

**ANALISIS EPIDEMIOLOGICO Y
PRONOSTICO DE LA BACTERIEMIA
DEL ADULTO EN UN HOSPITAL
COMARCAL**

**Tesis Doctoral presentada por
Manuel Javaloyas de Morlius para acceder al
grado de Doctor en Medicina y Cirugía
Barcelona, diciembre de 2003**

Director de Tesis: Dr. Francesc Gudiol i Munté

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

Departament de Medicina

**ANALISIS EPIDEMIOLOGICO Y
PRONOSTICO DE LA BACTERIEMIA
DEL ADULTO EN UN HOSPITAL
COMARCAL**

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor en
Medicina por Manuel Javaloyas de Morlius, licenciado
en Medicina y Cirugía.**

**Director de la Tesis y Tutor de los Estudios de Doctorado:
Dr. Francesc Gudiol i Munté, Catedrático de Medicina de la
Universidad de Barcelona y Jefe del Servicio de
Enfermedades Infecciosas del Hospital de Bellvitge.**

Dirección: Manuel Javaloyas de Morlius.

Passeig de la Vilesa, 83-A

08391-Tiana (Barcelona)

INDICE

1. Justificación del estudio	6
2. Interés y actualidad del tema	8
2.1 Epidemiología de la bacteriemia. Aspectos generales y estudios globales	9
2.2 Bacteriemia. Estudios epidemiológicos específicos.....	10
2.2.1 Relacionados con la etiología de la bacteriemia.....	12
2.2.2 Relacionados con la enfermedad de base	19
2.2.3 Relacionados con el origen de la bacteriemia.....	21
2.2.4 Relacionados con el lugar de adquisición.....	23
3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas	26
4. Objetivos del estudio e hipótesis	28
5. Análisis de la bacteriemia en el adulto en el Hospital de Viladecans: Entorno, Material y Métodos	30
6. Producción Científica	35
7. Discusión	36
10. Conclusiones	47
11. Bibliografía	49

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La realización de estudios prospectivos en un hospital, desde el momento de su apertura, sobre distintos aspectos relacionados con la infección y entre ellos la bacteriemia, es, sin duda, muy atractiva.

El estudio de la bacteremia, en un hospital con pequeño número de camas está justificado por diversos motivos:

1. La escasa información existente sobre el tema en este tipo de hospitales donde el estudio epidemiológico de la bacteriemia permite conocer características que con toda seguridad son distintas a las de los hospitales universitarios, que es donde se han llevado a cabo la mayor parte de los mismos. En los hospitales de menos de 200 camas el entorno asistencial es más homogéneo, con menos especialidades y escasa aplicación de técnicas diagnósticas o terapéuticas quirúrgicas complejas, debido a que los pacientes que precisan de ellas son atendidos en Centros hospitalarios de superior tecnología.
2. La posibilidad de detectar factores de mal pronóstico relacionados con la bacteriemia y que apenas han sido analizados en los hospitales de pequeño tamaño e indudablemente pueden influir en la evolución de los pacientes. La identificación de los mismos para su posterior modificación puede tener una importante repercusión en su supervivencia.

3. Abordar temas concretos que son motivo de la presente tesis como las bacteriemias detectadas en los pacientes dados de alta desde los Servicios de Urgencias o el análisis epidemiológico de un microorganismo determinado que, por otra parte, tampoco han sido profundamente analizados en este ámbito.

4. Por último, aunque no ha sido uno de los principales objetivos del estudio, el seguimiento de la bacteriemia durante los años de recogida de datos es la mejor excusa para mejorar uno de los aspectos de la calidad asistencial como es la adecuación del tratamiento antibiótico y, a su vez, participar en la vigilancia y control de la infección nosocomial.

INTERÉS Y ACTUALIDAD DEL TEMA.

La bacteriemia se define como la invasión de microorganismos al torrente sanguíneo, que pueden ser detectados mediante la obtención de hemocultivos. Exceptuando las endocarditis y las infecciones graves intravasculares, se puede afirmar que en el resto de los casos se trata de un fenómeno transitorio. En su definición se incluye la funguemia.

Se debe diferenciar de la 'pseudobacteriemia', aislamiento de microorganismos que no se corresponde con el estado clínico del paciente, causada por la contaminación en uno de los pasos del procedimiento desde la extracción de los hemocultivos hasta su procesamiento en el laboratorio¹.

La bacteriemia engloba un amplio abanico de manifestaciones clínicas. Los episodios pueden ser asintomáticos o producir una respuesta inflamatoria sistémica grave, abarcando en este caso desde un síndrome séptico hasta un shock séptico refractario al tratamiento, ambos procesos responsables de una elevada morbilidad y mortalidad. Por tanto, la información del aislamiento de uno o más microorganismos en los hemocultivos puede modificar la actitud asistencial en un paciente con cuadro febril o con sepsis. El hemocultivo se ha convertido en una herramienta esencial de uso rutinario en todos los hospitales, por dar a conocer el diagnóstico etiológico de una sepsis, detectar epidemias, ayudar a establecer un pronóstico y, mediante la adecuación del tratamiento y el conocimiento del estado de las resistencias, mantener una correcta política de antibióticos.

EPIDEMIOLOGIA DE LA BACTERIEMIA. ASPECTOS GENERALES Y ESTUDIOS GLOBALES.

La facilidad para disponer de los hemocultivos ha posibilitado estudios epidemiológicos y de factores pronósticos de mortalidad en todo el mundo. En este sentido, los estudios globales proporcionan datos muy útiles aunque dispares debido a los diferentes ámbitos en los que se han realizado: grandes hospitales, donde predominan microorganismos grampositivos y la adquisición es nosocomial al menos en la mitad de los casos^{2,3}, frente a los llevados a cabo en hospitales comunitarios o de primer nivel, donde es típicamente extrahospitalaria y con predominio de bacilos gramnegativos (BGN)⁴, incluso cuando se realizan estudios multicéntricos nacionales en hospitales de características parecidas⁵.

En las últimas dos décadas el número de bacteriemias se ha incrementado. En los hospitales de los Estados Unidos de América, la tasa de bacteriemia fue de 73.6/100.000 h. en 1979 y de 176/100.000 h. en 1987⁶. Un estudio retrospectivo reciente en dicho país en un periodo de 22 años (1979-2000) ha revelado un incremento tanto de la sepsis como de la mortalidad relacionada con ella, a expensas de microorganismos grampositivos y hongos⁷. En Europa un estudio realizado en 122 hospitales obtuvo una tasa de 27,2 episodios de bacteriemia significativa por cada 1000 ingresos⁸. La tasa de bacteriemia por BGN, se calcula en 42 casos por 100000 habitantes.

Respecto a los factores de mal pronóstico, los identificados como más relevantes han sido la adquisición nosocomial, la edad superior a 65 años, el desarrollo de shock séptico, el origen pulmonar, el foco no filiado, la aparición de coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de base grave y el tratamiento antibiótico inadecuado^{9,10,11}.

BACTERIEMIA. ESTUDIOS ESPECIFICOS.

