflebitis supurada o aneurisma micótico en inmunodeprimidos.
<i>H. influenzae</i>	Epiglotitis, sepsis fulminante.	Niños, pacientes esplenectomizados.
Grupo HACEK	Cavidad oral.	Endocarditis con embolismos periféricos frecuentes.
<i>E. coli</i>	Tracto urinario, biliar, herida quirúrgica.	Pielonefritis, colangitis.
<i>Salmonella enteritidis</i>	Gastrointestinal.	Infección por VIH, infección de un aneurisma aórtico.
<i>Klebsiella spp.</i>	Tracto urinario y respiratorio.	Absceso hepático, neumonía.
<i>Proteus spp.</i>	Tracto urinario.	Pielonefritis, patología supurada intraabdominal.
<i>Morganella spp.</i>	Tracto urinario y respiratorio.	Pielonefritis, neumonía nosocomial.
<i>Citrobacter spp.</i>	Tracto urinario, respiratorio, herida quirúrgica.	Pielonefritis, neumonía, infección de herida quirúrgica.
<i>Enterobacter spp.</i>	Catéter, tracto urinario y respiratorio.	Infección de catéter, pielonefritis, neumonía nosocomial.
<i>P aeruginosa</i>	Respiratorio, catéter.	Neumonía asociada a ventilación mecánica, a infección por el VIH, a neutropenia.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Catéter, respiratorio.	Infección catéter, neumonía nosocomial, tratamiento con carbapenem.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Respiratorio, catéter, herida quirúrgica.	Neumonía en ventilación mecánica, infección del catéter, del lecho quirúrgico.
<i>Clostridium septicum</i>	Intestinal.	Neoplasia de colon, aborto, gangrena gaseosa espontánea.
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Orofaringe.	Tromboflebitis supurada de las venas del cuello.
<i>Bacteroides fragilis</i>	Intestinal.	Enterocolitis.

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 4: Principales características de las bacteriemias en distintas poblaciones de pacientes según la enfermedad subyacente.

Tipo de pacientes	inci den cia	Gram + (%)	Gram - (%)	Hon gos (%)	Anae robios (%)	Principales gérmenes	Polimi crobia na (%)	origen	Mortalidad (%)
En hemodiálisis periódica	2.9 ^a	60-90	5-45	< 3	-	SCN <i>S aureus</i> Enterococos	5-20	Acceso vascular, respiratorio	8-25
Receptores de trasplante									
Trasplante hepático	22- 29 ^b	63	29	5	2	Estafilococos Enterococos Enterobacterias	7	Abdominal, vía biliar. CVC	21-26
Trasplante renal	11 ^b	51	47	2	-	Estafilococos <i>P. aeruginosa</i> <i>E coli</i>	-	Urinario CVC	5
Trasplante cardíaco	16 ^b	48	58	2	-	<i>S aureus</i> Enterobacterias <i>P aeruginosa</i>	10	Pulmonar, CVC	59
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	21- 36 ^b	62-75	15-38	4	< 2	SCN <i>Streptococcus</i> <i>spp</i> Enterobacterias <i>P aeruginosa</i>	10-20	CVC, respiratorio	7-40
Infección por el VIH	2,4 ^c 15 ^d	60-67	18-30	5-8	3	<i>S aureus</i> <i>S pneumoniae</i> <i>Salmonella</i>	7	CVC vascular, PPB	20-25
Adictos a drogas vía parenteral	9 ^e	75	20	5	-	<i>S aureus</i> <i>Streptococcus</i> BGN	6	PPB, vascular, respiratorio	7-10
Cirrosis hepática	18. 3 ^f	47	50	1	2	<i>E coli</i> <i>S aureus</i> <i>S pneumoniae</i>	7	Abdominal vascular CVC	53
Esplenectomía	2.3 ^g	-	-	-	-	<i>S pneumoniae</i> <i>H influenzae</i> <i>N meningitidis</i>	-	Respiratori o	15-70
Lesión medular	5.8 ^h	-	-	-	-	Enterococos <i>E coli</i> <i>P aeruginosa</i> <i>S aureus</i>	18	Urinario, PPB, respiratorio	13

a Expresada por n° episodios por 1000 procedimientos de hemodiálisis.

b Expresada por n° episodios por cada 100 receptores de trasplante.

c Expresada por n° episodios por cada 1000 días de hospitalización.

d Expresada por n° episodios por cada 1000 pacientes infectados por el VIH-año.

e Expresada en porcentaje sobre el número global de bacteriemias de origen extrahospitalario.

f Expresada por 1000 pacientes con cirrosis hepática y año.

g Expresada en número de episodios de bacteriemia por cada 100 personas-año.

h Expresada en porcentaje sobre el número de ingresos de lesionados medulares en unidades específicas.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fueron:

- Evaluar el tiempo de positivización de los hemocultivos asociados a episodios de bacteriemia.
- Establecer los principales focos infecciosos y enfermedades de base relacionados a los mismos.
- Analizar la frecuencia de aislamiento de los distintos microorganismos acorde al lugar de adquisición siguiendo la clasificación establecida por Siegman-Igra.
- Determinar el impacto del informe de laboratorio (de acuerdo a la coloración de Gram, informe de antibiograma tentativo y definitivo) de los hemocultivos positivos en el cambio de tratamiento antimicrobiano.
- Establecer cómo influye la instauración de un tratamiento inicial adecuado en la mortalidad global relacionada a la bacteriemia.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio todos los hemocultivos positivos jerarquizados clínicamente de pacientes asistidos en el Hospital Naval Cirujano Mayor Dr“Pedro Mallo” de la ciudad Autónoma de Buenos Aires durante el período 1 de octubre de 2009 al 8 de julio de 2010.

El Hospital Naval Cirujano Mayor Dr Pedro Mallo es un hospital de agudos ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, dependiente del Gobierno Nacional. No obstante, a través de diferentes convenios brinda servicios a pacientes de numerosas obras sociales. De esta manera atiende a una variada población con características propias. Este Hospital posee 373 camas distribuidas de la siguiente manera:

Áreas Abiertas (308 camas): Cirugía 40 camas, Clínica Medica 158 camas, ginecología 35 camas, pediatría 19 camas, oncohematología 15 camas, traumatología 41 camas.

Áreas Cerradas (65 camas): Neonatología 16 camas, Recuperación Cardiovascular 7 camas, Recuperación Quirúrgica 6 camas, Transplante de Medula ósea 6 camas, Unidad Coronaria 12 camas, Unidad de Terapia Intensiva 14 camas, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica 4 camas.

El procedimiento utilizado para realizar los hemocultivos y jerarquizarlos clínicamente fue el siguiente:

4.1 Obtención de los hemocultivos

La obtención de hemocultivos fue realizada frente a las siguientes situaciones clínicas tal como está indicado en la literatura (16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38):

Signos/síntomas de bacteriemia (fiebre, escalofríos, taquicardia).

- Fiebre y bajo nivel sérico de albúmina o insuficiencia renal o pobre estado funcional.
- Fiebre o hipotensión no explicadas por causas no infecciosas.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- En ausencia de fiebre:
 1. Infecciones focales (neumonía, meningitis, osteomielitis)
 2. Pacientes añosos con deterioro (confusión mental, caídas frecuentes).
 3. Insuficiencia renal y leucocitosis o alteración mental.
 4. Inmunocomprometidos con insuficiencia respiratoria, renal o hepática.
- Tratamiento antibiótico por episodio de bacteriemia (control).
- Seguimiento de funguemias y bacteriemias por *S aureus* para descartar focos secundarios.
- Inestabilidad hemodinámica.

4.2 Momento de la extracción

Se indicó realizar los hemocultivos lo más rápido posible en el curso de un episodio febril, antes de cualquier tratamiento antibiótico. En el caso de pacientes medicados, se recomendó realizarlos en el momento en que la concentración de la droga en sangre es menor (valle) (23, 79).

4.3 Número de muestras e intervalos de extracción recomendados

En todos los casos se siguieron las indicaciones de la literatura (23, 79) a saber:

En pacientes adultos 3 muestras de 10 ml c/u con un intervalo de 20 a 30 minutos para una evaluación inicial.

Se impartieron algunas recomendaciones específicas para:

- Sepsis, meningitis, artritis o neumonía aguda:
2 hemocultivos por punción de dos venas diferentes antes del comienzo de la terapia antibiótica.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- Fiebre de origen desconocido:

1 hemocultivos por punción de dos venas diferentes; si fuesen negativos a las 24 horas tomar dos muestras más antes de que se produzca el aumento de temperatura (habitualmente por la tarde).

- Endocarditis aguda:

3 hemocultivos extraídos entre 1-2 horas y luego comenzar con la terapia antibiótica.

- Endocarditis subaguda:

3 hemocultivos con intervalos de 1-2 horas, si son negativos a las 24 horas tomar 3 muestras más. Si se tratara de pacientes sin diagnóstico, que hubieran recibido antibiótico en la primera o segunda semana previa a la admisión, se recomienda tomar algunas muestras más en los tres días sucesivos.

4.4 Volumen de muestra a tomar

Ilstrup y Washington (1, 36) demostraron que la recuperación microbiana se incrementaba en un 61% cuando el volumen de sangre aumentaba de 10 a 30 ml. Basados en estos datos la recomendación para cultivo en pacientes adultos fue al menos de 10 ml de sangre por punción; para pacientes pediátricos el volumen de sangre dependió del peso del paciente, pero en general se aceptaron los siguientes valores: neonatos: 1-2 ml, 1 mes a 2 años: 2-3 ml, mayor de 2 años: 5 ml.

4.5 Técnica de extracción

Preparación de la piel: La extracción se realizó con técnica aséptica luego de limpiar la piel con alcohol 70%. Se dejó secar y se pasó una gasa en forma concéntrica con una solución que contenía yodo al 2% (tintura de yodo o yodo povidona), se dejó actuar 1 minuto como mínimo. En caso de estar frente a un paciente sensible al yodo se utilizó solamente alcohol 70%. Se eliminó el exceso de yodo de la piel del paciente y se rotularon los frascos adecuadamente.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Inoculación de la sangre: El tapón de goma del frasco se desinfectó solamente con alcohol, en ningún momento se utilizaron soluciones yodadas. El caldo de los frascos de hemocultivos se mantuvo siempre por debajo del nivel de la aguja para evitar el reflujo (el contacto de la aguja con el medio de cultivo).

4.6 Muestras microbiológicas que se tomaron en función del foco asociado

A las muestras de hemocultivos se le adicionaron las muestras acorde al sitio de infección sospechado clínicamente.

4.7 Tiempo de incubación de los frascos

La incubación rutinaria fue de 5 días; en caso de sospechar endocarditis, brucelosis, micobacteriosis o micosis sistémicas se prolongó la incubación hasta 3-4 semanas tal como se indica en la literatura (41, 44, 45, 46).

4.8 Sistema de incubación y procesamiento posterior de los hemocultivos

La incubación de los frascos se realizó utilizando el sistema automatizado Bac-Alert (figura 7). Este sistema detecta la presencia de CO₂ como producto del metabolismo bacteriano (42, 43), el indicador es colorimétrico y en presencia de desarrollo bacteriano/fúngico los cambios pueden verse a ojo desnudo (viraje de verde a amarillo) (Figura 8).

4. MATERIALES Y MÉTODOS

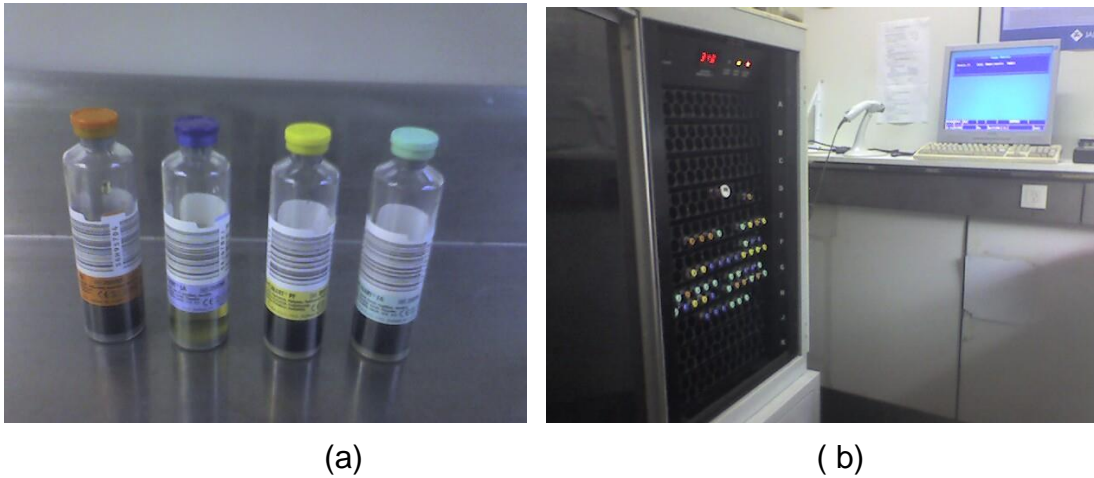


Figura 7:

a Botellas de hemocultivo Bact-Alert. Método automatizado.

b Equipo automatizado marca Bact-Alert.

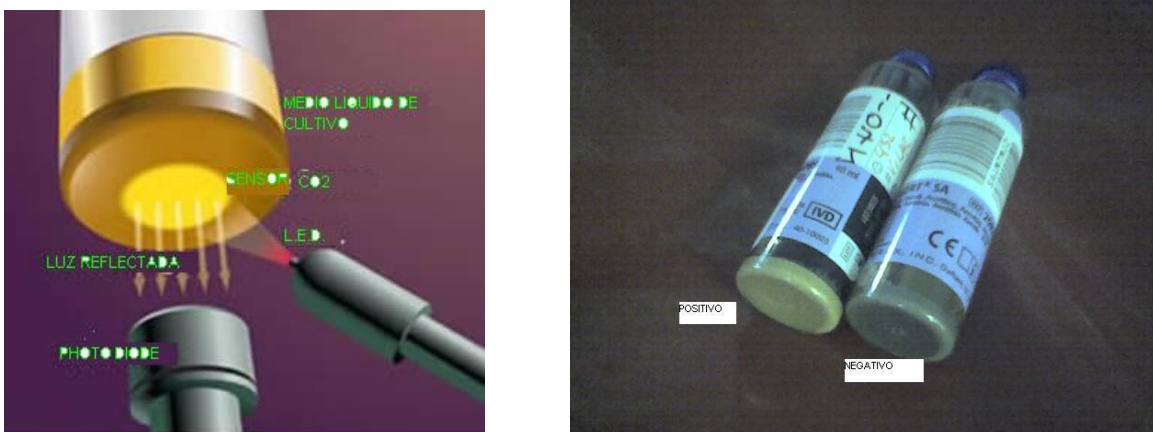


Figura 8: Indicador de desarrollo por producción de CO₂.

Las botellas que dieron señal de positividad fueron removidas del aparato, se extrajo una alícuota de caldo y se siguió el siguiente esquema de acuerdo a la coloración de Gram:

1. Se observaron mezcla de gérmenes gram-positivos, gram-negativos y/o levaduras.
2. Se observaron microorganismos gram-negativos.
3. Se observaron microorganismos gram-positivos.
4. Se observaron levaduras.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

1) Si se observaron mezcla de gérmenes gram-positivos, gram-negativos y/o levaduras se realizaron subcultivos a 35°C en agar chocolate, agar sangre (en atmósfera de 5-10 % de CO₂) y CLDE (incubando en aerobiosis). Estos medios fueron incubados para obtener el aislamiento de la colonia. Luego se realizó la identificación y antibiograma por Vitek 2C (Biomerieux).

2) Si se observaron microorganismos gram negativos. Se sembró placa entera de Agar Sangre, Agar Chocolate y CLDE para obtener colonia aislada. Asimismo se extrajeron 6 ml de caldo del frasco positivo, se colocaron en tubos separadores de suero con gel y se centrifugó a 2000 rpm durante 10 min, luego se eliminó el sobrenadante y con el sedimento se preparó un inóculo con una turbidez de 0,5 -0,63 Mc Farland. Con este inóculo se realizó la identificación y antibiograma presuntivo por Vitek 2C (Biomerieux). Al día siguiente al obtener el aislamiento de la colonia, se realizó la identificación y antibiograma definitivo por Vitek 2C (Biomerieux).

3) Cuando se observaron microorganismos gram-positivos se realizaron subcultivos a 35°C en agar chocolate y en agar sangre (en atmósfera de 5-10 % de CO₂) para obtener el aislamiento de la colonia. Asimismo, de acuerdo a la forma de agruparse observada en la coloración de Gram, se procedió de la siguiente manera:

Para **Cocos** gram-positivos en acumulo: Siembra en agar manitol salado y DNasa. Solo se ensayó cefoxitina (30 µg) por difusión en agar de Mueller Hinton.