Los más comúnmente tratados han sido:

1. **Atendiendo a la etiología de la bacteriemia:** Se ha investigado sobre un microorganismo concreto, o sobre un grupo de microorganismos (por ejemplo, BGN), así como las bacteriemias polimicrobianas.
2. **Considerando enfermedades de base:** Bacteriemias en pacientes con procesos crónicos, de larga evolución, que cursan con algún tipo de inmunodepresión humoral o celular, o bien afectados de neoplasias sólidas o hematológicas, en los que la inmunodepresión puede ser grave, por la propia enfermedad o por los tratamientos requeridos. En todos los estudios de factores pronóstico de mortalidad, para definir el pronóstico de la enfermedad de base se emplea los criterios de McCabe y Jackson¹² con algunas modificaciones. En las últimas décadas se han publicado algunos trabajos sobre bacteriemias en determinados grupos de edad especialmente en ancianos.
3. **Atendiendo al origen:** Se diferencian las bacteriemias secundarias a un foco u órgano infectado, de las bacteriemias primarias, en las que, a pesar de los métodos diagnósticos aplicados, la puerta de entrada permanece desconocida. Muchos autores incluyen entre éstas el foco originado en una infección de catéter intravasculuar.
4. **Atendiendo al lugar de adquisición** se distingue el medio hospitalario (bacteriemia nosocomial: BN) y el comunitario (bacteriemia comunitaria). En los últimos años se ha intentado ampliar estos conceptos puesto que, con la implementación de programas alternativos a la asistencia hospitalaria, hay pacientes que reciben terapéuticas inmunosupresoras por vía parenteral en su domicilio, entre ellas quimioterápicos, pacientes ambulatorios portadores de catéteres venosos centrales o en hemodiálisis, y pacientes in-

gresados en centros geriátricos y de larga estancia. Todos ellos son portadores de una serie de factores de riesgo impropios del medio comunitario clásico. El término anglosajón utilizado 'health care-associated bloodstream infections'¹³ puede corresponder al de 'bacteriemias nosocomiales extrahospitalarias' o al de 'bacteriemias de ámbito sanitario'. La importancia de dicha distinción radica en que las BN, por su etiología (microorganismos multirresistentes) y el tipo de pacientes al que afectan (enfermedades de base graves), comportan un peor pronóstico y, por tanto, en ellos es primordial iniciar un tratamiento empírico adecuado.

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS RELACIONADOS CON LA ETIOLOGIA DE LA BACTERIEMIA.

Los más numerosos son los que se refieren a un único microorganismo o a un grupo, ya sea por su importancia epidemiológica, por su peor pronóstico o por cambios en su sensibilidad a los antibióticos.

Los microorganismos estudiados con más frecuencia han sido:

1. ***Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos** (SCN): En los albores del siglo XXI, la bacteriemia por *S. aureus* es todavía responsable de una elevada mortalidad, con una tasa que oscila entre el 24 y el 43 %, y frecuentes complicaciones (focos metastásicos). En el entorno comunitario su incidencia ha aumentado por el incremento de las conductas de riesgo, como la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y la consecuente presencia de endocarditis¹⁴ (complicación por otra parte menos frecuente en pacientes no ADVP sin valvulopatía previa). En los hospitales de alta tecnología se han dado tasas de adquisición nosocomial hasta en el 69 % de los casos, sobre todo en pacientes con una o más enfermedades de base o que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas. Su origen más frecuente es la infección de catéteres intravasculares, seguido por las infecciones postoperatorias y la neumonía. La tasa de mortalidad global oscila entre un 33 y un 40% mientras que la de la relacionada es de un 20 %. Los factores asociados a un peor pronóstico han sido la edad superior a los 60 años, la endocarditis en no-ADVP, la adquisición nosocomial, el desarrollo de shock séptico, el tratamiento inapropiado¹⁵, la inmunodepresión o neutropenia con cáncer¹⁶ y el origen respiratorio o no filiado^{17,18}. En los últimos 20 años, merece especial atención el desarrollo de **resistencia a meticilina (SARM)**, a veces asociada a resistencia a los aminoglicósidos, que se ha objetivado entre el 27 y el 45 % de las cepas aisladas por hemocultivos, hecho que ha

dificultado el manejo terapéutico y ha obligado a grandes esfuerzos de prevención en prácticamente todos los hospitales. Se presenta en pacientes de edad avanzada, con enfermedades subyacentes graves y estancia hospitalaria prolongada en unidades de cuidados intensivos y en postoperatorio de salas convencionales y que han recibido previamente antibióticos¹⁹.

La cateterización intravascular constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por SARM en pacientes con coloniza-

ación por dicho germen²⁰. En los últimos años, la epidemia se ha extendido a los hospitales de pequeño tamaño y a los centros asistenciales de larga estancia, especialmente en ancianos. Respecto a la tasa de mortalidad de la bacteriemia por SARM frente a la de *S. aureus meticilinsensible* (SAMS) los resultados son discordantes y, en algunos estudios publicados, parece ser superior cuando es por SARM, especialmente en el paciente crítico y en los ancianos^{18,21,22}.

En cuanto a la **bacteriemia por SCN** solo en un 15 % de los casos se considera verdadera (el resto, siguiendo unos correctos criterios microbiológicos, son contaminantes). Su adquisición es nosocomial y se relaciona con los catéteres intravasculares en la inmensa mayoría de casos²³, seguido por la infección de material protésico. En general, su pronóstico es significativamente mejor que en el caso de *S. aureus*²⁴.

2. ***Streptococcus pneumoniae***: La neumonía neumocócica bacteriémica continúa siendo la más frecuente en la comunidad y su incidencia no parece disminuir a pesar de las campañas de vacunación. Su tasa de mortalidad es 3 veces superior que en las formas no bacteriémicas, y oscila entre el 7 y el 30 %. Su incidencia es alta en el grupo de pacientes con infección por el

el VIH, aún en la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia. Aunque de adquisición típica en la comunidad, en un 10 % es nosocomial²⁵, presentándose en pacientes con enfermedades predisponentes (OCFA, cirrosis hepática, fallo renal y en tratamiento con corticoides), con el 57 y el 29 % de

las cepas resistentes a penicilina y eritromicina, respectivamente, y una tasa

de mortalidad relacionada de casi el 40 %. Tal como ocurre en las adquiridas en la comunidad, ésta no está influenciada por el grado de susceptibi-

dad del microorganismo²⁶ sino por la presencia de shock séptico, inmunosu-

presores y el sexo masculino.

3. **Otros estreptococos:** Estos microorganismos reúnen un número importante de bacteriemias de significado clínico y pronóstico variado en función de cada especie. Un 36 % de los aislamientos de **estreptococos del grupo viridans** constituyen auténticas bacteriemias, especialmente cuando se trata de *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. mutans* y *S. adjacens*²⁷. En cuanto al origen, más de la mitad corresponden a endocarditis, sobre todo cuando se aísla *S. sanguis II*, seguido por abscesos y por sepsis graves en enfermos con tumor sólido o hematológico. En el caso de **S. pyogenes** el origen es principalmente un foco cutáneo (es frecuente entre ADVP) y su adquisición, en el medio comunitario. Entre los no-ADVP afecta a individuos con enfermedad de base: la tasa de mortalidad es entonces superior y se relaciona con el desarrollo de shock y el foco no filiado^{28,29}. La bacteriemia por **Enterococcus spp**, en cambio, es de adquisición predominantemente intrahospitalaria, originada en catéteres endovasculares, en la cavidad abdominal y en el tracto urinario, con una tasa de mortalidad global que oscila entre el 17 y el 23 %, aunque la mortalidad relacionada solo es del 8 %; *E. faecium* se asocia a un peor pronóstico^{30,31,32}. La bacteriemia por **Streptococcus del grupo B** (*S. agalactiae*) en pacientes no gestantes se origina en infecciones de piel y partes blandas, seguidas por las osteoarti-

culares, en pacientes con enfermedades de base graves³³.