Para **Cocos** gram-positivos en cadena: Bilis esculina. En agar Mueller Hinton con 5% de sangre equina, oxacilina de 1 µg (para screening de la sensibilidad a β-lactámicos en neumococos), bacitracina, vancomicina y ampicilina.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Luego al obtener el aislamiento de la colonia se realizó la identificación y antibiograma definitivo por Vitek 2C (Biomerieux).

4) Cuando se observaron levaduras: Se sembró agar Sabouread, Chrom Agar y agar Sangre. Luego, al obtener colonia aislada se procesó por Vitek 2C y se sembró en agar harina de maíz con Tween 80 (Corn meal-agar). En el diagnóstico micológico se emplean medios diferenciales cromogénicos que permiten reconocer varias especies de levaduras por el color de la colonia, esto permitiría adelantar entre 24-48 horas el diagnóstico de infección mixta y, sobre todo, la presencia de levaduras resistentes a fluconazol como *C. krusei* o *C. glabrata*.

En los casos que fuera necesario, se realizaron pruebas complementarias como ser: identificación por sistemas rápidos miniaturizados (Api o similar) o pruebas sencillas para determinar sensibilidad antibiótica (E-test). La interpretación de los halos de inhibición se siguió de acuerdo a recomendaciones del CLSI (38).

4.9 Criterios de jerarquización empleado

Cuando un hemocultivo resulta positivo, esto puede ser clínicamente significativo o no. Se estima que aproximadamente la mitad de los hemocultivos positivos es debido a la contaminación en la toma de la muestra (contaminación o bacteriemia transitoria) (23). Para discernir entre ambas situaciones, una vez obtenidos los hemocultivos positivos, el servicio de Microbiología junto con el de Infectología de nuestro hospital evaluaron cada paciente en particular revisando los datos epidemiológicos, bacteriológicos y clínicos de cada uno de ellos. Para determinar el foco de infección se revisaron las historias clínicas de cada paciente, los exámenes físicos, los resultados de laboratorio, los hallazgos de los estudios por imágenes, los factores individuales asociados con las adquisiciones de las infecciones y los cultivos de diversas muestras clínicas. Además se registró la información sobre enfermedad de base, factor de riesgo y diagnóstico infeccioso.

Otros puntos necesarios a analizar fueron el tipo de microorganismo (2.9.1) y el número de hemocultivos positivos (2.9.2) (Tabla 5; 24, 27, 45, 47). Ocasionalmente, aunque de mucha menor utilidad práctica, se utilizó también el momento de positivización del frasco (2.9.3).

4.9.1 Tipo de microorganismo:

Se consideraron cuatro categorías, según lo descrito en la literatura (23, 79):

El **Grupo A** incluyó a microorganismos que “nunca” son contaminantes y el número de muestras positivas, el recuento de colonias o el tiempo de positivización del frasco no son necesarios para jerarquizar el aislamiento.

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Brucella* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- HACEK
- *Pasteurella multocida*
- *Streptobacillus moniliformis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas*
- *Fusobacterium*

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El **grupo B**, incluye microorganismos cuyo aislamiento tiene una probabilidad baja (<10%) de representar una contaminación.

- *S. aureus*
- *S. pyogenes*
- *S. agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae* ssp *equisimilis* grupo C y G
- Enterobacterias
- Bacilo gram-negativo no fermentador (principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*)
- *Candida albicans*

El **grupo C** incluye microorganismos para los cuales la posibilidad de contaminación (o de bacteriemia transitoria) o bacteriemia verdadera están repartidas en partes iguales.

- Estreptococos del grupo viridans
- *Clostridium* spp. (excepto *C. septicum*)
- *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*

El **grupo D**, es el más problemático desde el punto de vista de la interpretación ya que si bien la mayoría son contaminantes de los hemocultivos, un cierto número puede representar bacteriemia verdadera y ser clínicamente significativos.

- Estafilococo coagulasa negativa
- Difteroides
- *Bacillus* spp.
- *Propionibacterium acnes*

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para jerarquizar a los aislamientos de este grupo, el cuadro clínico del paciente fue el punto de partida del análisis pero también se consideraron otros aspectos como ser grupos de riesgo que incluyeron a pacientes con dispositivos protésicos (especialmente catéteres, válvula cardíaca protésica, marcapasos, parches vasculares), neutropénicos, neonatos prematuros y otras enfermedades inmunosupresoras (58).

A lo anterior se le sumaron otros criterios como número de hemocultivos positivos y tiempo de positivización; estos criterios que no son imprescindibles para jerarquizar a aislamientos del grupo A y B dado que nunca (en el grupo A) o con poca frecuencia (en el grupo B) son contaminantes fueron importantes para jerarquizar aislamientos del grupo C y D (58).

4.9.2 Número de hemocultivos positivos:

Con relación al grupo D se consideraron sólo los aislamientos recuperados en más de un hemocultivo.

Cuando en una serie de hemocultivos, solo uno fue positivo se confirmaron con nuevas muestras.

En el caso de estafilococo coagulasa negativa, los aislamientos de distintas muestras fueron comparados tanto a nivel de especie como de antibiotipo (sensibilidad cuantitativa) usando tarjetas Vitek (Biomerieux, Francia).

4.9.3 Tiempo de positivización de los frascos:

El tiempo de positivización, tampoco resulta útil para diferenciar bacteriemia verdadera de contaminación cuando el aislamiento se produce dentro de las 48 hs de incubación del frasco; en cambio, el aislamiento de Estafilococo coagulasa negativa o *Bacillus* spp. después del tercer día de incubación representó una contaminación sumado a criterios anteriores (número de hemocultivos positivos).

4.9.4 Aislamiento del mismo microorganismo en otras muestras:

El aislamiento del mismo microorganismo a partir de una válvula cardíaca protésica, de un marcapasos, o de parches vasculares, o de catéteres (recuento significativo) es también un criterio importante para jerarquizar los aislamientos de los grupos C y D (25). En este caso se comparan nuevamente los diferentes aislamientos en base a especie y antibiotipo (Vitek, Biomerieux, Francia) respecto de los aislados de sangre. El resumen de los criterios de jerarquización empleados en la interpretación de los hemocultivos positivos se detalla en la Tabla 5.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Tabla 5: Síntesis de los criterios de jerarquización empleados.

Tipo de microorganismos	Nº de hemocultivos positivos	Clínica compatible	Bacteriemia	Contaminación	Observaciones
A	1/2; 1/3; 2/3 2/2; 3/3.	Si	Si	No	Posibilidad de bacteriemia transitoria*
	1/2, 1/3	No	Si	No	
B	1/2; 1/3; 2/3 2/2; 3/3.	Si	Si	No	Posibilidad de bacteriemia transitoria
	1/2, 1/3	No	No	Raro	
C	2/2, 3/3 1/2; 1/3	Si Si	Si Si	No No	Probabilidad de bacteriemia por <i>S.millieri</i> a partir de abscesos
	1/2, 1/3	No	Si/No	No/Si	Depende del microorganismo**
D	2/2; 3/3	Si	Si	No	Catéteres, válvula protésica, parches vasculares, marcapasos
		No	No	Muy probable	Evaluar posibilidad de llenado de >1 frasco con la misma punción o de que sean cepas diferentes
	1/2; 1/3	No Si	No ¿?	Altamente probable ¿?	Evaluar presencia de focos relacionados potenciales, de volumen de sangre inoculado en cada frasco y del tipo de frasco. Otras causas que expliquen el cuadro.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

* Considerar bacteriemia transitoria a partir de una mucosa colonizada: *S.pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, bacilos gram-negativos anaerobios estrictos.

** S.grupo *viridans* más probablemente relacionados con bacteriemias transitorias a partir de mucosas; *C. perfringens* y *C. tropicalis* pueden ser además contaminaciones de la piel.

4.10 Registro de datos

Se diseñó una ficha epidemiológica junto con el servicio de Infectología de este hospital y se recabaron los siguientes datos: servicio de internación, número de historia clínica, sexo, edad, enfermedad de base, foco asociado, evolución, antibiótico suministrado antes de la toma de muestra, luego de ella pero antes del resultado de la coloración de gram, luego del resultado de la coloración de gram, luego del informe del antibiograma presuntivo y luego del informe definitivo. También incluía fecha de toma de muestra y tiempo de positización.

Se consideró tratamiento antibiótico empírico al instituido luego de la toma de hemocultivo y antes de tener el resultado del mismo. Tratamiento adecuado cuando al menos uno de los antibióticos administrados coincidía con la sensibilidad en el antibiograma definitivo “in vitro” del aislado en sangre utilizando la correcta dosificación y vía de acuerdo con las normas actuales del cuerpo médico. Como inadecuado si ninguno de los antibióticos suministrado eran informados como sensibles, cuando no se medicó o cuando no se cumplió con la dosificación y vía adecuadas.

Evolución del episodio: El episodio se consideró resuelto cuando la evolución de los signos y síntomas que motivaron la realización del hemocultivo se hubiesen normalizado luego de completado el tratamiento antibiótico. Si el cuadro lo requería se utilizó la mejoría o resolución de los exámenes complementarios. (Recuento leucocitario, dosaje de proteína C reactiva, procalcitonina, dosaje de ácido láctico, etc).

Se consideró como mala evolución cuando el foco de origen no hubiese resuelto o el paciente falleció dentro de los 14 días del resultado de hemocultivo positivo.

4.11 Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como media y desviación estándar o medianas. Las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante test de Hosmer y Lemeshow, las pruebas de t de Student y de Chi cuadrado Pearson. La capacidad discriminativa se evaluó a través del área bajo la curva ROC. La asociación de variables basales con eventos se expresaron a través de OR y su IC 95%. Todas las variables obtenidas por regresión logística simple se incluyeron en el análisis multivariado para identificar predictores independientes de mortalidad. Se consideraron diferencias significativas las variables con $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

Durante el período considerado, se evaluaron 3809 hemocultivos correspondientes a 1005 pacientes y distribuidos en 1676 series de hemocultivos, dando como resultado 289 episodios de bacteriemias correspondientes a 253 pacientes. Del total de hemocultivos (3809), 1025 fueron positivos y de estos, 526 fueron considerados como contaminantes (51.3%), representando el 13.7% de contaminantes del total de hemocultivos.

Como principal agente contaminante: (71,8%; n=290) se aisló *Estafilococo coagulasa negativa*, seguido por *Corynebacterium spp.* con el 3,7 % (n =15) y *Micrococcus spp.* con el 1,7 % (n =7).

Se registraron 289 episodios de bacteriemias (con 499 hemocultivos positivos) en 253 pacientes. En los episodios de bacteriemias, el 9% (n =26) fueron polimicrobianos y el 91% (n 263) monomicrobianos. De las 263 episodios de bacteriemias monomicrobianas el 49 % (n=129) fueron gram-positivos, el 48 % (n=125) gram-negativos y el 3 % (n=9) levaduras.

El 41 % (n=119) de los pacientes incluidos fue de sexo femenino y el 59 % (n=170) masculino. La mediana de edad fue de 70 años con un rango de 0-95 para el sexo masculino y 70 años con un rango de 0-99 para el sexo femenino. En la Tabla 6 se presenta la clasificación de los episodios de bacteriemias según los nuevos criterios de Siegman - Igra (25).

Tabla 6 Características de la Población con episodios de bacteriemias clínicamente significativa.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C1	Grupo C2	Grupo C3	Grupo C4	Grupo D	Grupo E
Sexo Femenino (n= 119)	44	4	1	5	3	2	1	59
Edad mediana en años (rango)	80 17-99	41 23-68	90 90	74 28-88	70 35-81	29 29	80 80	65 0-92
Sexo Masculino (n= 170)	40	4	-	4	16	1	1	104
Edad mediana en años (rango)	70 0-91	83 63-90		47 21-64	69,5 39-78	87 87	81 81	70 0-95

5. RESULTADOS

5. 1 Evaluación del tiempo de positivización (TP) de los hemocultivos de bacteriemias verdaderas según tipo de microorganismo.

En la tabla 7 se muestra el tiempo de positivización de los hemocultivos de bacteriemias verdaderas según tipo de microorganismo.

Tabla 7: Relación entre microorganismo y tiempo de positivización.

Nº aislamientos	Organismo	Mediana (hs)	Rango (hs)
8	<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	10,48	6,8-12,7
9	<i>Aerococcus viridans</i>	31,8	21,8-76,8
2	<i>Burkholderia cepacia</i>	18,2	18-18,3
11	<i>Candida</i> spp	35,0	25,7-62,4
1	<i>Citrobacter freundii</i>	2	2
8	<i>Corynebacterium</i> spp.	58,2	47,3-86,4
1	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	23,7	23,7
4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	13,4	10,2-14,8
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	12	9,2-21,8
53	<i>Enterococcus faecalis</i>	14,1	4-91,2
4	<i>Enterococcus faecium</i>	24,8	13,8-32,3
96	<i>Escherichia coli</i>	11,8	3,7-91,2
46	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,2	6,5-105,6
2	<i>Kytococcus sedentarius</i>	36	29,7-42,3
2	<i>Neisseria meningitidis</i>	12,3	11,8-12,8
1	<i>Morganella morganii</i> subespecie <i>morganii</i>	19,7	19,7
13	<i>Proteus mirabilis</i>	14,9	12-22,5
2	<i>Proteus vulgaris</i> complejo	15	14,8-15,2
24	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	4,9
3	<i>Salmonella enterica</i> subespecie <i>enterica</i>	15,5	13,5-21,3
6	<i>Serratia marcescens</i>	13,2	10,8-69,6
138	<i>Staphylococcus aureus</i>	13,5	4,5-79,2
28	Estafilococo coagulasa negativa	23,8	11,3-60
4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	24	20,8-25,8
8	<i>Streptococcus agalactiae</i>	11,5	5,7-13,2
2	<i>Streptococcus constellatus</i> ssp <i>pharyngis</i>	35,5	20,3-50,4
3	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp <i>equisimilis</i>	8	7,8-33
5	<i>Streptococcus mitis</i>	21	13,5-23
1	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	18	18
33	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11,5	4,7-33,8
TOTAL 527		13,5	2-105,6

Cabe resaltar que a las 24 hs de incubación el 81 % de los frascos fueron positivos, a las 48 hs el 94 % y a las 72 hs el 97,9%. Cuando el aislamiento de Estafilococo coagulasa negativa represento una bacteriemia verdadera, la mediana (en horas) de positivización de los frascos fue de 23,8 hs (n=28, rango 11,3-60) mientras que cuando dicho aislado represento un contaminante la mediana de positivización de los frascos fue de 26 hs (n= 335, rango 2,8-112,8). Por lo expuesto, el tiempo de positivización no

5. RESULTADOS

resulta útil para diferenciar bacteriemia verdadera de contaminación cuando el aislamiento se produce dentro de las 48 hs de incubación del frasco, en cambio el aislamiento de estafilococos coagulasa-negativa después del tercer día de incubación casi siempre represento una contaminación. Antes de las 72 Hs, n=283 (83%) Vs después de las 72 hs, n=52 (100%) $p<0.04$.

5.2. Principales focos infecciosos y enfermedades de base relacionadas con los mismos

5.2.1 Focos asociados

La prevalencia de aislamiento de las distintos microorganismos en relación con los focos infecciosos de los episodios de bacteriemias de los grupos mayoritarios A y E (n=247), se muestra en el tabla 8 y en las figuras 9 y 10.

Tabla 8: Relación entre microorganismos y focos asociados de los grupos A y E.

GRUPO	FOCO ASOCIADO																			
	desconocido		abdominal		endovascular		meningeo		piel/partes blandas		respiratorio		urinario		hueso		otros		Infección herida quirúrgica	
	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
n	13	22	14	12	3	48	2	1	3	6	12	8	28	35	4		2	3		8
acibcx		3						1				3								
aevir	2	1																		
canspp		3				2								4						
corspp						2												1		
entaer				1																
entclo														4						2
esccol	2	1	8	1		1				2		1	20	13						3
flamen						1														
klepne	1	3	2	9	1	3				1		2	3	8						2
neimen							1													
promir										1			3	5				2		
pseaer		3		2		3			1	3		1		2						1
psecep												1								
psemal						2														
salchs	1																1			
sermar						1														1
staur	4	5	1	2	1	22				4		2		3						5
SCN		3				8				3		1								2
straga	1								1				1	1						
strcsp				1																
streqs									2											
strfac		2																		
strfae	2	5	3	2		6			1	7			3	6						4
strpar		1																		
strpne	2						1				12				1		1			
strmit		1			1															

5. RESULTADOS

acibcx *Acinetobacter baumannii*, **aervir** *Aerococcus viridans*, **canspp** *Candida* spp., **corspp** *Corynebacterium* spp., **entaer** *Enterobacter aerogenes*, **entclo** *Enterobacter cloacae*, **esccol** *Escherichia coli*, **flamen** *Elizabethkingia meningoseptica*, **klepne** *Klebsiella pneumoniae*, **neimen** *Neisseria meningitidis*, **promir** *Proteus mirabilis*, **pseaer** *Pseudomonas aeruginosa*, **psecep** *Burkholderia cepacia*, **psemal** *Stenotrophomonas maltophilia*, **salchs** *Salmonella enterica*, **sermar** *Serratia marcescens*, **staur** *Staphylococcus aureus*, **SCN** *Stafilococo coagulasa negativa*, **straga** *Streptococcus agalactiae*, **strcsp** *Streptococcus constellatus* spp *pharyngis*, **streqs** *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis*, **strfac** *Enterococcus faecium*, **strfae** *Enterococcus faecalis*, **strpar** *Streptococcus parasanguis*, **strpne** *Streptococcus pneumoniae* y **strmit** *Streptococcus mitis*.

Dentro de los focos asociados denominados "otros": se tuvo un desarrollo de *Streptococcus pneumoniae* asociado a tejido pericárdico y un desarrollo de *Salmonella enterica* asociado a foco intestinal ambas pertenecientes al grupo A. Dentro del grupo E se obtuvo un desarrollo de *Corynebacterium* spp. asociado a prótesis y dos aislamientos de *Proteus mirabilis* asociados a mediastinitis.

Figura 9:

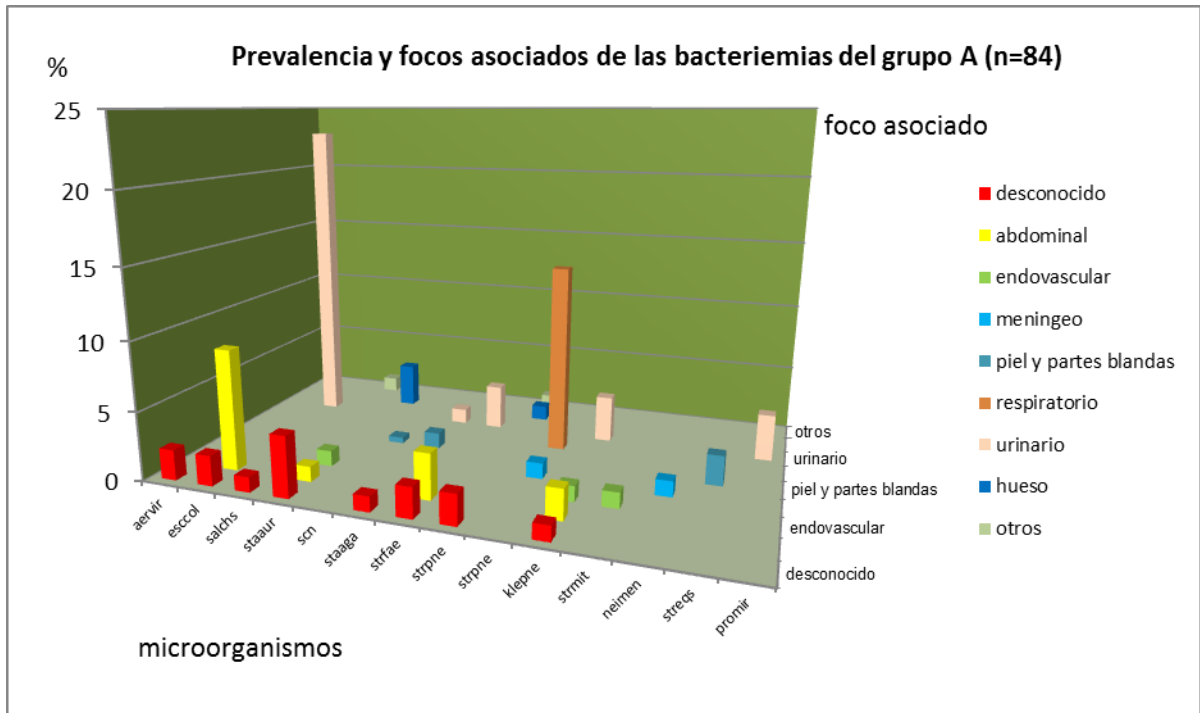
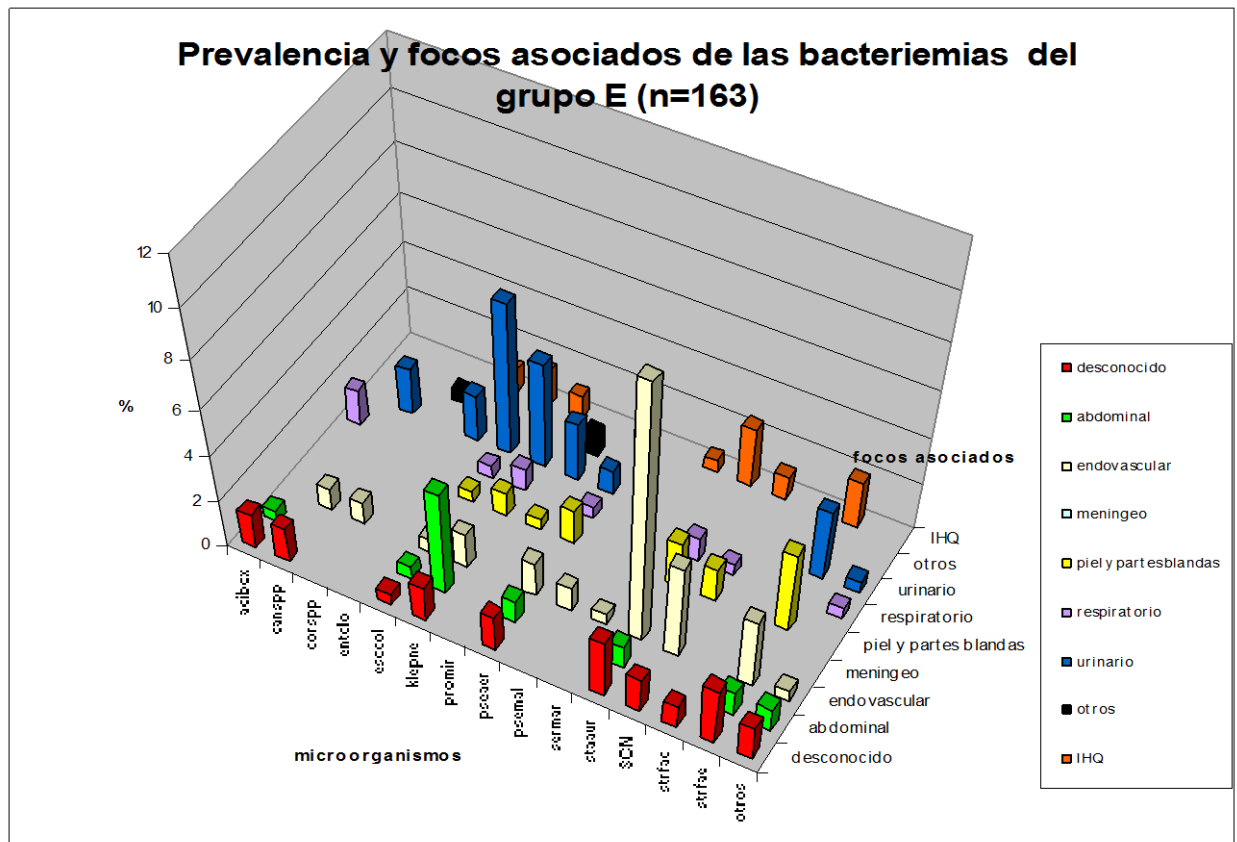


Figura 10:



5. RESULTADOS

El análisis de la prevalencia de aislamiento microbiano en relación con los focos infecciosos de los episodios de bacteriemias de los grupos minoritarios B, C y D. (n=43) se muestran en el Tabla 9.

Tabla 9: Relación entre microorganismos y focos asociados de las bacteriemias pertenecientes a los grupos B, C y D.

FOCOS ASOCIADOS													
	desconocido		endovascular				urinario				Prótesis	Piel y partes blandas	Abdominal
	Grupo C1	Grupo C3	Grupo B	Grupo C1	Grupo C2	Grupo C3	Grupo B	Grupo C2	Grupo C4	Grupo D	Grupo D	Grupo B	Grupo B
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n			
Corspp		1											
Esccol			1		1				1				1
Klepne							2						
Kytsed						1							
Provul								1					
Pseaer						3		1					
Psemal						4							
Staur			2		3	10					1		
Strfae	1				1				2				
Mormor							1						
Citfre							1						
SCN		2											
Entaer										1			
Sermar												1	

corspp *Corynebacterium spp.*, **esccol** *Escherichia coli*, **klepne** *Klebsiella pneumoniae*, **kytsed** *Kytococcus sedentarius*, **provul** *Proteus vulgaris*, **pseaer** *Pseudomonas aeruginosa*, **psemal** *Stenotrophomonas maltophilia*, **staur** *Staphylococcus aureus*, **strfae** *Enterococcus faecalis*, **mormor** *Morganella morgani*, **citfre** *Citrobacter freundii*, **entaer** *Enterobacter aerogene*, **sermar** *Serratia marcescens*. **Strpga** *Streptococcus gallolyticus*, **acilwo** *Acinetobacter iwoffii*.

5.2.2 Enfermedad de base asociada

Más del 63 % (n=182) de los pacientes presentó enfermedad de base. El 32 % (n=52) de los pacientes con episodios intrahospitalarios no tenían enfermedad de base. Lo mismo sucedió con el 44 % (n=55) de los pacientes con infecciones extrahospitalarias. La relación de la bacteriemia y la presencia de enfermedad de base según el origen se muestra en la tabla 10.

5. RESULTADOS

Tabla 10: Enfermedades asociadas según el origen de la infección.

Enfermedades asociadas/factores predisponentes	Grupo E n(%)	Grupo A n(%)	Grupo B n(%)	Grupo C1 n(%)	Grupo C2 n(%)	Grupo C3 n(%)	Grupo C4 n(%)	Grupo D n(%)	TOTAL n(%)
Ninguna	52 (18)	53 (18)	1 (0,34)		1 (0,34)				106 (37)
Diabetes	3 (1)	1 (0,34)							3 (1)
Neoplasia	20 (6,9)	4 (1,38)	1 (0,34)		4 (1,38)				29 (10)
Alcoholismo (cirrosis)	1 (0,34)								2 (0,69)
HIV/SIDA	1 (0,34)	1 (0,34)							2 (0,69)
A.C.V.	7 (2,4)	3 (1)			1 (0,34)				11(3,8)
I.R.C.	22 (7,6)	4 (1,38)				16 (5,6)	2 (0,69)	1 (0,34)	45 (16)
Neutropenia.	2 (0,69)								2 (0,69)
Cirugía.	9 (3,1)	3 (1)							12 (4,1)
Insuficiencia cardíaca.	10 (3,4)	3 (1)							13 (4,5)
Desnutrición.		2 (0,69)							2 (0,69)
Insuficiencia hepática.	2 (0,69)								2 (0,69)
Insuficiencia respiratoria.	7 (2,4)	3 (1)		1 (0,34)					11(3,8)
Paraplejía / Cuadriplejía.	2 (0,69)				1 (0,34)				3 (1)
Prótesis.								1 (0,34)	1 (0,34)
Transplante Medula Ósea.	1 (0,34)	1 (0,34)			1 (0,34)				3 (1)
Traumatismo.	3 (1)	1 (0,34)							4 (1,4)
Otros.	3 (1)	1 (0,34)							4 (1,4)
Más de una Enfer de base.	19 (6,6)	5 (1,7)	6 (2,06)		1 (0,34)	3 (1)	1 (0,34)		35 (12)

I.R.C: Insuficiencia renal crónica, A.C.V.: Accidente cerebrovascular. Otros: Grupo A Esquizofrenia, Grupo E Enf de alzheimer.

5.2.3 Características de diferentes grupos de acuerdo a sus condiciones asociadas

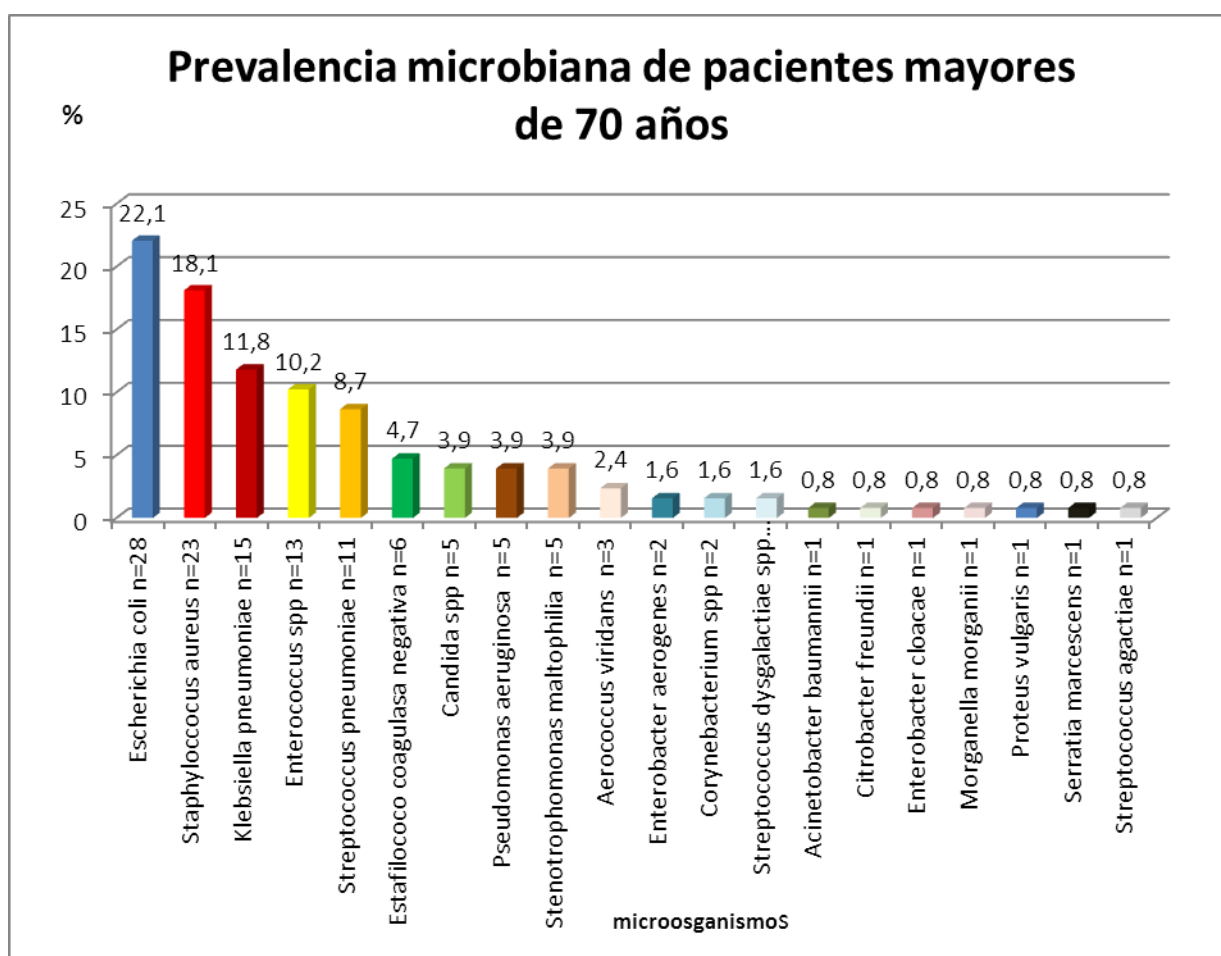
5. 2.3.1 Bacteriemia en pacientes mayores de 70 años:

El 52% (n=149) del total de los episodios de bacteriemias en este estudio ocurrieron en mayores de 70 años, con una mediana en este grupo de 80 años y con un rango de 70-90 años. La prevalencia de los focos asociados fue la siguiente: foco urinario con el 34% (n=51), seguido del endovascular con el 21 % (n=32), desconocido con el 16 %

5. RESULTADOS

(n=24), abdominal 10 % (n=15), respiratorio con 8,7% (n=13), piel y partes blandas con el 3,4% (n=5), infección de herida quirúrgica 2,7% (n=4), osteoarticular 1,3% (n=2) y finalmente asociado a mediastinitis, meningitis y prótesis cada uno con el 0,67% (n=1). En este grupo la bacteriemia polimicrobiana alcanzó el 9,4% (n=14), la tasa de mortalidad global fue del 39,6%. La prevalencia microbiana se muestra en la figura 11.

Figura 11:



5. 2.3.2 Bacteriemias polimicrobianas:

Representaron el 9 % del total y se asociaron a una elevada tasa de mortalidad (53,8%). Fueron de adquisición mayoritariamente nosocomial 77% (n=20), se asociaron a infección de catéteres endovasculares 15,4% (n=4), ITU 19,2% (n=5),

abdominal 11,5% (n=3), infección de herida quirúrgica 7,7% (n=2), piel y partes blandas 15,4% (n=4) y respiratorio 3,8% (n=1). El foco fue desconocido en el 26 % (n=7) de los casos.