La bacteriemia por **Streptococcus del grupo C** es poco frecuente y se

presenta en pacientes con cirrosis hepática y en alcohólicos³⁴. La causada

por ***Streptococcus alfa-hemolíticos*** se asocia a endocarditis y bacteriemia

primaria en pacientes con cáncer o insuficiencia renal³⁵, mientras que si es

por ***S. milleri*** el origen es principalmente abdominal y los pacientes frecuentemente requieren intervención quirúrgica³⁶.

4. **Bacteriemia por Anaerobios:** Se desconoce su tasa real de incidencia, debido a la dificultad de su aislamiento, si bien se ha publicado entre el 5 y el 15 %. En un tercio de los casos son polimicrobianas. Aunque existen controversias sobre la utilidad de los procesamientos de los hemocultivos para detectar anaerobios en determinadas patologías, su aislamiento permite dar a conocer el pronóstico del paciente y el estado de las resistencias a los anaerobiocidas. En un tercio de casos el aislamiento no tiene significado clínico, especialmente si se aísla *Clostridium spp.*, debido a que forma parte de la flora de la piel y con frecuencia es un contaminante y por otra parte, porque puede dar lugar a bacteriemias transitorias de probable origen intraabdominal que se resuelven sin tratamiento. ***Clostridium spp*** es causa de bacteriemia significativa en pacientes con neoplasia intestinal, diabetes mellitus e infección de la vía biliar. No se puede filiar el origen en el 35 % de los episodios. Su tasa de mortalidad global es del 24 %³⁷. ***Bacteroides spp*** es el anaerobio que se aísla más frecuentemente (55 %) y es clínicamente significativo en el 86 % de los casos³⁸. Su tasa de mortalidad relacionada se estima entre un 13 y un 30% y, en algunas experiencias, los factores de mal pronóstico se han relacionado con la enfermedad de base (especialmente neoplasia, Cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca e inmunosupresores)³⁹, la edad avanzada (es más frecuente en esta población), el desarrollo de shock séptico, el fracaso renal, el tratamiento antibiótico inadecuado y la ausencia de drenaje del foco séptico, práctica que en algunos estudios se ha demostrado esencial para la supervivencia incluso independientemente del antibiótico administrado⁴⁰. En más de la mitad de los casos su origen es nosocomial, con el antecedente de cirugía intraabdominal o traumatológica. Se ha afirmado que el aislamiento de anaerobios en los

hemocultivos en pacientes sin antecedentes de intervención quirúrgica intraabdominal obliga a descartar neoplasia de tubo digestivo, sobre todo si se trata de *Clostridium spp*⁴¹.

5. ***Escherichia coli***: Es causa del 20 al 30 % de las bacteriemias de la comunidad y del 20 % de las nosocomiales. Se originan en el tracto urinario, en la vía biliar y en la cavidad intraabdominal, comúnmente en individuos sin enfermedad de base o con enfermedades crónicas de larga evolución⁴². Su pronóstico suele ser sensiblemente mejor que el otros BGN, con una tasa de mortalidad relacionada entre el 4 y el 18 %, que se asocia principalmente a leucopenia, inmunodepresión y la adquisición nosocomial. Sensible clásicamente a la mayor parte de los antibióticos, *E. coli* ha desarrollado un incremento progresivo de resistencias a cotrimoxazol en la década de los 80 y a quinolonas en los últimos diez años, a consecuencia de su elevado consumo⁴³.

6. ***Pseudomonas aeruginosa***: Es causa del 10 al 20 % de bacteriemias por BGN. Es de adquisición predominantemente nosocomial y su tasa de mortalidad oscila entre el 35 y el 50 %, la mayoría de los casos en ancianos, en pacientes con infección por el VIH y en sometidos a diversas manipulaciones y tratamientos antibióticos y con enfermedades de base en general graves⁴⁴. Una correcta interpretación de los estudios epidemiológicos debe tener en cuenta si incluyen o no pacientes procedentes de Unidades de grandes quemados. *Pseudomonas aeruginosa* ocasiona infecciones del aparato respiratorio, del tracto urinario y de catéter endovascular. Se han descrito bacteriemias tras instrumentalización del tracto biliar. En algunas series la sepsis severa, la neutropenia, el tratamiento con antibióticos inadecuados (cuando se excluye el grupo de pacientes con infección por catéter) y el desarrollo de metástasis sépticas se identificaron como factores independientes de mala evolución^{45,46}. En otras series, también lo fueron la cirugía previa, la neumonía y la enfermedad de base últimamente fatal⁴⁷.

7. **Otros microorganismos gramnegativos:** *Klebsiella spp* es responsable de hasta el 6,6 % de las bacteriemias, con abrumador predominio intrahospitalario (principalmente en unidades de críticos), originadas en la infección de catéteres intravasculares⁴⁸, y en la del tracto urinario, respiratorio y biliar por este orden. Su mortalidad global es del 25 %, y se relaciona con la edad superior a 65 años, el tratamiento antibiótico inadecuado (con especial mención a la resistencia a la ceftazidima)⁴⁹, el desarrollo de shock séptico y la enfermedad de base⁵⁰. Cabe mencionar que la bacteriemia por *Klebsiella oxytoca* se asocia con suma frecuencia a enfermedad biliopancreática, pero su evolución no difiere significativamente de la de *K. pneumoniae*⁵¹. **Enterobacter spp** es un BGN multirresistente de adquisición nosocomial que ha originado brotes en unidades de grandes quemados y a través de materiales contaminados, e infecciones de catéteres endovasculares⁵². **Xanthomonas spp** y **Pseudomonas no-aeruginosa spp** causan raramente bacteriemia; afectan a pacientes con neutropenia y cáncer y u origen suele ser la infección de un catéter endovascular y la infección de partes blandas; su mortalidad es baja⁵³.
- La bacteriemia por **Aeromonas spp** frecuentemente forma parte de bacteriemias polimicrobianas y se presenta típicamente en pacientes con cirrosis hepática dando lugar a peritonitis bacteriana espontánea, proceso que ensombrece el pronóstico⁵⁴.
- Proteus spp.** forma parte de bacteriemias polimicrobianas en un 25 % de los casos. Afecta a pacientes ancianos, a menudo portadores de sond vesical, procedentes de centros geriátricos. La bacteriemia por este microorganismo se origina, con mayor frecuencia, en el tracto urinario; su tasa de mortalidad relacionada es elevada (25 %) y se asocia con la adquisición nosocomial, el origen distinto del tracto urinario, el desarrollo de sepsis y la enfermedad de base rápidamente fatal⁵⁵.
- Campylobacter spp** puede causar bacteriemia de origen intestinal o cutáneo en pacientes con cirrosis hepática, cáncer o inmunosupresión, causando una baja tasa de mortalidad (10 %)⁵⁶. Por último, la bacteriemia por **Haemophilus spp** en el adulto se ha incrementado con la apa-

rición de la infección por el VIH, siendo el foco respiratorio el responsable en la mayoría de los casos⁵⁷.

8. **Bacteriemias polimicrobianas:** Representan el 5-10 % del total y se asocian a una elevada tasa de mortalidad, hasta de un 36 %⁵⁸. De adquisición mayoritariamente nosocomial, se originan en el tracto gastrointestinal, genitourinario, piel y tejidos blandos y por infección de catéteres endovasculares. El foco está ausente en el 25 % de los casos. En su etiología intervienen BGN aerobios (enterobacterias) y anaerobios (*Bacteroides* spp), excepto en ADVP, en los que pueden aislarse grampositivos y en los que el pronóstico es mejor. En el resto de la población, se presentan en pacientes con neoplasias, insuficiencia renal, o sometidos a intervenciones quirúrgicas o a instrumentalización (en UCI)⁵⁹.

ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE BASE. LA BACTERIEMIA EN EL ANCIANO.

En las últimas dos décadas han destacado los estudios sobre:

1. **La bacteriemia en el paciente con cirrosis hepática:** En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada la bacteriemia es más frecuente y tiene un peor pronóstico⁶⁰. Es típica en estos pacientes la aparición de bacteriemia primaria (espontánea), fenómeno que se asocia típicamente a la hipertensión portal y la presencia de ascitis. Puede cursar con o sin peritonitis bacteriana. En su etiología predomina *E. coli*, seguido por *Streptococcus* spp. procedentes de diferentes zonas del tracto digestivo. La tasa de mortalidad global es de un 38 % y se relaciona con la presencia de peritonitis y el desarrollo de complicaciones⁶¹. La supervivencia va ligada al grado de afección hepática (grupo C de Child-Pugh)⁶².
2. **Bacteriemia en pacientes con cáncer:** La mayor tasa de mortalidad en estos pacientes se ha asociado con el aislamiento en los hemocultivos de *Candida* sp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*^{63,64}. Destacan los estudios efectuados sobre la bacteriemia por *S. aureus*, cuya mortalidad atribuible es del 16 % y el pronóstico depende del estadio de la enfermedad y la administración precoz de antibióticos adecuados⁶⁵, y sobre la bacteriemia por BGN, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*⁶⁶.
3. **Bacteriemia en el anciano:** El incremento de la longevidad de la población y la creciente demanda asistencial del paciente anciano ha tenido como consecuencia un especial interés por el estudio epidemiológico y de los factores de mal pronóstico de la bacteriemia en esta población. Las manifestaciones clínicas de sepsis con frecuencia son atípicas o están ausentes. Los focos desconocido (independientemente del lugar de adquisición de la bacteriemia) y urinario (por la mayor utilización de catéteres vesicales) son los más frecuentes y en su etiología interviene principalmente *E. Coli*. En ellos es, asimismo, más frecuente la bacteriemia polimicrobiana. La tasa de mortalidad global es de aproximadamente un 33 %, y la relacionada entre el 14 y el 25 %, según las series y grupos de edad dentro de esta misma población. Se acepta que en los

individuos mayores de 65 años la probabilidad de supervivencia no solo respecto a los más jóvenes es menor, sino también respecto al grupo de edad por encima de los 85 años así como la ocurrencia de shock séptico y de foco de origen indeterminado. En estudios nacionales se ha demostrado que el desarrollo de sepsis grave y de coagulación intravascular diseminada⁶⁷, el foco de origen indeterminado, la neoplasia, la neutropenia, la adquisición nosocomial y el tratamiento incorrecto, se asocian a una menor supervivencia⁶⁸.

4. **Bacteremia en el paciente con infección por el VIH:** La tasa de incidencia de bacteriemia en esta población, antes de la aplicación de los tratamientos antirretrovirales altamente eficaces, era muy superior a la de la población seronegativa, presentándose con mayor frecuencia en los pacientes con CD4 inferiores a 100/ml, en los portadores de catéteres endovasculares, en los neutropénicos y en los ADVP⁶⁹.

Hoy en día puede estar relacionada con dos situaciones:

- Las conductas de riesgo (ADVP): Desarrollando bacteriemia por *S.aureus*, en la mayor parte de los casos con endocarditis derecha⁷⁰.
- El grado de inmunodeficiencia que, cuanto mayor es, más se asocia a bacteriemias: Son clásicas la bacteriemia primaria por *Salmonella spp* y la neumonía bacteriémica por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Pseudomonas aeruginosa*⁷¹, con una tasa de recurrencia global de un 33 %⁷².

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS RELACIONADOS CON EL ORIGEN DE LA BACTERIEMIA.

La identificación del foco de origen en un paciente con sepsis es esencial puesto que permite sospechar la etiología, está en relación con las enfermedades de base, y puede influir decisivamente en la terapéutica y en el pro-

nóstico de la bacteriemia. En este apartado comentaré los estudios más relevantes.

La bacteriemia originada en la **infección de catéter intravascular**^{73,74} es una realidad presente cada vez con mayor frecuencia en nuestros hospitales dentro y fuera de las unidades de cuidados intensivos (UCI). Del análisis global de los trabajos realizados en nuestro país se deduce que las tasas de bacteriemia relacionadas con catéter (BRC) corresponden al 14-27% de las bacteriemias nosocomiales, con una mortalidad que oscila entre el 8 y el 15 %.

La mayor parte de los estudios se han llevado a cabo en las UCI. Del global de las bacteriemias originadas en este entorno, las BRC representan el 37 %. *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* son los microorganismos más frecuentemente aislados, con una tasa de mortalidad global del 34 % y relacionada del 12 %^{5,75,76}. Si a estos datos añadimos la prolongación de la estancia hospitalaria, además de su impacto sobre la morbimortalidad, el económico es asimismo enorme.

En cuanto al **foco urinario**, se ha estudiado la infección urinaria bacteriémica en el varón⁷⁷, que se relaciona con el sondaje vesical y la enfermedad prostática. Causada principalmente por *E. coli*, su peor pronóstico se asocia a la adquisición nosocomial, el tratamiento antibiótico inapropiado, la presencia de úlceras de decúbito y al fallo respiratorio o renal⁷⁸.

El estudio de otros focos de origen como tejidos blandos o el aparato respiratorio queda incluido en los de la etiología de la bacteriemia.

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS RELACIONADOS CON EL LUGAR DE ADQUISICIÓN DE LA BACTERIEMIA

Siguiendo el esquema clásico trataré de la bacteriemia adquirida en la comunidad (**BAC**) y de la bacteriemia nosocomial (**BN**).

La **epidemiología de las BAC** ha variado desde en el curso de los años con la aparición de grupos con conductas de riesgo (ADVP), por la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades crónicas incluido el sida y por el incremento de la expectativa de vida, que ha dado lugar a una población más anciana y susceptible de infecciones. Los estudios epidemiológicos en este

entorno han permitido conocer el estado de las resistencias a los antibióticos y la detección de epidemias.

Un estudio nacional publicado en 1988 reveló una incidencia de BAC de 6,4/1000 ingresos y una mortalidad relacionada del 18,5%. Predominaron los BGN (*E. coli*) y entre los grampositivos, *S. pneumoniae*. La edad superior a 50 años, el origen respiratorio y el tratamiento antibiótico inadecuado fueron los factores asociados a una mayor mortalidad⁷⁹.

Clásicamente y sin excepción, las BAC se han detectado en los hospitales en los pacientes que han ingresado en las salas de hospitalización con sepsis. Sin embargo, en los últimos años hemos asistido a un fenómeno relacionado probablemente con la presión asistencial en los hospitales y que ha consistido en la detección de bacteriemias en pacientes dados de alta desde los Servicios de Urgencias. La mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo han sido retrospectivos y han incluido distintos grupos de población, por lo que las comparaciones pueden carecer de valor^{80,81}.

La historia de la **BN** es paralela a la de los hospitales como centros para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Con los avances técnicos la dinámica de estas infecciones ha sido enorme en el último tercio del siglo pasado. En efecto, la aplicación de técnicas invasivas para el diagnóstico y de terapéuticas más eficaces pero también inmunodepresoras, así como de técnicas de monitorización y el incremento de los trasplantes de órganos, ha tenido como tributo el nacimiento de infecciones por microorganismos multi-resistentes de difícil tratamiento y de más difícil erradicación (SARM, SCN, *Klebsiella spp* productoras de betalactamasa de amplio espectro, *Acinetobacter spp*, etc). Dichos microorganismos se caracterizan por una gran capacidad mórbida y de transmisión, y por ser responsables de una elevada mortalidad (hasta el 50 % en algunas series) y de una notable utilización de recursos humanos, técnicos y económicos.

La importancia de la BN viene reflejada en un reciente estudio llevado a cabo

en los EEUU en 49 hospitales en el que en un periodo de 3 años se detectaron 10617 episodios de bacteriemia nosocomial, de los que casi dos tercios fueron por microorganismos grampositivos (SCN, *S. aureus* y *Enterococcus spp*)⁸². Por otra parte, la experiencia de Pittet et al, llevada a cabo en un periodo de 20 años, ha demostrado un incremento de la mortalidad relacionada con este proceso⁸³. Asimismo, datos recogidos del National Nosocomial Infection System (NNIS) procedentes de hospitales de los EEUU han revelado un incremento, progresivo de la tasa de bacteriemias en servicios de alto riesgo (oncohematología, grandes quemados...). *S. aureus* y SCN fueron de nuevo los microorganismos más frecuentemente implicados, seguidos por *Enterococcus spp*, *Candida albicans* y *Enterobacter spp*.

En la actualidad, si atendemos a los datos procedentes de los hemocultivos positivos detectados en los hospitales de alta tecnología, se observa que el 50 % de sus bacteriemias son nosocomiales, con una tasa global de incidencia es de 5 episodios por cada 1000 ingresos.

La BN representa en España el 10,6 % de las infecciones nosocomiales, ocupando el cuarto lugar entre éstas. En Europa, en el estudio ESGNI, el 72,8 % de las bacteriemias fueron consideradas nosocomiales, con predominio de microorganismos grampositivos (52,6 %).

El **origen de la BN** no difiere entre distintos hospitales, aunque dependiendo de las características de cada uno puede variar el clásico orden de frecuencia: infección del tracto urinario (la mayoría relacionada con la colocación de sonda vesical), del aparato respiratorio (neumonía nosocomial en UCI), infección de la herida quirúrgica e infección de catéter intravascular. Se han identificado al cateterismo intravascular, los procedimientos invasivos, la neoplasia, el sondaje vesical y la estancia hospitalaria prolongada, como factores de riesgo de BN⁸⁴.

La BN se asocia a unas tasas de **mortalidad** global y relacionada superior a la BAC y se considera la octava causa de muerte en los EEUU⁸⁵. Los factores

de mal pronóstico identificados han sido la etiología, la edad avanzada, la enfermedad de base grave, el foco de origen distinto al de la infección de catéter IV, el desarrollo de sepsis grave y/o de metástasis sépticas y el tratamiento empírico incorrecto^{10,86}.

FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA BACTERIEMIA

La invasión de las bacterias al torrente sanguíneo puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica (RIS) que se manifiesta con síntomas y signos inespecíficos y con las alteraciones derivadas de la hipoperfusión de uno o varios órganos (sepsis)⁶. El huésped se defiende de la infección a través de la liberación de mediadores que ocasionan una lesión endotelial que, a su vez, puede causar trastornos hemodinámicos. Entre dichos mediadores destacan las **citocinas** que se liberan cuando los linfocitos y los macrófagos del huésped (por medio del receptor CD14) interactúan con componentes de los microorganismos: lipopolisacáridos de los BGN, (antiguamente 'endotoxinas') y que en el caso de los grampositivos se trata de peptidoglicano, ácido teicoico y proteínas de superficie, entre otros, y sus productos. En dicha RIS intervienen también **enzimas** (complemento, fibrinolíticos y kininas).

Entre las citocinas destacan por su potente actividad proinflamatoria **el factor de necrosis tumoral alfa** (TNF- α) y las **interleukinas**, responsables de las graves manifestaciones de sepsis y shock séptico: fiebre, hipotensión, depresión de la contractilidad del miocardio, aumento de la permeabilidad capilar, fracaso renal, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. La cascada de reacciones inflamatorias mediadas por citocinas termina con la producción de **óxido nítrico** (NO) y la enzima **NO-sintetasa** (iNOS), responsables de los cambios en la permeabilidad de pequeño vaso.

Las **manifestaciones clínicas** de la sepsis son comunes a muchos microorganismos, y su presencia es el signo de alarma para la primera asistencia al paciente con la práctica de hemocultivos, cultivos de muestras de posibles focos de infección y, probablemente, la iniciación de tratamiento antibiótico empírico. Las más frecuentes son la fiebre (o hipotermia en sepsis grave), escalofríos, taquicardia, hiperventilación, lesiones cutáneas y la disminución del nivel de conciencia o cambios en el comportamiento. Puede cursar con hipoxemia, leucocitosis (leucopenia en sepsis grave), aumento de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia y proteinuria. En muchas ocasiones el paciente se presenta por primera vez con complicaciones: hipotensión, trombocitopenia, fracaso en la función de un órgano o sistema y coagulación intravascular diseminada.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO E HIPOTESIS

Los objetivos han sido los siguientes:

1. El ***análisis descriptivo de la bacteriemia en el adulto*** en un hospital de menos de 200 camas, sin unidad de pacientes críticos, durante 10 años consecutivos. Ha incluido el estudio etiológico, la posible detección de brotes epidémicos, el origen y el lugar de adquisición de la misma (comunitaria o nosocomial). Se ha agrupado a aquellos pacientes que, tras ser dados de alta desde el Servicio de Urgencias a domicilio, se les detectó hemocultivos positivos. En este grupo, los principales objetivos fueron conocer la etiología de la bacteriemia, la evolución y, como en el estudio global, en todos los pacientes se analizó la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico aplicado.

Hipótesis: Existen diferencias epidemiológicas significativas respecto a los hospitales de alta tecnología. Es frecuente el hallazgo de bacteriemia en pacientes dados de alta desde los Servicios de Urgencias (hipótesis secundaria).

2. El ***análisis de los factores pronóstico de la bacteriemia*** (mortalidad global y directamente relacionada) teniendo en cuenta numerosas variables que han incluido factores extrínsecos al paciente (catéter intravascular, sonda urinaria, nutrición parenteral, tratamientos inmunosupresores, etc) e intrínsecos (enfermedades de base y procesos agudos predisponentes de infecciones en órganos determinados).

Hipótesis: Se detectan factores de mal pronóstico que se pueden modificar, especialmente en casos de bacteriemia nosocomial.

3. El ***análisis epidemiológico, la evolución de la bacteriemia y la detección de resistencias antibióticas por parte de E. coli***. La elección de este microorganismo viene justificada por la frecuencia con la que causa infección, poco acorde con los escasos estudios nacionales e internacionales llevados a término, tanto en lo que se refiere a los aspectos epidemiológicos como el análisis de la sensibilidad antibiótica de cepas aisladas de los hemocultivos.

Hipótesis: Existen factores para la adquisición nosocomial de bacteriemia por *E. Coli* que se pueden modificar, así como la política de antibióticos (hipótesis secundaria), en base a los resultados de los estudios de resistencias.

ANÁLISIS DE LA BACTERIEMIA EN EL ADULTO EN EL HOSPITAL DE VILADECANS: ENTORNO, MATERIAL Y MÉTODOS.