5. 2.3.3 Bacteriemia en pacientes ingresados en cuidados intensivos

La incidencia de bacteriemia es muy elevada en estos pacientes. Predominaron los cocos gram-positivos como *S. aureus* (n=11, 24%), *Enterococcus* spp. (n=6, 13%) y un aislamiento de *Corynebacterium* spp., SCN, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*. Entre las bacterias gram-negativas se destacaron microorganismos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* (n=2, 4%), *Enterobacter* spp. (n=2, 4%), *P. aeruginosa* (n=2, 4%), *Escherichia coli* (n=3, 6,5%) y *Klebsiella pneumoniae* (n=9, 19,6%). El porcentaje de candidemia en nuestro estudio fue del 4%. El origen más común de la bacteriemia fue el CV (n=16, 34%), seguido del urinario (n=9, 19%), desconocido (n=8, 17%), intraabdominal (n=7, 15%), respiratorio (n=2, 4%), meníngeo (n=2, 4%) y finalmente con el 2% (n=1) infección de sitio quirúrgico, mediastinitis y tejido pericardico.

5.3. Frecuencia de aislamientos de los distintos microorganismos acorde al lugar de adquisición según la clasificación establecida por Siegman-Igra

En la tabla 11 y en las figuras 13, 14, 15, 16 y 17 se muestran la prevalencia microbiana, documentada en todo el período, de las 289 episodios de bacteriemias clínicamente representativas.

5. RESULTADOS

Tabla 11: Prevalencia microbiana de acuerdo al lugar de adquisición.

Organismo	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Grupo D n (%)	Grupo E n (%)	Nº total aislamientos	% total incidencia
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex					3 (3,5)	7	2,1
<i>Aerococcus viridans</i>	2 (2,3)				1 (0,49)	3	0,9
<i>Burkholderia cepacia</i>					1 (0,49)	1	0,3
<i>Candida</i> spp.*					9 (4,5)	9	2,7
<i>Citrobacter freundii</i>		1 (12,5)				1	0,3
<i>Corynebacterium</i> spp.			1 (3)		3 (1,5)	4	1,21
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>					1 (0,49)	1	0,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>				1 (50)	1 (0,49)	2	0,6
<i>Enterobacter cloacae</i>					6 (3)	6	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (10,3)		4 (12)		21 (15)	43	12,9
<i>Enterococcus faecium</i>					3 (1,5)	3	0,9
<i>Escherichia coli</i>	30 (34)	2 (25)	2 (6)		22 (10,5)	56	16,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (8)	1 (12,5)	1 (3)		29 (14,4)	38	11,4
<i>Kytococcus sedentarius</i>			1 (3)			1	0,3
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (1,14)					1	0,3
<i>Morganella morganii</i> ssp. <i>morganii</i>		1 (12,5)				1	0,3
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (3,5)				8 (4)	11	3,3
<i>Proteus vulgaris</i> grupo			1 (3)			1	0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,14)		4 (12)		15 (7)	20	6
<i>Salmonella enterica</i> ssp <i>enterica</i>	2 (2,3)					2	0,6
<i>Serratia marcescens</i>		1 (12,5)			2 (1)	3	0,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (10,3)	2 (25)	13 (39)	1 (50)	40 (20)	65	19,6
Estafilococo coagulasa negativa**			2 (6)		17 (8,4)	19	5,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			4 (12)		2 (1)	6	1,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (3,5)				1 (0,49)	4	1,2
<i>Streptococcus constellatus</i>					1 (0,49)	1	0,3
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i>	2 (2,3)					2	0,6
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1,14)				1 (0,49)	2	0,6
<i>Streptococcus parasanguinis</i>					1 (0,49)	1	0,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17 (20)					17	5,1
TOTAL	87 (100)	8 (100)	33 (100)	2 (100)	201(100)	331	100

(*) Especies detalladas en tabla 11a; (**) Especies detalladas en tabla 11b.

5. RESULTADOS

Tabla 11a *Candida* spp. Prevalencia de las distintas especies.

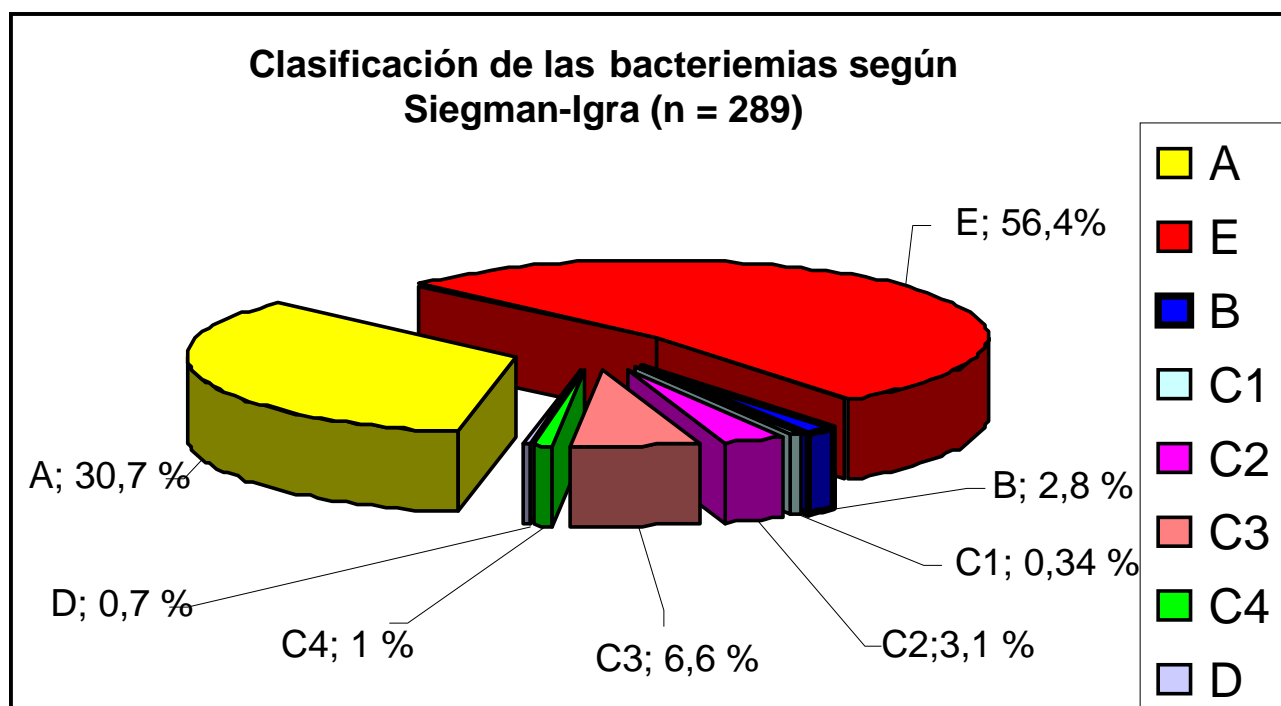
Organismo <i>Candida</i> spp.	Nº aislamientos Grupo E	% incidencia Grupo E
<i>Candida albicans</i>	4	44,44
<i>Candida dubliniensis</i>	1	11,11
<i>Candida glabrata</i>	1	11,11
<i>Candida parapsilosis</i>	2	22,22
<i>Candida tropicalis</i>	1	11,11
TOTAL	9	100

Tabla 11b Estafilococo coagulasa negativa. Prevalencia de las distintas especies.

Organismo Estafilococo coagulasa negativa	Grupo E n (%)	Grupo C3 n (%)	Nº aislamientos total	% incidencia total
<i>Staphylococcus cohnii</i> subespecie <i>urealyticus</i>	2 (10,6)		2	16,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (52,6)	1 (100)	7	58,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (26,3)		2	16,7
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (5,3)			
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (5,3)		1	8,33
TOTAL	19	1	12	100

En la figura 12, se muestra la distribución de estos 289 episodios de bacteriemias según la clasificación de Siegman – Igra (25).

Figura 12:



5. RESULTADOS

El mayor porcentaje de episodios 56,4 % (n=163) correspondió al grupo E (bacteriemias adquiridas en el hospital) como se muestra en la figura 14. El segundo lugar, con el 30,7 % (n=84) de los episodios, lo ocupó el grupo A (bacteriemias verdaderas adquiridas en la comunidad) figura 13.

Figura 13:

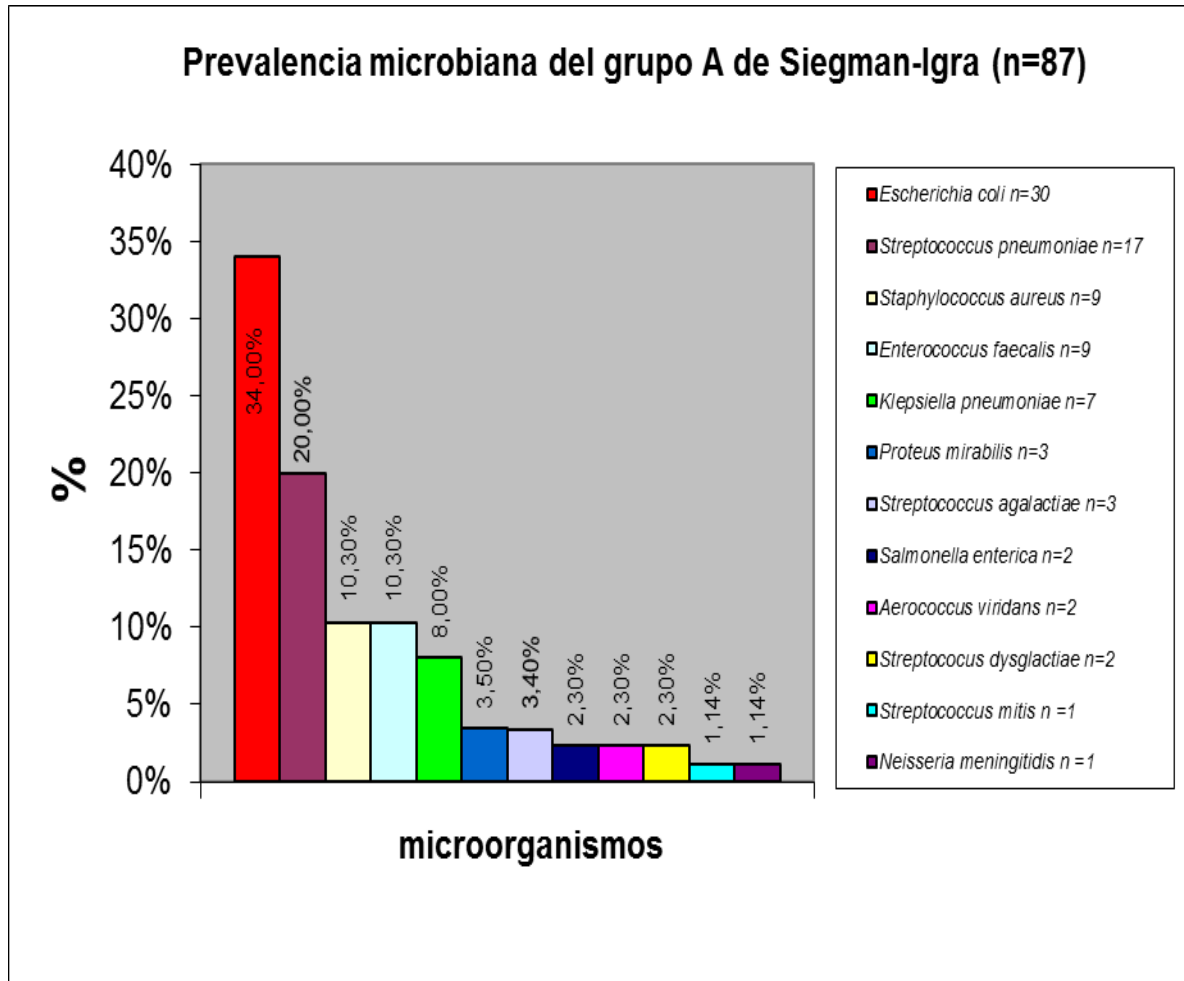
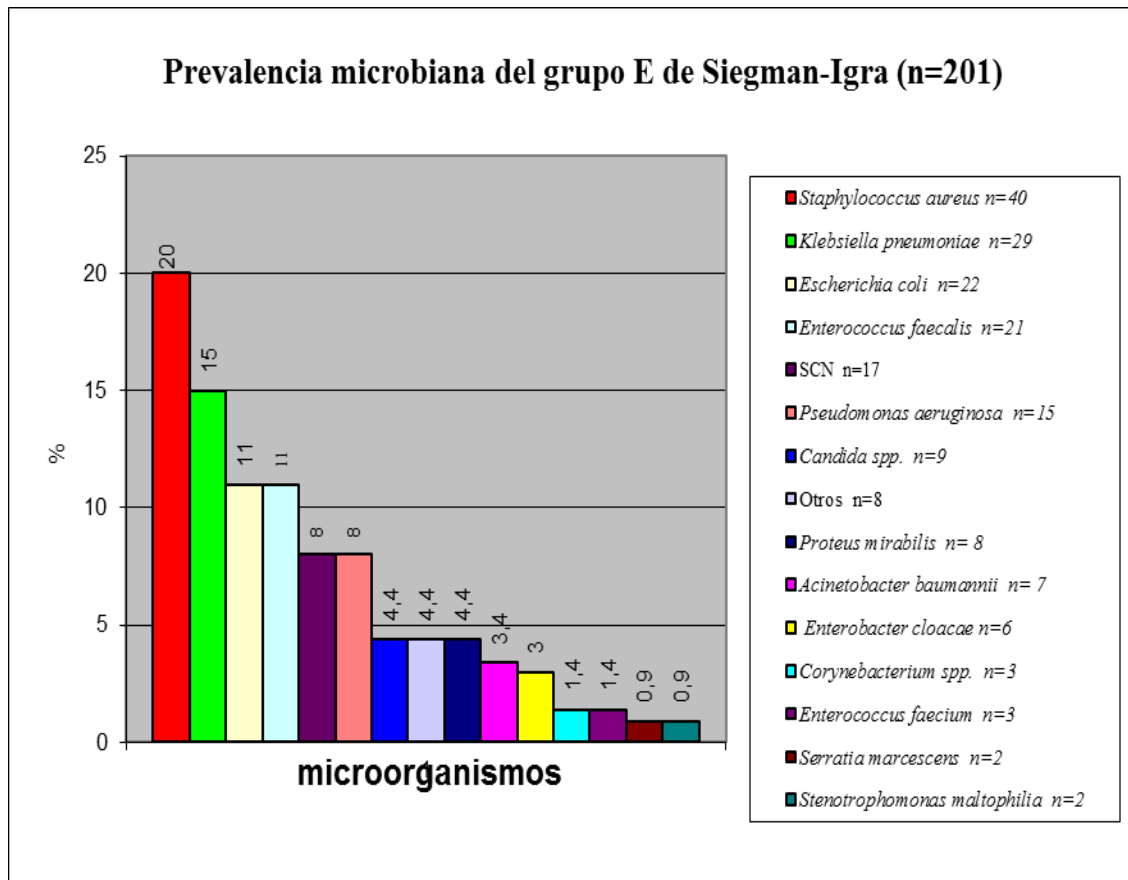


Figura 14:



La prevalencia microbiana dentro del grupo B se muestra en la figura 13. En el grupo de las bacteriemias relacionadas con procedimientos invasivos, Grupo C (n: 29), la prevalencia microbiana se distribuyó de la siguiente manera: en el subgrupo C1 (n: 1): *Enterococcus faecalis*; en los subgrupo C2 (n: 11) y C3 (n=19) se muestran en las figuras 16 y 17 respectivamente. En el subgrupo C4 (n: 4): se documentaron una bacteriemia por *Escherichia coli*, dos por *Enterococcus faecalis* y una por *Acinetobacter Iwoffii*. En el grupo D (n: 2) se documentó una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y una por *Enterobacter aerogenes*.