Entorno: El Hospital de Viladecans es un hospital público inaugurado en 1987, perteneciente a la región sanitaria Costa de Ponent, comarca del Baix Llobregat, definido como hospital de primer nivel, con un área de influencia de 145000 habitantes. Cuenta con 110 camas y tiene la capacidad estructural, técnica y por especialidades para resolver el 80 % de la patología de la comarca. Carece de Servicios de Pediatría, Oncología, Obstetricia y de Cuidados Intensivos. Ha sido el primer Centro hospitalario español en donde se ha puesto en marcha la Cirugía Mayor Ambulatoria. Las salas de hospitalización se inauguraron el 15 de diciembre de 1987 y el Servicio de Urgencias el 9 de octubre de 1988.

Periodo de estudio y recogida de datos: Desde el 1 de enero de 1989 hasta el 31 de diciembre de 1998 se han recogido de forma prospectiva y consecutiva los datos epidemiológicos, clínicos y evolutivos de los pacientes a los que se les detectaba uno o más hemocultivos positivos. Los hemocultivos fueron

realizados en condiciones reales, es decir, siguiendo el criterio del facultativo que atendía al paciente. Fueron incluidos en el estudio los hemocultivos que se consideraron significativos, es decir, con microorganismos cuyo aislamiento era compatible con el cuadro clínico del paciente.

Métodos de diagnóstico de laboratorio: En el laboratorio los hemocultivos han sido procesados mediante el método SEPTI-CHEK^R (BBL), consistente en un frasco aerobio y otro anaerobio. Al frasco aerobio se le añadía un 'slide' con tres medios de cultivo diferentes (agar chocolate, agar Mac Conkey y agar con extracto de malta). A partir del frasco anaerobio se hacían subcultivos en agar chocolate (aerobio y anaerobio) a las 48 y a las 72 horas de incubación. El frasco aerobio se sembraba en el 'slide' diariamente durante 7 días. Si transcurridos éstos no había crecimiento se consideraban negativos, excepto en los casos en los que se incubaban durante un mes (sospecha de brucelosis, endocarditis, etc). Los microorganismos aislados se identificaron mediante métodos comerciales (API20 E^R, Bio-Mérieux). Las pruebas de sensibilidad antibiótica se realizaron mediante el sistema de disco-difusión en placa de agar (Mueller-Hinton).

Respecto a *E. coli* los estudios de sensibilidad se realizaron frente a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, ticarcilina, piperacilina, gentamicina, amikacina, colistina, imipenem, cotrimoxazol y ciprofloxacino. Amoxicilina-clavulánico, por ser el antibiótico más utilizado en nuestro medio, y ciprofloxacino, por ser el que en otras experiencias, ha desarrollado mayores tasas de resistencia, fueron los antibióticos en los que se analizó la evolución de las mismas por parte de *E. coli*.

Variables y definiciones: Una vez comunicado el aislamiento de un microorganismo se efectuaba la visita al paciente. Se recogieron las variables edad, sexo, foco de origen de la bacteriemia, lugar de adquisición de la misma, los factores de riesgo intrínseco (enfermedades de base o situaciones clínicas

predisponentes) y extrínseco (fármacos inmunosupresores, intervención quirúrgica, inserción de material protésico o cuerpos extraños, uso de cánulas intravasculares y uso de catéteres urinarios), las manifestaciones clínicas de infección, la administración previa de antibióticos, la evolución y el tratamiento empírico inicial.

La valoración de la gravedad de la enfermedad de base se basó en las definiciones de McCabe y de Jackson: grupo 1, pacientes con enfermedad rápidamente mortal, con supervivencia inferior a un año; grupo 2, enfermedad últimamente mortal, con supervivencia de 1 a 5 años; y grupo 3, enfermedad no-fatal o crónica, a los que se añadieron los pacientes sin enfermedad subyacente.

Cuando, una vez conocido el aislamiento de un hemocultivo, el paciente no se encontraba ingresado, se procedía a su localización telefónica, se realizaba entrevista y, sino había recibido visita médica domiciliaria y dependiendo de la etiología del proceso y el estado subjetivo del paciente, se decidía si regresaba al Hospital. De este modo se reunió a un grupo de episodios de bacteriemia en pacientes remitidos a domicilio desde el Servicio de Urgencias.

Se consideró que el microorganismo aislado era **contaminante** cuando se trataba de *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, *Corynebacterium spp*, *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Micrococcus spp*, a menos que se aislaran en más de un hemocultivo dentro de las primeras 24 horas de incubación o que la valoración clínica del paciente sugiriera la probabilidad de bacteriemia verdadera.

La bacteriemia se consideró **nosocomial** cuando fue detectada a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario o bien existía una causa o procedimiento invasivo claramente iatrogénico. Fueron incluidas en el grupo de nosocomiales todas las relacionadas con un catéter intravascular, aunque el paciente portador del mismo procediera de su domicilio, y las bacteriemias detectadas en el periodo de una semana desde el alta. Se definió bacteriemia de catéter aquellos episodios con uno o más hemocultivos positivos y con cultivo de la punta u otro segmento del catéter positivo para el mismo microorganismo, sin otro foco aparente. Se incluyeron los episodios probables, es decir, los que

cursaban con signos de flebitis aunque no se consiguiera aislar el microorganismo de los lugares mencionados.

La bacteriemia se definió *polimicrobiana* cuando se aisló en la misma muestra de hemocultivo más de un microorganismo. Se consideró *recurrente* a un mismo microorganismo cuando se presentaron dos o más episodios en un mismo paciente con un intervalo libre de infección entre cada episodio.

El **foco de origen** de la bacteriemia se clasificó en las ocasionadas por infección de catéter intravascular, tracto urinario, árbol biliar, abdomen (abscesos, peritonitis difusa), aparato respiratorio, osteoarticular, bacteriemia primaria y otros orígenes. En este último apartado se recogieron una miscelánea de infecciones con escasa incidencia en nuestro medio (endocarditis, meningitis) o que raramente cursan con bacteriemia (gastroenteritis, celulitis). Se definió a la bacteriemia primaria como aquella en la que no se pudo dilucidar un foco de origen y en este apartado se incluyeron las bacteriemias espontáneas del paciente con cirrosis hepática y, por otra parte, se excluyeron a las originadas por infección de catéter intravascular.

Respecto a los **factores de riesgo** intrínseco, además de las clásicas enfermedades asociadas a inmunodepresión (neoplasia diseminada, infección por el VIH, insuficiencia hepatocelular, insuficiencia renal, quimioterapia...) se consideró inmunodeprimido al paciente que recibía 20 o más mg de prednisona al día como mínimo durante un mes.

El antibiótico previo fue definido como aquel que el paciente había recibido en el periodo de dos semanas y durante 3 ó más días antes del episodio de bacteriemia.

La **mortalidad relacionada** con la bacteriemia fue la que aconteció durante la semana siguiente de la detección del microorganismo en el hemocultivo y/o era claramente consecuencia directa de aquella. La **mortalidad global** incluyó además los casos en los que fue la muerte tuvo una dudosa la relación con el episodio de bacteriemia y la mortalidad por otras causas.

El **tratamiento antibiótico** empírico se consideró correcto cuando el microorganismo aislado fue sensible in vitro al antibiótico y cuando la dosis, vía de administración y la duración del mismo se adecuaron a las pautas aceptadas por las publicaciones de referencia; cuando estas condiciones no se cumplieron, o existió una indicación inadecuada, o no se administraron antibióticos o el grado de sensibilidad fue intermedio, el tratamiento fue considerado incorrecto.