Figura 15:

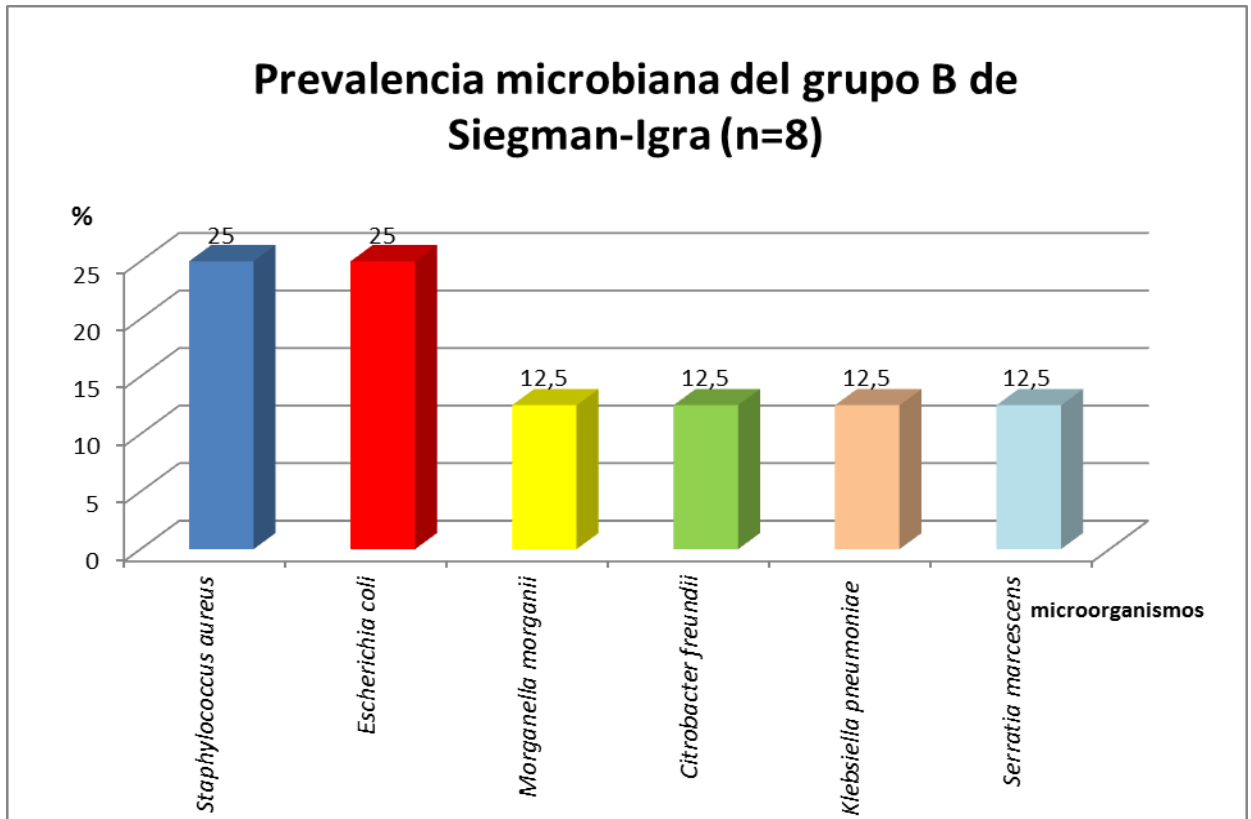


Figura 16:

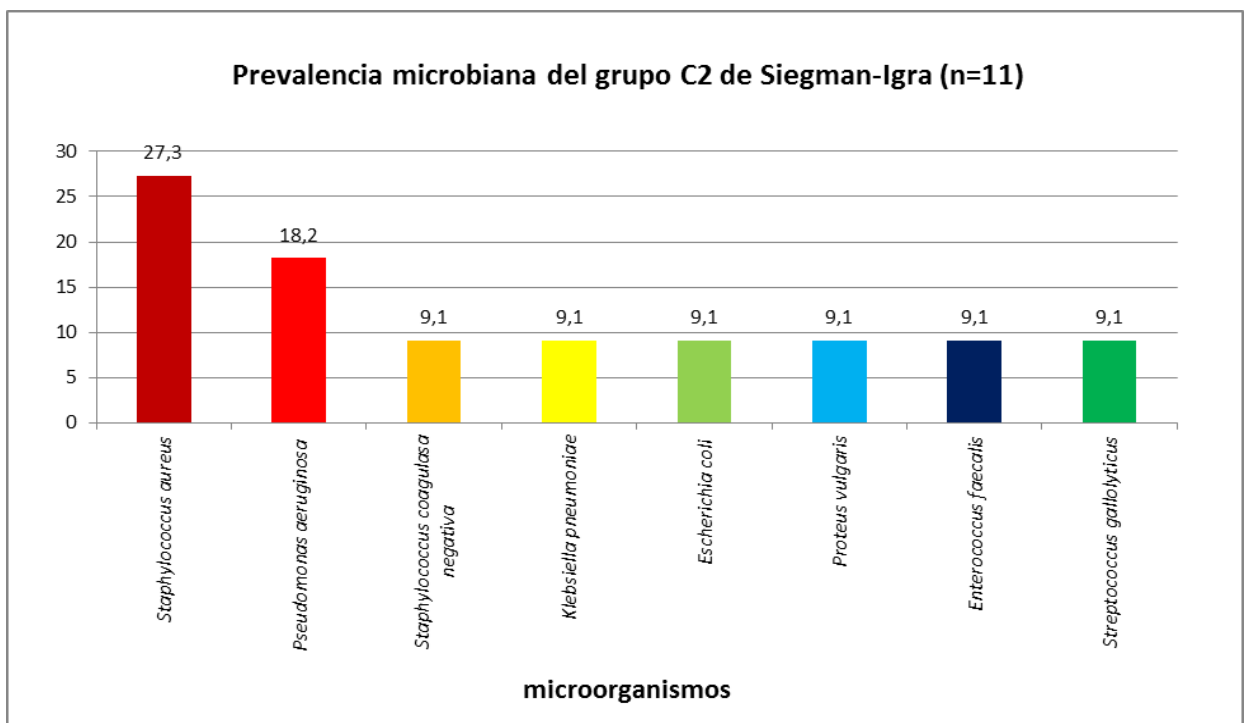
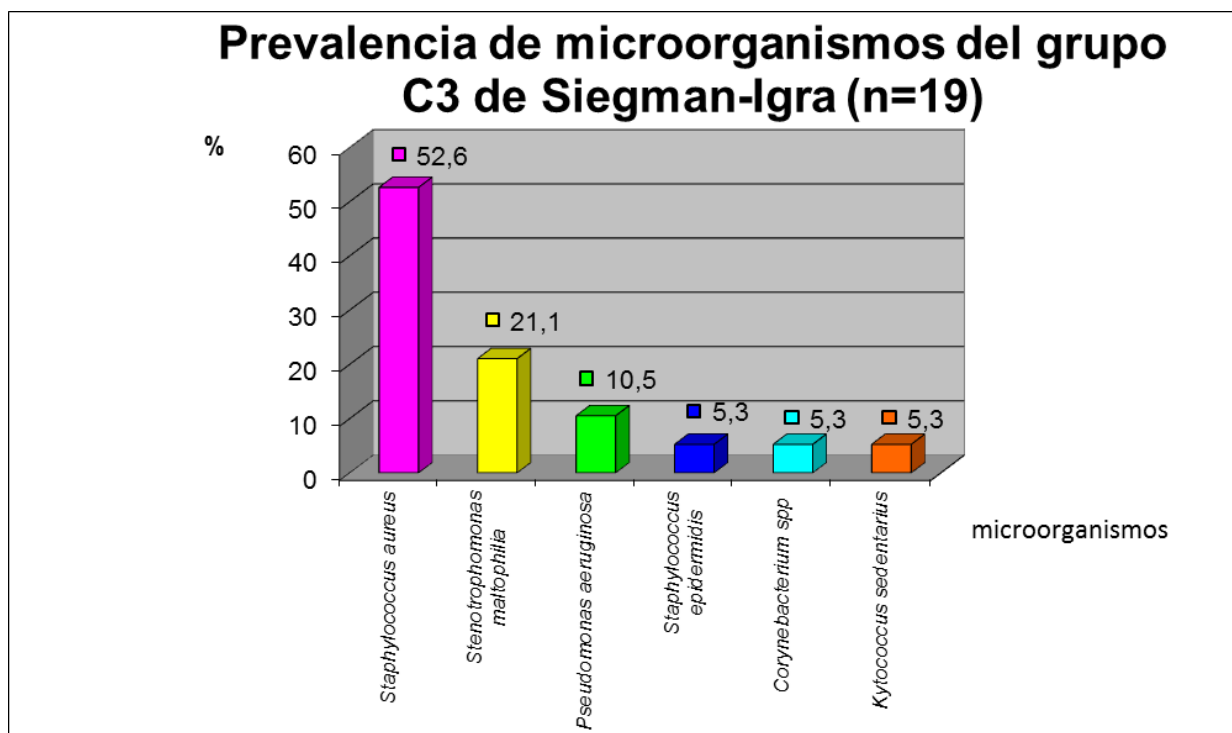


Figura 17:



En el grupo A se documentaron tres episodios de bacteriemias polimicrobianas (sobre un total de 84), en el grupo E: 20 (sobre un total de 163), en el Grupo B, C1, C3 y D ninguna, en el Grupo C2: 2 (sobre un total de 9), y en el Grupo C4 :1 (sobre un total de 3).

5.4. Determinación del impacto del informe de laboratorio de los hemocultivos positivos en el cambio de tratamiento antimicrobiano y la importancia del tratamiento inicial adecuado en la mortalidad global relacionada a la bacteriemia

Durante el período de estudio, se pudo hacer el seguimiento del tratamiento antibiótico empírico de 277 episodios de bacteriemias ya que 12 pacientes fallecieron luego de la toma de muestra. En el 26,7% (n=74) de los mismos se administró un tratamiento antibiótico empírico (TAE) inapropiado, 18% (n=50) no recibió TAE y el 55,3 % (n=153) recibió un tratamiento adecuado.

5. RESULTADOS

Del total de episodios (n=277), el 44,7 % (n124) recibió tratamiento empírico inadecuado o no recibió tratamiento. La coloración de Gram permitió el cambio de tratamiento en 92 (33%) episodios. El informe presuntivo del antibiograma y el informe definitivo permitieron el cambio en un 40% (n=112) y 1,8% (n=5) respectivamente.

De estos 124 episodios que recibieron tratamiento inadecuado o estuvieron sin tratamiento, la coloración de Gram permitió realizar cambios en el tratamiento antibiótico empírico en un 54,8% (n=68). De estos 68 episodios, 29 cambiaron por el informe del antibiograma presuntivo 42,6%. Finalmente, de estos 29 episodios, 2 cambiaron por el informe del antibiograma definitivo 6,9%. El cambio de tratamiento de acuerdo al informe de laboratorio en los diferentes grupos se muestra en la tabla 12.

El TAE fue adecuado con la sensibilidad antibiótica del microorganismo aislado en el Grupo A (65%) con mayor frecuencia que en los Grupos B, C, D y E. (48%) (OR 2,91 p=0.0001). Siendo esta diferencia significativa y similar a lo publicado en otro estudio. (79). No se obtuvo diferencia significativa (O.R. 1,81 p= 0,09) al comparar los TAE entre los grupos B, C y D con el grupo E. Tabla 12.

Tabla 12: Tratamiento antibiótico empírico y cambio de tratamiento de acuerdo al informe de laboratorio según el origen del episodio.

GRUPO A (n = 81)	n	%
Tratamiento adecuado.	59	72.8
Tratamiento inadecuado.	22	27.2
Tratamiento corregido según la coloración de Gram.	13	59.1
Tratamiento corregido por informe presuntivo del antibiograma.	5	38.5
Tratamiento corregido por informe definitivo.	0	

GRUPO B, C y D (n=42)	n	%
Tratamiento adecuado.	25	59.5
Tratamiento inadecuado.	17	40.5
Tratamiento corregido según la coloración de Gram.	8	47.1
Tratamiento corregido por informe presuntivo del antibiograma.	1	12.5
Tratamiento corregido por informe definitivo.	0	

GRUPO E (n= 154)	n	%
Tratamiento adecuado.	69	44.8
Tratamiento inadecuado.	85	55.2
Tratamiento corregido según la coloración de Gram.	47	55.3
Tratamiento corregido por informe presuntivo del antibiograma.	23	48.9
Tratamiento corregido por informe definitivo.	2	8.7

5. RESULTADOS

Los focos más comunes de bacteriemia en los pacientes tratados inapropiadamente se muestran en la figura 18 y la prevalencia microbiana se muestra en la figura 19.

Figura 18:

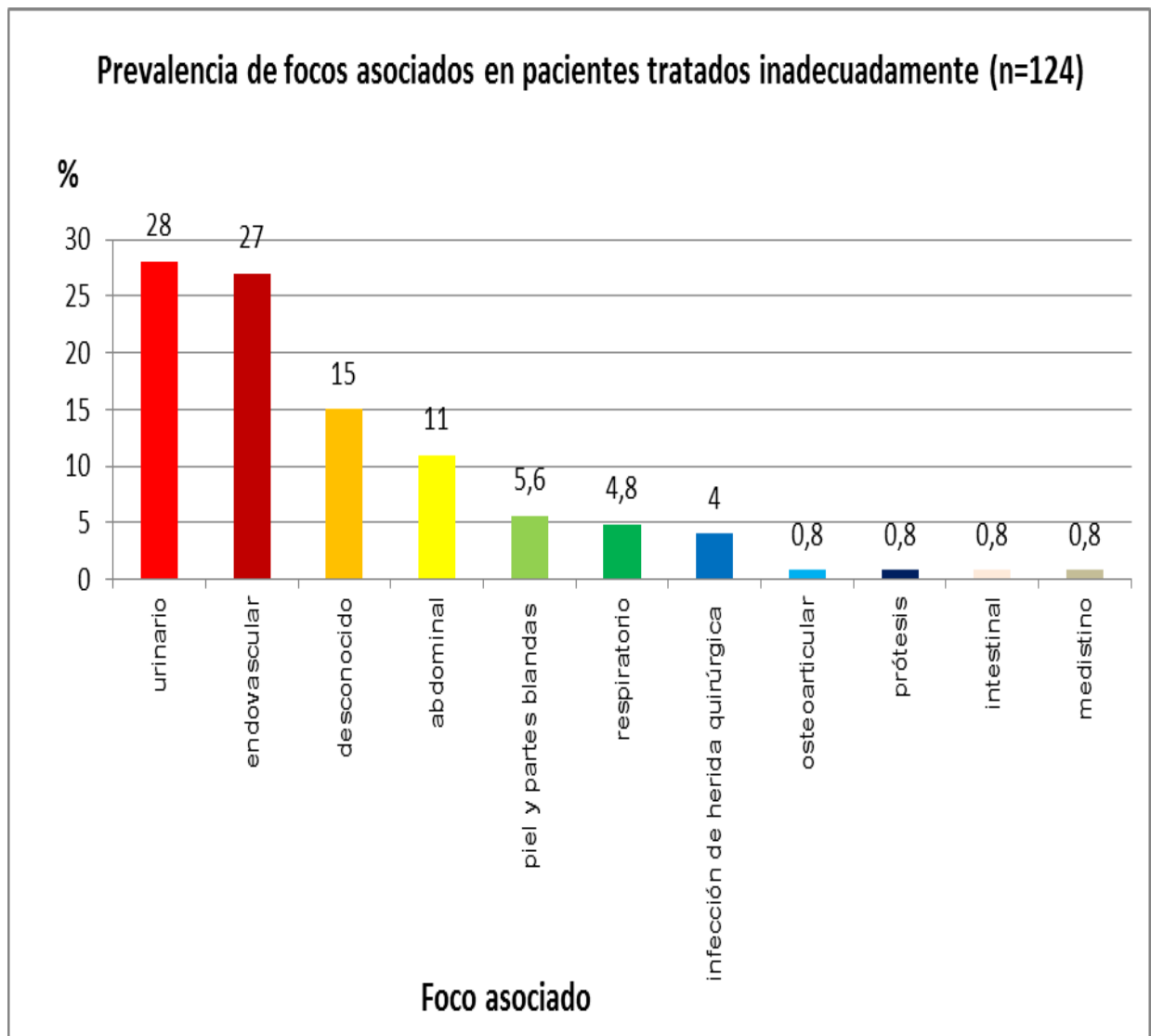
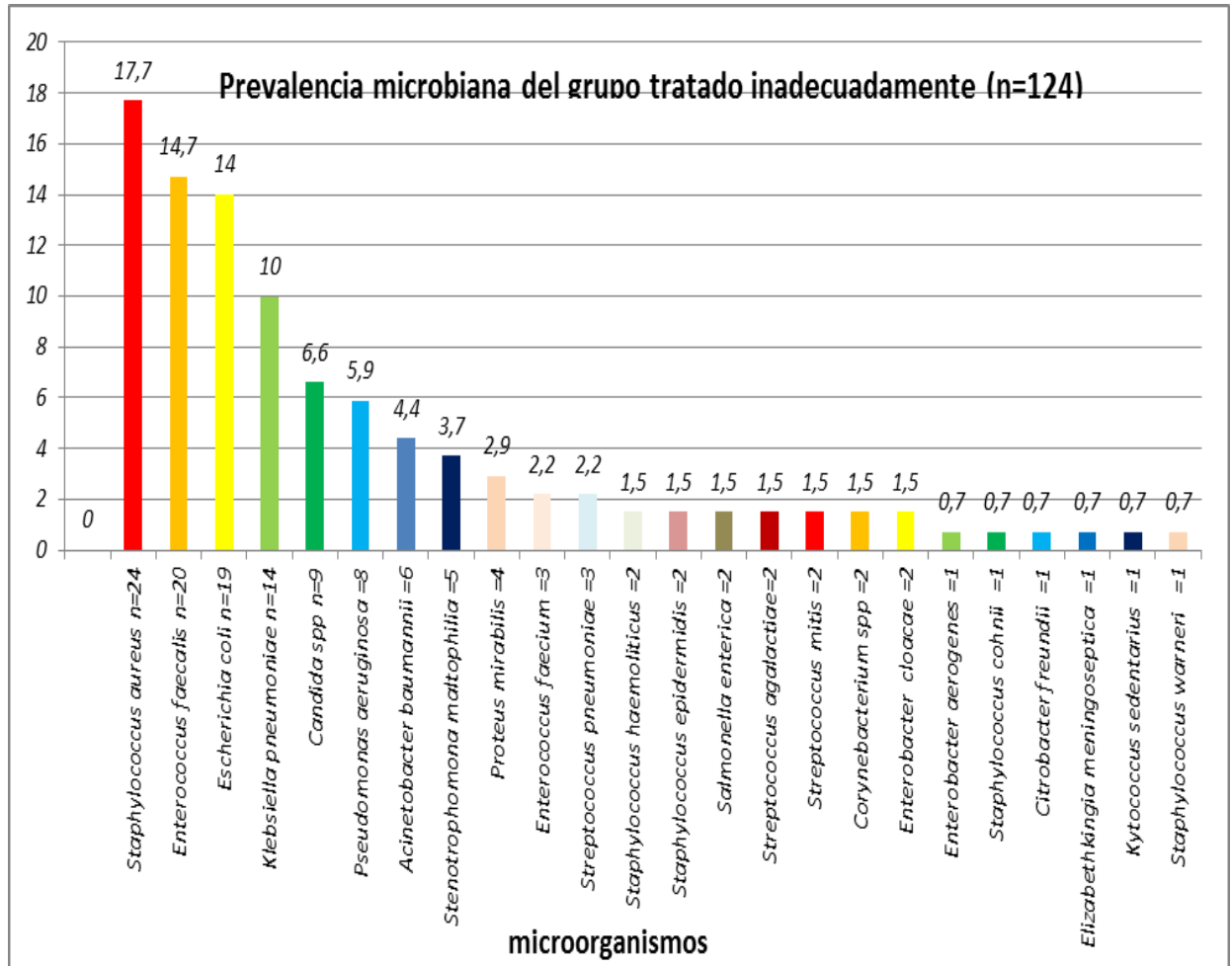


Figura 19:



La mortalidad global fue de 29%, la correspondiente a los pacientes que recibieron TAE inicial adecuado fue del 23% y de los que recibieron tratamiento inadecuado fue de 37% (p 0,01), siendo esta diferencia significativa. (Tabla 13).

5. RESULTADOS

Tabla 13: Predictores de mortalidad de causa infecciosa en el análisis univariado. Hospital Naval Cirujano Mayor Dr Pedro Mallo. Octubre de 2009 a Julio 2010.

Variables	No fallecidos, n	Fallecidos, n(%)	OR (IC 95%)	P
Edad >70, n =137	90	57 (42)	3.16 (1.85-5.37)	0.0001
Edad ≤70 ,n =152	114	28 (18)		
Sexo M, n=170	118	52 (31)	1.15 (0.68-1.93)	0.599
Sexo F, n= 119	86	33 (28)		
Enf. Base presente, n =182	129	53 (29)	0.96 (0.57-1.62)	0.887
Enf. Base ausente, n= 107	75	32 (30)		
Trat. Empírico adec., n= 153	118	35 (23)	0.51 (0.31-0.85)	0.01
Trat. Empírico no adec., n= 136	86	50 (37)		
Origen intrahosp., n= 84	61	23 (27)	0.89 (0.49-1.53)	0.626
Origen extrahosp., n= 205	143	62 (30)		
Organismo gram neg, n= 125	90	35(28)	0.99 (0.58-1.74)	0.987
Organismo gram pos, n= 129	93	36(28)		
Paciente en UCI, n=54	30	24 (44)	2.28 (1.24-4.20)	0.008
Paciente no en UCI, n= 235	174	61 (26)		
Sepsis polimicrobiana, n= 26	12	14(54)	3.15 (1.39-7.14)	0.006
Sepsis monomicrobiana, n=263	192	71(27)		
Foco Abdominal, n=30	15	15 (50)	2.7 (1.25-5.81)	0.011
Otros focus, n= 259	189	70 (27)		
Foco respiratorio, n = 21	10	11 (52)	2.88 (1.18-7.07)	0.02
Otros focus, n= 268	194	74 (28)		
Foco desconocido, n = 44	38	6 (14)	3.33 (1.13-0.82)	0.016
Otros focus, n= 245	166	79 (32)		

F.:femenino, M.:masculino, OR.:Odds ratio; IC 95%:Intervalo de confianza del 95%. UCI Unidad de Cuidados Intensivos.

5. RESULTADOS

Por análisis univariado, la edad mayor 70 años (O:R.: 0,316, IC 95%: 1.85-5.37, p=0.001), como así también los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (OR 0,2.28, IC 95%: 1.24-4.20 p= 0,008), la presencia de sepsis polimicrobiana (OR 3.15, IC 95%: 1.39-7.14, p= 0,006), foco abdominal (OR 2.7, IC 95%: 1.25-5.81, p = 0.011) ; foco respiratorio (OR 2.88, IC 95%: 1.18-7.07, p= 0.02 respectivamente); foco desconocido (OR 3.33, IC 95%: 1.13-0.82, p = 0.016) y el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado (OR 0,51 IC 95%: 0.31-0.85, p= 0,01) influyeron en la mortalidad por causa infecciosa.

No alcanzaron relación significativa con la mortalidad, el sexo (OR 1,15, IC 95%: 0.68-1.93, p= 0.599), la presencia de enfermedad de base (OR 0,96 IC 95%: 0.57-1.62, p=0.887), el aislamiento de microorganismos Gram-negativos (OR 0,995 IC 95%: 0.58-1.74, p= 0,987) y el origen extrahospitalario (OR 0,89, IC 95%: 0.49-1.53, p= 0.626). (Tabla 13).

Tabla 14: Predictores independientes de mortalidad de causa infecciosa en el análisis multivariado. Hospital Naval Cirujano Mayor Dr Pedro Mallo. Octubre de 2009 a Julio 2010.

Variab les	OR	(IC 95%)	P
Edad >70	4.37	2.37-8.06	0.0001
Paciente en Unidad de Cuidados Intensivos	3.19	1.54-6.60	0.002
Foco abdominal-respiratorio-desconocido	3.32	1.66-6.62	0.001
Tratamiento Empirico no adecuado	0.44	0.25-0.79	0.006
Sepsis polimicrobiana	2.97	1.17-7.53	0.021

Fueron predictores independientes de mortalidad por causa infecciosa en el análisis multivariado los mismos que se obtuvieron en el análisis univariado (Tabla 14).

A continuación se muestra la relación entre mortalidad y enfermedad de base (Tabla 15), la relación entre microorganismo, mortalidad y tratamiento antimicrobiano empírico (Tabla 16) y la relación entre mortalidad y foco asociado (Tabla 17).

Tabla 15. Relación entre mortalidad y enfermedad de base.

Enfermedades asociadas	No fallecidos	Fallecidos n (%)
Neoplasia, (n =29)	15	14 (48%)
A.C.V. , (n = 11)	7	4 (36%)
I.R.C. , (n = 45)	36	9 (20%)
Cirugía, (n = 12)	8	4 (33%)
Insuficiencia cardíaca, (n = 13)	10	3 (23%)
Insuficiencia respiratoria, (n = 10)	4	6 (60%)
Más de una Enfer de base (n = 35)	30	5 (14%)
Diabetes, (n = 3)	3	0 (0%)
Alcoholismo (cirrosis), (n = 1)	1	0 (0 %)
HIV/SIDA, (n = 2)	2	0 (0%)
Neutropenia, (n = 2)	1	1 (50%)
Desnutrición, (n = 2)	2	0 (0%)
Insuficiencia hepática, (n = 2)	1	1 (50%)
Paraplejía / Cuadriplejía, (n = 3)	3	0 (0%)
Prótesis, (n = 1)	1	0 (0%)
Transplante Medula Ósea, (n = 3)	1	2 (67%)
Traumatismo, (n = 4)	1	3 (75%)
Esquizofrenia, (n = 1)	1	0 (0%)
Enfermedad de alzheimer, (n = 2)	2	0 (0%)

I.R.C: Insuficiencia renal crónica, A.C.V.: Accidente cerebrovascular.

5. RESULTADOS

Tabla 16: Relación entre microorganismo, mortalidad y Tratamiento antimicrobiano empírico (TAE).

Organismo	Fallecidos totales	Fallecidos con TAE inadecuado	sobrevivientes	TAE adecuado
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	2	1	2	2
<i>Aerococcus viridans</i>	0	0	3	3
<i>Candida</i> spp.	0	0	9	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	0	0	4	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	3	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3	14	11
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	2	2
<i>Escherichia coli</i>	13	5	38	35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	5	19	16
<i>Kytococcus sedentarius</i>	0	0	1	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0	0	1
<i>Morganella morganii</i> ssp <i>morganii</i>	0	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1	5	6
<i>Proteus vulgaris</i> group	1	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1	7	7
<i>Salmonella enterica</i> ssp <i>enterica</i>	0	0	2	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	3	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	11	45	32
Estafilococo coagulasa negativa	5	4	7	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	6	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	3	2
<i>Streptococcus constellatus</i>	0	0	1	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0	1	2
<i>Streptococcus mitis</i>	0	0	2	0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	2	10	2

Variables	No fallecidos	Fallecidos	OR	P
	n	n (%)		
<i>Staphylococcus aureus</i> y TAE adecuado n=32	28	4 (12.5)		
<i>Staphylococcus aureus</i> y TAE inadecuado n=28	17	11 (39)	4.53	0.017

Por análisis univariado, el TAE inadecuado en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (OR 4.53, p = 0.017) influyó en la mortalidad por causa infecciosa.

5. RESULTADOS

Tabla 17: Relación entre mortalidad y foco asociado.

Foco asociado	No fallecidos, n	Fallecidos, n (%)	P
Foco abdominal, n=30	15	15 (50)	0.01
Foco endovascular, n=80	65	15(19)	0.08
Foco desconocido, n=44	35	6(14)	0.01
Foco IHQ, n=10	7	3(30)	0.97
Foco óseo, n=4	3	1(25)	0.84
Foco PPB, n=14	7	7(50)	0.08
Foco respiratorio, n=21	10	11(52)	0.02
Foco urinario, n=76	54	22(29)	0.92
Foco mediastino, n=3	2	1(33)	0.88
Foco pericárdico, n=1	0	1(100)	0.12
Foco meníngeo, n=3	0	3(100)	0.01
Foco intestinal, n=1	1	0	0.51
Foco prótesis, n=2	2	0	0.36

El rendimiento de los hemocultivos en pacientes adultos varía entre el 2 y el 20% (23). En general y dada la relevancia clínica, terapéutica y pronóstica de la bacteriemia y la frecuente inespecificidad de los datos clínicos, se justifica un bajo índice de sospecha para solicitar hemocultivos teniendo en cuenta que la frecuencia de bacteriemia aumenta en relación a la gravedad del cuadro clínico, así es del 17-31% en los pacientes con sepsis y del 25-53% con sepsis grave o shock séptico. Actualmente, una gran mayoría de los pacientes sépticos son mayores de 65 años. Por otra parte la enfermedad de base y distintas co-morbilidades tienen gran influencia en la presentación clínica y evolución de la sepsis. En los pacientes internados en UCI la sepsis es más frecuente en aquéllos que presentan una enfermedad rápidamente o últimamente fatal, enfermedades malignas, enfermedades o terapia inmunosupresora y en enfermedad hepática o cardíaca (13, 14, 17, 22).

El 59 % de los pacientes incluidos fueron de sexo masculino y el 41 % fue de sexo femenino. La mediana de edad fue de 70 años con un rango de 0-95 para el sexo masculino y 70 años con un rango de 0-99 para el sexo femenino. En todos los servicios es un hecho constante el predominio de pacientes varones. En cinco hospitales de Roma encontraron tasas por sexo similares a la nuestra con el 61.8 % de varones (72, 78), y en cinco franceses encontraron el 60.5 % de varones (74, 78). En cambio en los Hospitales Universitarios de Córdoba (España) y de Marsella la presencia masculina fue más marcada con una tasa del 70% de varones frente a 29% de mujeres (73, 76, 78). La mediana en edad de 70 años corresponde igualmente a la encontrada en otros trabajos. Por ejemplo en Hospitales Universitarios de Córdoba se encontró una edad media entre 53 y 69 años (75, 76, 78).

La presente tesina aborda el análisis de carácter epidemiológico y del pronóstico de uno de los temas que más interés tiene en el campo de la patología infecciosa como es la bacteriemia. Se ha dividido en tres aspectos distintos:

6.1 Evaluación del tiempo de positivización de los hemocultivos asociados a episodios de bacteriemia

Cabe resaltar que a las 24 hs de incubación el 81 % de los episodios de bacteriemias tuvieron hemocultivos positivos, a las 48 hs el 94 % y a las 72 hs el 97,9%. Estos resultados difieren levemente de los obtenidos en un estudio realizado en el Instituto Cardiovascular, Fundación Favaloro, donde sobre un total de 10793 hemocultivos se obtuvo 72% de hemocultivos positivos a las 24 horas y un 87% a las 48 horas (40).

Cuando el aislamiento de estafilococos coagulasa-negativa represento una bacteriemia verdadera la mediana en horas para la positivización de los hemocultivos fue de 23,8 hs Vs 26 hs cuando fue considerado contaminante. Estos resultados son similares a los descriptos por otros autores. En el mismo trabajo mencionado anteriormente del Instituto Cardiovascular, (Fundación Favaloro) sobre 942 episodios de bacteriemias la mediana en horas para la positivización de los hemocultivos cuando el aislado de SCN representaba una bacteriemia verdadera fue de 25,2 horas vs 28 horas cuando era considerado contaminante (40). Por lo expuesto, el tiempo de positivización no resulta útil para diferenciar bacteriemia verdadera de contaminación cuando el aislamiento se produce dentro de las 48 hs de incubación del frasco, en cambio el aislamiento de estafilococos coagulasa-negativa después del tercer día de incubación casi siempre represento una contaminación.

6.2.1. Análisis de la frecuencia de los aislamientos de los distintos microorganismos acorde al lugar de adquisición siguiendo la clasificación establecida por Siegman-Igra y su relación con los principales focos infecciosos

El espectro de los microorganismos que en pacientes adultos invaden el torrente sanguíneo ha sido sistemáticamente evaluado en otros estudios en los últimos años (25, 30, 58, 80, 83, 84). Durante las últimas tres décadas los agentes etiológicos más comunes de las bacteriemias siguen siendo *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (58), al igual que lo documentado en nuestro estudio. Un cambio muy importante que se ha producido durante el transcurso de los años fue el gran incremento en la

incidencia de estafilococos coagulasa-negativa como agentes de bacteriemias (58). La mayoría de las veces esto ha generado dificultades en la interpretación de los resultados de los hemocultivos, dado que en la actualidad un 85% de los aislamientos de estos microorganismos continúan siendo contaminantes (80). Otros autores sugieren que este porcentaje llegaría al 88% (81). No obstante, en el Hospital Nacional de Niños, San José de Costa Rica este porcentaje fue del 70%(82), en concordancia con la documentado por otros autores (48).

Las bacteriemias verdaderas por estafilococos coagulasa-negativa ocuparon el sexto lugar en prevalencia, luego de *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*. En un trabajo realizado por Siegman-Igra (25), este microorganismo ocupó el séptimo lugar luego de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En una Institución de Rafaela, Provincia de Santa Fe, este microorganismo ocupó el cuarto lugar luego de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. (80).

En la literatura se describe un aumento en la incidencia de funguemias (58), en el presente trabajo obtuvimos un 3 % (n=9) durante el período considerado. En un trabajo realizado por Siegman-Igra (25), dicha incidencia fue del 2% (n=23).

Según la definición tradicional aplicada por décadas, toda bacteriemia que se detecte dentro de las primeras 48 horas de la admisión se define como adquirida en la comunidad (a menos que el paciente haya sido transferido desde otro hospital) (25). La clásica definición de infección intrahospitalaria más práctica y la que se usa en casi todos los estudios, requiere que no esté presente o incubándose al momento de la admisión (25, 60) y es la que considera cualquier resultado clínicamente significativo de hemocultivo positivo que se obtenga 48 horas después de la hospitalización (25, 60). En la literatura, sólo se han observado ligeras variaciones en la expresión o en los tiempos elegidos como puntos de corte: > 48 horas después de la admisión (25,59,61), después del tercer día de hospitalización (25), 72 horas después de la admisión (25,62), y aún hasta luego de 5 días de hospitalización (25, 63).