Excepto para el análisis epidemiológico, se eliminaron todos los casos en los que no fue posible conocer foco de origen, factores de riesgo, tratamiento o evolución.

Análisis estadístico:

Para los tres estudios el análisis estadístico compartido fue el procesamiento de las variables en SPSS versión 7.5 para Windows e incluyó análisis descriptivos y la ji al cuadrado para la comparación de proporciones con un nivel de significación de $p < 0.05$. Para el análisis de los factores pronóstico se realizó estimación del riesgo relativo (RR) para lo cual se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95 %. Para el análisis multivariante se utilizó regresión logística, y se incluyeron las variables que en el análisis univariante tuvieron una significación estadística de $p < 0.05$.

PRODUCCION CIENTÍFICA (Orden cronológico)

1. Javaloyas M, Jarné J, García D, Gudiol F. Bacteriemia en pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias. *Med Clín (Barc)* 2001; 116: 692-693.

2. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and Prognosis of Bacteremia: A 10-y Study in a Community Hospital. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 436-441.

3. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. Bacteriemia por *Escherichia coli*: análisis epidemiológico y de la sensibilidad a los antibióticos en un hospital comarcal. *Med Clín (Barc)* 2003; 120(4):125-7.

DISCUSIÓN

La presente tesis aborda análisis de carácter epidemiológico y pronóstico de uno de los temas que más interés suscita en el campo de la patología infecciosa como es el de la bacteriemia. Se ha dividido en tres aspectos distintos entre sí con una metodología realizada en el mismo entorno, es decir, en un hospital de pequeño tamaño que, al no ser de alta tecnología, atiende a una población con unos factores de riesgo concretos. El estudio aporta un conocimiento global de las bacteriemias que se pueden evitar y de aquellas en las que se pueda iniciar un tratamiento temprano lo más adecuado posible. El tiempo de elaboración ha permitido un seguimiento de uno de los aspectos de la calidad asistencial y, en un microorganismo concreto (*E. coli*), de las resistencias a antibióticos.

Limitaciones de los estudios.

Los estudios epidemiológicos han sido realizados en un hospital con escaso número de camas y carencia de determinados Servicios. Ello hace que, posiblemente, parte de los resultados, especialmente los relacionados con la bacteriemia nosocomial, no sean extrapolables a centros hospitalarios de referencia.

Para conseguir una muestra que permitiera alcanzar sólidas conclusiones, las características del hospital de Viladecans (tamaño, número de Servicios) han obligado a que los estudios se realizaran en un periodo de diez años. Aquellos se han concretado en un grupo de pacientes con hemocultivos positivos que fueron dados de alta desde el Servicio de Urgencias, en el estudio epidemiológico y pronóstico de la bacteriemia y en el análisis de la bacteriemia por

Escherichia coli, que fue el microorganismo más frecuentemente aislado.

Durante el periodo de estudio se han mantenido los mismos criterios, definiciones y metodología de trabajo para mantener una homogeneidad, aún aceptando que algunos conceptos básicos en el terreno de la bacteriemia han cambiado en el curso del tiempo, y se encuentran en constante revisión:

En primer lugar respecto al lugar de adquisición de la misma. A partir del momento en que se crean sistemas asistenciales alternativos, como la hospitalización a domicilio y los centros de larga convalecencia, muchos pacientes no pertenecen puramente a los ámbitos 'comunitario' o 'nosocomial'. En efecto, existen grupos de pacientes con factores de riesgo propios del ambiente hospitalario (catéteres centrales, hemodiálisis, diálisis peritoneal...) ^{73,87}, o que han sido sometidos a exploraciones invasivas, y otros colonizados por microorganismos multirresistentes cuyo aislamiento es típicamente nosocomial, que se encuentran en el medio extrahospitalario. Recientemente, se ha propuesto una división de pacientes con bacteriemia en cinco grupos ⁸⁸: A) Comunitaria genuina, B) En pacientes recientemente dados de alta (entre 2 y 30 días), C) Asociadas a procedimientos invasivos (endoscopias, catéteres endovasculares, hemodiálisis), D) En pacientes procedentes de residencias geriátricas y E) Nosocomial clásica.

En los pacientes residentes en centros geriátricos de los EEUU se ha identificado a los tractos urinario y respiratorio y a los BGN (*E. coli* y *Providentia* spp) y *S. aureus* (30 % SARM) como los focos y las etiologías más frecuentes respectivamente. La tasa de mortalidad global se encuentra entre el 18 y 21 % ^{89,90}. El interés de estas publicaciones viene dado por las similitudes epidemiológicas de estos pacientes con los clásicamente afectos de bacteriemia nosocomial, por lo que los autores recomiendan valorar la administración de un tratamiento antibiótico empírico similar en todos ellos.

De todo ello se deduce que, con toda seguridad, es más útil definir qué tipo de pacientes o de qué entorno estamos tratando y realizar estudios epidemiológicos y pronósticos más dirigidos a los factores de riesgo con el fin de aplicar adecuadamente el tratamiento antibiótico en los pacientes con 'bacteriemia nosocomial extrahospitalaria' o de 'ámbito sanitario'.

En el presente estudio no se ha hecho esta distinción desde un punto de vista epidemiológico, y se ha mantenido la antigua clasificación por contar con un escaso número de individuos portadores de dispositivos invasivos y por la ausencia de nuevas alternativas asistenciales en el sector. Aunque se atiende a un importante número de pacientes que residen en centros geriátricos, desde el punto de vista epidemiológico no se han observado diferencias respecto a los ancianos procedentes de su domicilio, exceptuando en los últimos años la detección de enfermos colonizados por microorganismos multirresistentes, concretamente SAMR, en los que residen en instituciones de larga estancia y que les diferencia de la población anciana que vive en domicilio. El origen más frecuente de la bacteriemia en ellos es el tracto urinario.

En segundo lugar, para definir el shock séptico se utilizaron criterios publicados en otros trabajos, que hoy en día se incluirían en el concepto de sepsis grave, pero es muy improbable que los cambios en este concepto hayan afectado a los resultados ni al análisis de los factores pronóstico.

Bacteriemia y alta en los Servicios de Urgencias

Es un tema que apenas se ha abordado hasta recientemente y del que todavía existe poca producción científica. Si tenemos en cuenta que la bacteriemia puede constituir la manifestación más grave de infección, la práctica de hemocultivos en pacientes febriles en los que se piensa puede detectarse es indudablemente correcta desde el punto de vista de la evaluación del cuadro clínico pero el hecho de que no sean ingresados puede ser controvertido.

Causadas en su mayoría por *Escherichia coli* y originadas en el tracto urinario, los trabajos publicados y la presente experiencia (la más extensa en cuanto a número de pacientes) demuestran que, siempre que se consideren los criterios que tengan en cuenta las enfermedades de base y el foco infeccioso esté identificado (respiratorio, el tracto urinario, tejidos blandos), la mortalidad relacionada es prácticamente nula y por tanto, el pronóstico es bueno. Sin embargo, otros aspectos, relacionados con la calidad asistencial, merecen comentarios:

1. La tasa de reingresos y la causa precisa de los mismos no se ha analizado en ninguno de los trabajos publicados. Solo en recientes comunicaciones a congresos nacionales se ha informado de unas tasas muy dispares que oscilan entre el 4,3 y el 69 %.
2. La presencia de una enfermedad de base se ha asociado de forma significativa a la bacteriemia de origen desconocido, que alcanza una tasa de hasta el 31 % y que, a su vez, se asocia a una mayor proporción de errores diagnósticos y, posiblemente, a una mayor tasa de reingresos. Por este motivo es esencial aplicar con la máxima precisión posible, los parámetros que sean predictivos de bacteriemia^{80,81} cuando no haya evidencia de focalidad en un paciente febril y considerar su ingreso.
3. Por último, la tasa de antibioterapia empírica incorrecta en nuestra experiencia fue alta, de hasta un 24 %. Se asocia a los casos de bacteriemia sin foco de origen filiado, y, en el presente estudio, a la etiología por *E.coli* (por la información del antibiograma) y por *S. aureus* (por no sospecharse desde el punto de vista clínico).