En los últimos años, grandes cambios en las modalidades terapéuticas y en los sistemas de salud, llevan a muchos pacientes precozmente del hospital al área ambulatoria, sin evitar los riesgos de bacteriemias asociadas a procedimientos médicos (25). Coincidimos que de esta manera surgen nuevos grupos de bacteriemias en pacientes ambulatorios que necesitan contactos frecuentes con las instituciones nosocomiales por diferentes motivos: procedimientos y tratamientos como transplante de órganos con su inmunosupresión asociada, quimioterapia agresiva para enfermedades malignas, uso prolongado de líneas intravenosas incluyendo líneas para hemodiálisis, nutrición parenteral y la ejecución de procedimientos más complicados. Consecuentemente, la diferenciación entre las definiciones de infección adquirida en la comunidad e infección intrahospitalaria se ha convertido en menos clara y la dicotomía clásica de ambos tipos de infecciones ya no es más válida. Siegman - Igra propusieron una nueva clasificación de las bacteriemias en cinco grupos (A, B, C, D y E) basada en un espectro más amplio de adquisición. Los cuatro grupos propuestos por Siegman - Igra de infecciones adquiridas fuera del hospital (grupos A, B, C y D), representan situaciones clínicas distintas. Las diferencias en las características de los pacientes, fuentes de infección y tipos de microorganismos, ilustran las características únicas de cada uno de los grupos definidos y apoyan la necesidad de reclasificar las bacteriemias en base a los nuevos grupos en vez de unificarlos bajo la definición tradicional de infecciones adquiridas en la comunidad.

En el presente estudio clasificamos un total de 289 bacteriemias verdaderas según estos nuevos criterios de Siegman - Igra. (25). El 30,7% del total de las bacteriemias se ubicó en el **grupo A** correspondiente a las verdaderas bacteriemias de la comunidad y una proporción significativa, el 25,7% del total de las bacteriemias documentadas quedó en los grupos B, C y D. Nos resultó fácil categorizar las 84 (30,7%) bacteriemias del **grupo A** y las 163 (56,4%) del **grupo E** (bacteriemias adquiridas en el hospital), ambos grupos con características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas propias. Fue más difícil clasificar algunas bacteriemias en los grupos B, C y D (25,7 %), que estarían dentro de una “zona gris” dado que se adquieren bajo circunstancias que no permiten clasificarlas estrictamente dentro de una de las dos categorías tradicionales y poseen características de ambos tipos de infecciones. La

mayoría de los trabajos no distingue estos tres últimos grupos de las bacteriemias adquiridas en la comunidad (5, 7, 8), a diferencia del estudio de Siegman – Igra (25), que muestra resultados similares a los descritos para las bacteriemias comunicadas en nuestra institución. Los resultados obtenidos nos permiten hacer una buena caracterización epidemiológica de los grupos mayoritarios: **A y E**, en forma semejante a lo descrito en la literatura en cuanto a los microorganismos y focos infecciosos de las bacteriemias de acuerdo al origen (intrahospitalarias y extrahospitalarias) (57, 59, 60, 61).

Sobre un total de 1028 episodios de bacteriemias, Siegman – Igra (25), encontraron la siguiente distribución: El 36% quedó en el **grupo A** correspondiente a las verdaderas bacteriemias de la comunidad. Una proporción significativa, el 23% del total de las bacteriemias documentadas quedó en los grupos B, C y D. Finalmente el 41% fue del **grupo E** (bacteriemias adquiridas en el hospital).

En coincidencia con Siegman – Igra y col (25), las tres especies bacterianas aisladas con mayor prevalencia dentro del grupo A en nuestro estudio fueron (en orden decreciente): *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. También en coincidencia con Siegman – Igra y col (25), las tres especies bacterianas aisladas con mayor prevalencia dentro del grupo E en nuestro estudio fueron (en orden decreciente): *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. En este grupo la etiología refleja la realidad de cada hospital. Los focos urinarios, abdominal y respiratorio fueron los prevalentes dentro del grupo A y resultaron similares a los documentados por Siegman – Igra. Como foco desconocido se documentó un 17,8%. El principal agente etiológico asociado a infección urinaria fue *Escherichia coli* en tanto que para neumonía, fue *Streptococcus pneumoniae*. Estos datos son comparables a los publicados por otros autores (34, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70).

En relación al grupo E, los focos endovascular, (principalmente por *Staphylococcus* spp.), urinario (en primer lugar debido a *Escherichia coli* y segundo por *Klebsiella pneumoniae*), abdominal y respiratorio ocuparon los cuatro primeros lugares, resultados concordantes como los publicados por los mismos autores (25). Las infecciones que

ocurren en pacientes recientemente dados de alta han sido separadas de las infecciones adquiridas en la comunidad y clasificadas como infecciones nosocomiales en sólo unos pocos estudios. Siegman - Igra incluyen dentro del grupo B las bacteriemias que tienen lugar entre los días 2 y 30 del alta (25).

En nuestro hospital, registramos 8 bacteriemias dentro de este grupo. Por sus presentaciones tan próximas a la fecha de alta hospitalaria, muchas veces poseen características similares a las infecciones intrahospitalarias. Sin embargo, también pueden tener algunos aspectos en común con las infecciones de la comunidad.

Otro grupo particular de bacteriemias consiste en aquéllas relacionadas con procedimientos invasivos (grupo C). Si bien tienen fuentes heterogéneas de infección, los pacientes poseen en común la presentación de los episodios dentro de las primeras 48 horas de la admisión o fuera del ambiente hospitalario, aunque las adquieren bajo circunstancias que son más características del ámbito hospitalario (25). En nuestro estudio, clasificamos un total de 33 bacteriemias dentro de este grupo. No sorpresivamente se asociaron con alta tasa de infecciones por *Staphylococcus* spp. (47%) al igual que lo documentado por otros autores (71). Siegman - Igra documentaron un 32 % de frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus* spp. constituyendo el principal microorganismo aislado en este grupo seguido por *Escherichia coli* con el 18%.(25). Las bacteriemias adquiridas en asilos o geriátricos (grupo D) usualmente no se separan de las otras infecciones adquiridas en la comunidad, aunque ha sido documentada una excepcionalmente alta tasa de resistencia antimicrobiana de los microorganismos en estos centros de cuidados de largo tiempo (25, 74). Existen algunos trabajos que clasifican a estas bacteriemias fuera de las infecciones intrahospitalarias y otros estudios las consideran dentro de este grupo. Sólo clasificamos en este grupo dos episodios de bacteriemias: uno por *Staphylococcus aureus* y otro por *Enterobacter aerogenes*. La falta de medidas básicas de control de las infecciones, el uso excesivo de antibióticos, y la ausencia de control de la utilización de los mismos, convierten a cada uno de estos establecimientos en lugares de infecciones con ecología microbiana propia (25).

6. 2.2. Entorno global:

6. 2.2.3 Bacteriemias polimicrobianas

Las bacteriemias polimicrobianas generalmente representan el 6–18% de los episodios bacteriémicos (78); en el presente estudio documentamos un 9 % y se asociaron con una elevada tasa de mortalidad (53,8%). Fueron de adquisición mayoritariamente nosocomial, se asociaron a infección de catéteres endovasculares 15,4%, Infección del Tracto Urinario 19,2%, abdominal 11,5%, infección de herida quirúrgica 7,7%, piel y partes blandas 15,4% y respiratorio 3,8%. El foco fue desconocido en el 26 % de los casos. Estos resultados fueron comparables a lo publicado en otro estudio (85).

6.2.3 Enfermedades de base relacionadas a los mismos

Un 37% de todos los pacientes evaluados no tuvieron ninguna enfermedad de base y el 12% tuvo más de una. El resto presentaba una enfermedad de base asociada al episodio de bacteriemia, destacándose: Insuficiencia renal crónica, neoplasia, insuficiencia cardíaca, cirugía, DBT, cirrosis, HIV/SIDA, ACV, neutropenia, desnutrición, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, paraplejia, prótesis, trasplante de medula ósea y traumatismo. Esto no se relacionó en forma significativa con la evolución. Estos resultados son similares a los documentados por otros autores (77).

6.3.1 Importancia del tratamiento inicial adecuado en la mortalidad global relacionada a la bacteriemia

Diversos autores han demostrado claramente la relación entre tratamiento antimicrobiano inicial inapropiado y el riesgo de muerte (2, 3, 4, 5, 6, 7, 21). Pero la mortalidad no solo se relaciona con la correcta elección inicial del antibiótico sino también con la demora en instaurar el mismo desde que se produjo el shock. Kumar y cols demostraron que iniciar la terapia correcta dentro de 1 h del mismo se relaciona

con 80% de sobrevida; luego por cada hora adicional de demora, dentro de las primeras 6 hs, la sobrevida cae un promedio de 7,6%; de tal manera que a las 5-6 hs de demora la sobrevida cae al 42% y a las 9-12 al 25%. Solo 15% de los pacientes que no habían recibido terapia adecuada antes del shock la recibieron dentro de la hora de producirse este. Luego de las 36 hs, el porcentaje acumulado de pacientes que recibían tratamiento adecuado era muy alto, sin embargo el número de pacientes que sobrevivió fue muy bajo (18).

Durante el período de estudio, pudo hacerse el seguimiento del tratamiento antibiótico empírico de 277 episodios de bacteriemias ya que 12 pacientes fallecieron luego de la toma de muestra. En el 25% de los episodios se administró TAE inapropiado, 17,3% no recibió TAE y el 52,9 % recibió un tratamiento adecuado. Emilio Bouza y col (83), documentaron los siguientes resultados: en el 27,7% de los episodios se TAE inapropiado, el 3,5% no recibió TAE y el 58,5 % recibió un tratamiento adecuado. Otros autores documentaron un 33,2 % de tratamiento antimicrobiano empírico inadecuados (77). El TAE fue adecuado con la sensibilidad antibiótica del microorganismo aislado en los episodios de los grupos A (65%) con mayor frecuencia que en los episodios de los grupos B, C, D y E. (48%) y resultaron similares a los publicados en otro estudio (77).

La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes que recibieron un TAE inadecuado (37%) respecto de los que recibieron un TAE adecuado (23%). El análisis multivariado reveló que el tratamiento inadecuado fue un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad, resultado que se encuentra en concordancia con lo publicado por otros autores (6, 77). La bacteriemia tiene una mortalidad que aún hoy oscila entre el 13,6 y el 38,0% (56, 77). La heterogénea evolución de los pacientes con hemocultivos positivos se puede explicar por múltiples factores: edad, foco de infección, origen nosocomial o no del episodio, tipo de microorganismo aislado, enfermedades concomitantes y tratamiento antibiótico empírico adecuado o no (56, 77). En nuestro estudio la mortalidad global fue del 29 %, dato equiparable a lo publicado en la literatura (55, 56, 77). Otros autores documentaron una mortalidad global del 33,2 (77), donde la mortalidad en pacientes tratados en forma inapropiada

fue del 49,5% y del 26,8% en pacientes tratados adecuadamente. En nuestro estudio estos porcentajes fueron del 37% y del 23% respectivamente. En un estudio publicado por Bouza y col (83) estos porcentajes fueron respectivamente de 30,8% y de 19,4%. Fueron predictores independientes de mortalidad por causa infecciosa en el análisis multivariado la edad mayor de 70 años, como así también la internación en Unidades de Cuidados Intensivos, los focos abdominal, respiratorio y desconocido, el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado y la presencia de sepsis polimicrobiana. Estos datos son equiparables a lo documentado en otros estudios (20, 77). No alcanzaron relación significativa con la mortalidad el sexo, la presencia de enfermedad de base, el aislamiento de microorganismos gram-negativos y el origen extrahospitalario. Estos datos están de acuerdo a los publicados por otros autores (77).

6.3.2 Hemocultivos positivos: Determinación del impacto del informe la coloración de Gram, del informe de antibiograma tentativo y definitivo en el cambio de tratamiento antimicrobiano

Nuestros datos, así como los datos de Bouza y col. (83) sugieren que el periodo que va desde la coloración de Gram de un frasco positivo hasta la obtención del resultado de identificación y sensibilidad es crítico para la optimización de la terapia antimicrobiana. A nuestro entender, la evolución de la adecuación de antibioticoterapia depende de la realización de una identificación y sensibilidad antibiótica preliminar siendo común esta práctica en nuestra institución. Permitiendo ganar un tiempo valioso para empezar un tratamiento acertado en un paciente séptico, actualmente no se debería dejar de hacer cuando la coloración de Gram muestra un solo tipo de microorganismo (24, 39, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54). En nuestro Hospital realizamos un trabajo sobre 191 episodios de bacteriemias monomicrobianas por bacilos gram-negativos donde documentamos que tanto la identificación como la sensibilidad antibiótica realizadas directamente desde el frasco de hemocultivo brindaban resultados confiables en comparación con el método estándar y permitirán obtener información en el día para el manejo de pacientes críticos. La identificación se realizó por medio de las tarjetas GNI y la sensibilidad por AST-082 de Vitek 2 C (Biomérieux,

Francia). Esta identificación preliminar directa del frasco fue correcta en comparación con el obtenido de colonia pura en un 99 % y la sensibilidad obtenida fue con el 0,61% de error menor, 0,17% error mayor y 0,21% error very mayor (37). Los datos publicados muestran una excelente relación entre los resultados obtenidos con este método y los resultados de identificación y sensibilidad antibiótica tradicionales.

La presente tesina aborda el análisis de carácter epidemiológico y del pronóstico de las bacteriemias, uno de los temas de mayor interés en el campo de la patología infecciosa. Se ha dividido en tres aspectos distintos:

- 1) Evaluamos el tiempo de positividad de los hemocultivos asociados a episodios de bacteriemia.
 - 2) Analizamos la frecuencia de los aislamientos de los distintos microorganismos acorde al lugar de adquisición siguiendo la clasificación establecida por Siegman-Igra y establecimos los principales focos infecciosos y enfermedades de base relacionados a los mismos.
 - 3) Determinamos el impacto del informe de laboratorio (de acuerdo a la coloración de Gram, informe de antibiograma tentativo y definitivo) de los hemocultivos positivos en el cambio de tratamiento antimicrobiano e indicamos la importancia del tratamiento inicial adecuado en la mortalidad global relacionada a la bacteriemia.
- Los agentes etiológicos más frecuentes de las bacteriemias documentadas en el presente estudio fueron *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* como describe la mayor parte de la bibliografía. Como consecuencia de importantes cambios en los tratamientos médicos y sistemas de salud que se fueron dando en los últimos años, muchos pacientes, agudos y crónicos, pasan precozmente del hospital a la comunidad, con riesgo de contraer bacteriemias asociadas a procedimientos médicos. Es así como algunas infecciones son adquiridas bajo circunstancias que no permiten clasificarlas estrictamente como pertenecientes a ninguna de las dos categorías tradicionales (intrahospitalarias – extrahospitalarias). Consideramos de gran importancia el buen trabajo técnico en el laboratorio de microbiología, el correcto relevamiento de datos, y la interrelación continua con los médicos, con el fin de lograr una adecuada clasificación de las bacteriemias, conocer las condiciones clínicas y epidemiológicas de los pacientes, para de esta manera, sospechar los posibles agentes etiológicos y realizar así las coberturas antibióticas empíricas correspondientes.

7. CONCLUSIONES

- Advertimos la importancia de iniciar un tratamiento antibiótico precoz y de amplio espectro (según criterio infectológico) y luego reformular dicho tratamiento siguiendo los resultados de los cultivos, coloración de Gram, antibiograma presuntivo, antibiograma definitivo y de la evolución clínica, en especial en pacientes mayores de 70 años, en Unidad de Cuidados Intensivos, con sepsis polimicrobiana y/o con sospecha de bacteriemia con foco abdominal o respiratorio o de origen desconocido.
- Por lo tanto podemos concluir que en nuestro hospital, siguiendo las normas internacionalmente aceptadas de tratamiento antibiótico según foco de sepsis y origen nosocomial o no del episodio, y con el conocimiento de los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos, un 44,7% de los pacientes recibieron tratamiento empírico inapropiado, y esto influyó negativamente en la mortalidad por causa infecciosa.
- A fin de mejorar la evolución de pacientes bacteriémicos, luego de obtener la muestra para cultivo, se vuelve crítico un rápido y apropiado tratamiento antimicrobiano empírico. El conocimiento de la microbiología, la clínica y la epidemiología resulta crucial para la elección de dicho tratamiento.
- Sería interesante prolongar este estudio en el tiempo para incrementar el número de bacteriemias clasificadas en los grupos B, C y D.
- Nuestro estudio fue llevado a cabo en un solo hospital y por lo tanto no podemos generalizar sus resultados, pero el personal médico que enfrenta pacientes críticamente enfermos debe balancear la necesidad de indicar un tratamiento antibiótico apropiado y el riesgo que conlleva un tratamiento innecesario. Entre estos riesgos está el de someter al paciente a efectos adversos, y a la institución, a la selección de cepas resistentes a los antibióticos y a mayores costos relacionados con el uso de antibióticos de amplio espectro.

8. BIBLIOGRAFÍA

1- Tokumoto M., Soloaga R., Procopio A., Veron M. Curso a distancia: Microbiología Clínica. Módulo 14. Bacteriemias e Infecciones de Dispositivos Intravasculares. A.A.M. Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Entre Ríos. Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la U.N.L.1999.

2-Arbo M., Snyderman D. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. Arch Intern Med. 154:2641-2645. 1994.

3-Cunney R., McNamara E., Alansari N., et.al. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. J Clin Pathol. 50:1010-1012. 1997.

4-Kollef M., y cols. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest . 115:462-474. 1999.

5-Pedersen G., Schonheyder H., Patients with bacteremia dying before notification of positive blood cultures: a 3 year clinical study. Scand J Infect Dis.29:169-173.1997.

6- Valles J., Rello J., y cols. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patient. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest . 123:1615-1624.2003.

7- Weisntein M., Towns M., Quartney S., et.al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 24:584-602. 1997.

8- Cisneros-Herreros J., Cobo-Reinoso J., Pujol-Rojo M., Rodríguez-Baño J., y Salavert-Lleti 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; 25 (2); 111-130.2007.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 9- Lizarralde Palacios E., Gutierrez Macias A., Martinez Odriozola P., IbarmanLa Huerta J., De La Villa F.M. Pronostico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un servicio de medicina interna. *Anales de medicina interna (Madrid)* Vol 22, N3, pp 108-113. 2005.
- 10- Lizarralde E., Gutierrez A., Martinez P., Franco R., Garcia N., Miguel F. Bacteriemia adquirida en la comunidad: elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna: *Med Clin (Barcelona)*; 123: 241-246. 2004.
- 11- Garcia Ordoñez M., Moya Benedicto R., Lopez Gonzalez J., Colmenero Castillo J.D. Características epidemiológicas de la bacteriemia de origen comunitario y nosocomial en pacientes hospitalizados mayores de 65 años. *Anales de medicina interna (Madrid)* Vol 23 N° 2 pp 62-65. 2006.
- 12- Bone R., y cols. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 101:1656-1662.1992.
- 13- Brun Buisson C. Impact of sepsis on public health. En Dellinger,P y Carlet,J (eds). *Sepsis Handbook*. Marcy, Francia. 8 -17. 2007.
- 14- Brun Buisson, C y cols. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults.A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA.* . 274. 968-974. 1995.
- 15- McCabe W., Jackson G. Gram-negative bacteriema. II: clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Arch Inter Med*; 110: 856-864.1962.
- 16-Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and Procedures for Blood Cultures. Approved Guidelines. CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne. Pennsylvania. USA. 2007.

8. BIBLIOGRAFÍA

17-Esper A., y cols. The role of infection and comorbidity. Factors that influence disparities in sepsis. Crit Care Med. 34:2576-2582. 2006.

18- Kumar A.; Roberts D., Wood K. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy in the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med.34:1589-1596. 2006.

19- Martin G.; y cols. The epidemiology of sepsis in the USA from 1979 through 2000. N Engl J Med 348:1546-1554. 2003.

20- Martin G., y cols. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med. 34:15-21. 2006.

21- Prod'hom G., Jaton K., Bille J. early diagnosis of sepsis. Sepsis handbook. 2007.

22- Vincent J. Defining sepsis and sepsis severity. Sepsis Handbook. 32-37. 2007.

23- Soloaga R. Curso a distancia: Microbiología Clínica. Hemocultivos. Optimización de variables metodológicas. A.A.M. 2010.

24- Bryan C. Clinical Implicance of positive blood cultures. Clin Microbiol Rev. 2.329-353. 1989.

25-SiegmanYgra Y., Fourer B.; Orni-wasserlaus R., et.al. Reappraisal of community acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of adquisition of bacteremia. Clin Infect Dis, 34:1431-1439. 2002.

26-Leibovici L., Konisberger H., Pitlik S., Samra Z., Drucker M., Bacteremia and fungemia of unknown origin in adults. Clin Infect Dis, 14:436-443. 1992.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 27-Weinstein M. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.*:41:2275-2278. 2003.
- 28- Baron E., Weinstein M., Dunne W., Yagupsky P., Welch D., Wilson D. *Cumitech 1c Blood Cultures IV*. Coordinating ed E.J.Barn. ASM Press, Washington D.C. 2005.
- 29-Cockerill F., Wilson J., Vetter J., et.al. Optimal test parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*, 38:1724-1730. 2004.
- 30-Chandrasekar N., Brown W. Clinical issues of blood culture. *Arch Intern Med*, 154 .842-847.1994.
- 31-Dunne W., LaRocco E. Blood culture systems. En Cimolai,N (ed). *Laboratory diagnosis of Bacterial Infections*. Marcel Dekker; Inc. New York, N.Y. 2001.
- 32- Reimer L., Weinstein M., Wilson M. Update on the detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*.10:444-465. 2003.
- 33-Soloaga R., Procopio A., Matejic P., Tokumoto M. Hemocultivos. Variables metodológicas. *Rev Infect y Microbiol Clinica*. 1994.
- 34-Washington J. Blood cultures : principles and techniques. *Mayo Clin proc*. 50 :91-95. 1975.
- 35- León Gil C., García-Castrillo Riesgo L., Moya Mir M., Artigas Raventos A., Borges Sa M., Candel González F., Chanovas Borrás M., Ferrer Roca R., Jiménez A.J., Loza Vázquez A. y Sánchez García M. 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*; 31 (7): 375-387. 2007.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 36- Ilstrup DM., Washington J. The importance of volumen of blood cultures in the detection of bacteremia and funguemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1: 107-110.1983.
- 37- Mejía Pavony JG., Ronderos C., Pedraza Galvis M., Saavedra Gómez M.A. Fiebre y bacteriemia oculta en niños.
www.med.javeriana.edu.co/publi/universitas/serial/.../0015%20fiebre.pdf.
- 38- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. January. M100-S21. Vol.31 N°1. Replaces M100-S20 and M100-S20-U. Vol.30 N°15. 2011.
- 39- Soloaga R., Defain V., Blanco M., Buchovsky A., Fernández Gutfraind Z., Russo M., Tokumoto M. Hemocultivos: utilidad de los antibiogramas presuntivos. *Revista Argentina de Microbiología*, 32:149-153. 2000.
- 40- Soloaga R., Fraga G., Angel C., et.al. Análisis de 942 episodios de bacteriemia en una institución cardiológica. Experiencia con el sistema Bact-Alert. *Rev Arg de Microbiol*.35:91-95. 2003.
- 41-Wilson M., Mirrett S., Reller B., Weinstein M., Reimer L. Recovery of clinically important microorganisms from the Bact-Alert blood cultura system does not require 7 days testing. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis*. 16:31-34.1993.
- 42-Jorgensen J., Mirrett S., McDonald C., Murray P., Weinstein M., et.al. Controlled clinical laboratory comparison of Bactec Plus Aerobic/F resin medium with Bact-Alert Aerobic FAN medium for detection of acteremia and fungemia. *J Clin Microbiol*. 35:53-58. 1997.
- 43- Pohlman J y cols. Controlled clinical evaluation of Bactc plus aerobic/F and Bact-Alert aerobic FAN bottles for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol*.33: 2856-2858. 1995.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 44-Hardy D., Hulbert B., Migneault P. Time to detection of positive Bact-Alert blood cultures and lack of need for routine subcultures of 5-7 days negative cultures. *J Clin Microbiol.* 30:2743-2745.1992.
- 45-Spitalnic S., Woolard R., Mermel I. The significance of changing needles when inoculating blood cultures a meta-analysis. *Clin Infect Dis.*21:1103-1106.1995.
- 46- Soloaga R., Almuzara M., Casimir L., Couto E., Erdoiz J. Estudio Multicéntrico de hemocultivos. Sistema automatizado de hemocultivos Bact-Alert ; 5-7 días de incubación. Primer estudio multicéntrico argentino. *Revista Argentina de Microbiología* 36: 24-27. 2004.
- 47- Hall K., Lyman J. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*, 19:788-802. 2006.
- 48- Blanco M., Casimir L., Mastroianni A., Lopardo H. Identificación y sensibilidad de bacilos gram negativos, evaluación del uso de un sistema automatizado directamente de los frascos de hemocultivo. *Actas Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 42 (1): 5-10. 2008.
- 49- Bruins M., Bloembergen P., Ruijs G., Wolfhagen M. Identification and susceptibility testing of Enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa by direct inoculation from positive Bactec blood culture bottles into Vitek 2. *J Clin Microbiol*, 42:7-11. 2004.
- 50-Funke G., Funke-Kissling P. Use of the BD Phoenix automated microbiology system for direct identification and susceptibility testing of gram-negative rods from positive blood cultures in a three-phase trial. *J Clin Microbiol.*42:1466-1470. 2004.
- 51-Hansen D., Jensen A., Norskov-lauritsen R., et.al. Direct identification and susceptibility testing of enteric bacilli from positive blood cultures using Vitek (GNI/NS-GA). *Clin Microbiol Infect Dis.* 8:38-44. 2002.

8. BIBLIOGRAFÍA

52-Putnam L., Howard W., Pfaler M., Koontz F., Jones R. Accuracy of the Vitek System for antimicrobial susceptibility testing Enterobacteriaceae bloodstream infection isolates: use of direct inoculation from Bactec 9240 blood culture bottles. *Diagn Microbiol Infect Dis.*28:101-104. 1997.

53- Soloaga R., Ormazabal C., Piorno P., Milano V., Vazquez M., Fernandez A., Tokumoto M., Procopio A. Bacteremias. Tipificación de microorganismos por pruebas directas del frasco de hemocultivo. IX Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, Argentina. Resumen P-392, p147. 2001.

54-Soloaga R., Piorno P., Ormazabal C., Fernandez A., Tokumoto M., Agud M., Nagel C. Importancia del antibiograma directo del frasco de hemocultivo en el cambio de conductas terapéuticas. IX Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires Argentina .Resumen P-16, p53. 2001.

55- Ailko W., Bossink A., Gorenveld J., Hack E., Thijs L. Prediction of mortality in febrile medical patients: how useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria. *Chest*; 113: 1533-1539.1998.

56- Rangel F., Pittet D., Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*, 273: 117-123.1995.

57- Farinati A., Grimaldi I., Corazza R., Benchetrit G. Curso a distancia: Microbiología Clínica. Módulo 12. Infecciones Urinarias. A.A.M. Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Entre Ríos. Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la U.N.L. 1998.

58- Reimer L., Wilson M., Weinstein M. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microb. Rev.* 444-465.1997.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 59- McGregor A., Collignon P. Bacteremia and fungemia in an Australian general hospital associations and outcomes. *Med J Aust.* 158:671 674.1993.
- 60- Crowe M., Cooke E. Review of case definitions for nosocomial infection - towards a consensus. *J Hosp Infect.* 39: 3 11.1998.
- 61- Geerdes H., Ziegler D., Hartmut L.; et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis.* 15:991 1002.1992.
- 62- Glenister H., Taylor L., Bartlett C., Cooke E., Sedgwick J., Mackintosh C. An evaluation of surveillance methods for detecting infections in hospital inpatients. *J Hosp Infect.* 23: 229 242.1993.
- 63- Kreger B., Craven D., Carling P., McCabe W. Gram-negative bacteremia. III: Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med.* 68:332 343. 1980.
- 64- Fogolin N., Azzaroni M., Simoncini D., Sommer G., Gribaudo G. Infecciones urinarias en pacientes ambulatorios de un sanatorio privado de la ciudad de Rafaela. *Bioquímica Ciencia y Sociedad.* Año 3 N° 3. 6-12. 2005.
- 65- Mandell, Douglas and Bennett's. "Principles and Practice of Infectious Diseases". 5th Edition. Churchill Livingstone. A. Harcourt Health Sciences Company. (CD). 2000.
- 66- Stamm W., Hooton T. Management of Urinary Tract Infections in Adults. *NEJM.* 329.18:1328-1334.1993.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 67- Hooton T., Scholes D., Hughes J., Winter C., Roberts P., Stapleton A., Stergachis A., Stamm W. A Prospective Study of Risk Factors for symptomatic Urinary Tract Infection in Young Women. *NEJM*. 335.7:468-474.1996.
- 68- Foxman B., Frerich R. Epidemiology of Urinary Infection: Y. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health*. 75:1308-1313.1985.
- 69- Predari S., Barrera L., Lasala M., Savy V. Curso a distancia: Microbiología Clínica. Módulo 17. Infecciones de las Vías Aéreas Inferiores. A.A.M. Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Entre Ríos. Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la U.N.L.1999.
- 70- Bartlett J., Mundy L. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 333:1618–1624.1995.
- 71- Soloaga R., Clara L., Tokumoto M. Curso a distancia: Microbiología Clínica. Módulo 13. Infecciones Post-Quirúrgicas y Relacionadas a Traumatismos Diversos. A.A.M. Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Entre Ríos. Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la U.N.L.1998.
- 72- Pena C., Albareda J., Pallares R., Pujol M., Tubau F., Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agent Chemother*. 39:520-524.1995.
- 73- Díaz C., Martínez D., Salcedo I., Masa J., De Irala J., Fernández-Crehuet R. Influencia de la infección nosocomial sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos. *Gac Sanit*; 12: 23-28.1998.
- 74- Legras A., Malvy D., Quinioux A., Villers D., Bouachour G., Robert R., Thomas R. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med*; 24: 1040-1046.1998.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 75- Orsi G., Raponi M., Sticca G., Branca L., Scalise E., Franchi C., Venditti M., Fara G. Sorveglianza multicentrica delle infezioni ospedaliere in cinque terapia intensive romane. *Ann Ig*; 15:23-34. 2003.
- 76- Leone M., Albanèse J., Garnier F., Bimar M., Martin C. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med*; 1-10. 2003.
- 77- Beltran M., Rodríguez E., Dagmar S., Gil R., Guerrera J., Bertolini P., Caltabiano M. Estudio clínico y epidemiológico de pacientes adultos con hemocultivos positivo. *Medicina (buenos Aires)*; 62: 13-19. 2002.
- 78-Sierra López A., Lecuona Fernández M. Estudio epidemiológico de la infección nosocomial en el servicio de UCI del Hospital Universitario de Canarias. *Curso Ciencias y Tecnologías/11 L.S.B.N:84-7756-640-642*. 2005.
- 79- Soloaga R., Guelfand L. Curso anual. Diagnostico microbiológico de Enfermedades Infecciosas: de la teoría al caso clínico. Organizado por la Asociación Bioquímica de la Ciudad de Buenos Aires. 2011.
- 80- Pairetti N.; Fogolin N.; Fosch S.; Minacori H.; Capelo S., Amin M.; Avila R.; Gribaudo G. Etiología, focos infecciosos y clasificación de cuatro años de bacteriemias en un sanatorio privado de Rafaela. Congreso Nacional Bioquímico de la Republica Argentina, CUBRA VII-San Juan-Octubre 2005.
- 81- Rodriguez-Vidigal F.F., Fajardo Olivares M., Hidalgo Orozco R., Vera Tome A., Nogales Muñoz N., Muñoz Sanz A. Manejo clínico-microbiológico de los hemocultivos positivos por *Staphylococcus coagulasa* negativos. *Rev Clín Esp.*; 211:247-250;2005.

8. BIBLIOGRAFÍA

82- Paniagua López D., Faingezicht Gutman I., Guevara Rojas J. Significado clínico de un hemocultivo positivo por un Estafilococo coagulasa negativo. www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v9n4/art3.pdf.

83- Bouza E., Sousa D., Muñoz P., Rodriguez-Creixems M., Fron C., Garcia Lechuz J. Bloodstream Infections: A Trial of the Impact of Different Methods of Reporting Positive Blood Culture Results. *Clinical Infectious Diseases*; 39:1161–1169. 2004.

84- Soloaga R., Pidone J., Mendez Aranibar M., Giovanakis M., Sujemecki A., Bondulich C., Guelfand L., Margari A., Carrion N. Bloodstreams infections related to Gram-negative rods. Usefulness of the Vitek 2C System for direct identification and susceptibility testing from positive Bact-Alert blood. Poster N° 1622. Poster presentation. Presentado en 20º European Congreso of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID Milan, Italia mayo 2011.

85- Javaloyas de Morlius M. Analisis epidemiológico y pronostico de la bacteriemia del adulto em um Hospital Comarcal. Tesis Doctoral. Barcelona. Diciembre 2003.