Por tanto, la prescripción correcta de los antibióticos en base a la información del estado de las resistencias y mantener la sospecha de patologías

frecuentes y potencialmente graves procedentes del ámbito comunitario convierte el tema tratado en prioritario para su seguimiento activo y, a su vez, útil para valorar la necesidad y la calidad de la formación continuada.

El trabajo realizado en el Hospital de Viladecans constituye uno de los pioneros en este tema, aporta datos valiosos y llama la atención sobre este hecho en nuestro país, aunque adolece del análisis relacionado con los reingresos.

Análisis epidemiológico y pronóstico de la bacteriemia

Antes de abordar los resultados del estudio epidemiológico y pronóstico de los pacientes ingresados es obligado realizar algunas consideraciones en cuanto a definiciones y metodología.

En primer lugar, la bacteriemia secundaria a infección por catéter central en pacientes procedentes de su domicilio se consideró nosocomial, por ser un factor de riesgo típicamente hospitalario. Este grupo de pacientes forma parte de la anteriormente mencionada bacteremia nosocomial extrahospitalaria.

En segundo lugar los criterios más difundidos consideran bacteriemia primaria a aquella en la que, después de los estudios realizados, no se detecta foco de origen e incluyen a las relacionadas con la infección de catéter central. En el presente estudio claramente se diferenciaron una de otra, con tal de conocer con más precisión la etiología y el pronóstico de la bacteriemia asociada a infección por catéter, con el interesante dato de que todas fueron en salas de hospitalización convencional, al no contar con servicios de pacientes críticos que es donde acontecen con mayor frecuencia y donde se realizan la mayor parte de los estudios de esta patología. Por otra parte, se incluyó en el apartado de bacteriemias primarias a las espontáneas que presentaron los pacientes con cirrosis hepática. El motivo fue que se consideró que la fisiopatología de este

proceso, aunque el origen sea intestinal, es claramente distinta de las bacteriemias secundarias a peritonitis o colecistitis. De hecho, los resultados presentados en este estudio demuestran que, a efectos de conocer el pronóstico de la bacteriemia primaria, es útil separar los episodios secundarios a infección de catéter del resto, puesto que la tasa de mortalidad ha sido enormemente diferente entre sí, muy baja entre los primeros y elevada, en cambio, en otros grupos de pacientes, como los portadores de cirrosis hepática.

En cuanto a los *resultados* llama la atención la escasa incidencia de endocarditis y meningitis en comparación con hospitales de superior nivel asistencial.

Posiblemente, los pacientes en los que existió sospecha de tales procesos cuando fueron atendidos en su domicilio fueron derivados a los hospitales de referencia. Asimismo destaca, respecto a hospitales de alta tecnología, el escaso aislamiento de microorganismos multirresistentes, tan solo cinco bacteriemias por SARM, y ninguna por *Acinetobacter* spp o microorganismos productores de BLEE.

El resto de resultados no han sido sorprendentes teniendo en cuenta las características del entorno: Ha existido un abrumador predominio de infección comunitaria (incluidos los pacientes procedentes de residencias geriátricas), y, por otra parte, un considerable número absoluto de bacteriemias nosocomiales. El que un hospital sea de reciente inauguración y de escasa complejidad tecnológica no impide la aparición de éstas. Este hecho se ha comprobado en otros hospitales⁹¹ y la razón no es otra que la existencia de factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos para su desarrollo, que fueron contemplados en el presente estudio. Entre los primeros destacan las enfermedades de base rápida y últimamente fatales, aunque en nuestro hospital no se atendieran pacientes con neoplasias en tratamiento quimioterápico, ni existe unidad de diálisis, ni programa de trasplantes de órganos.

Entre los factores extrínsecos, al mencionado cateterismo venoso, cabe añadir el cateterismo vesical, la colocación de prótesis articulares, tratamientos antibióticos previos, corticoterapia prolongada, la utilización de humidificadores y las intervenciones quirúrgicas abdominales, todos ellos responsables de la mayor parte de la bacteriemia intrahospitalaria en nuestro medio.

Mientras que la bacteriemia originada en el tracto urinario fue la más frecuente y la de mejor pronóstico, la de origen respiratorio se asoció a una elevada mortalidad probablemente relacionada con la enfermedad de base y la etiología por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asoció a un retraso y baja sospecha diagnósticas y a la prescripción de un tratamiento antibiótico inadecuado. Las tasas de mortalidad global y relacionada de la bacteriemia asociada a catéter intravascular fueron claramente inferiores a las de la bacteriemia primaria. El hecho de que ésta se asociara a unas elevadas tasas se ha corroborado en otros estudios y en nuestro entorno probablemente se debió a la inclusión de pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron bacteriemia espontánea (la mayoría por *E. coli*), que en ocasiones fue recurrente y a la etiología por *S. aureus*, causa conocida de elevada mortalidad.

También se observaron situaciones clínicas asociadas de forma significativa a una mortalidad elevada, entre ellas la edad avanzada, la leucopenia y la sepsis severa (shock séptico), datos ya constatados en otras publicaciones, y enfermedades de base rápidamente o últimamente fatales según la clásica clasificación de McCabe y Jackson. El sida fue incluido entre éstas en los primeros años, pero después, con el incremento de la supervivencia conseguido con la combinación de fármacos antirretrovirales, muchos casos formaron parte del grupo de enfermedades crónicas. Los pacientes sin enfermedades de base

se añadieron a este último grupo. En solo 12 pacientes se constató coagulación intravascular diseminada, número escaso para poder permitir conclusiones en cuanto al pronóstico; otras series asocian este proceso a una mala evolución.

En cuanto a la **etiología**, *S. aureus* se asoció a una elevada tasa de mortalidad global pero no tuvo impacto en la mortalidad inmediata. Esta, en cambio, se relacionó significativamente con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp* y *Proteus spp*. Excepto para este último microorganismo, cuyo resultado fue sorprendente, quizás por los pocos estudios en los que se le ha prestado una atención individual, en el resto los resultados han sido confirmados en otras publicaciones. No se analizó el impacto de la bacteriemia por SARM por la escasez de casos recogidos. Por el mismo motivo tampoco se analizó la candidemia (5 casos).

El **tratamiento antibiótico incorrecto** (TAI) se asoció a un aumento de la mortalidad global. En el presente estudio el TAI fue más frecuente en los casos de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (48 %), *S. aureus* (46 %) y *Enterococcus spp* (39 %).

El polémico dato de que el TAI no se relacionara con la mortalidad inmediata ha sido comentado también en otras publicaciones, y en general se acepta que la respuesta inflamatoria sistémica desfavorable con desarrollo de shock puede tener mayor influencia que la etiología en la evolución del paciente. De hecho, en pacientes con sepsis grave algunos estudios han concluido que la restitución de los parámetros hemodinámicos es prioritaria respecto a una antibioterapia empírica correcta. Sin embargo, publicaciones muy recientes han demostrado la importancia de la antibioterapia empírica correcta en la evolución de los pacientes. Los trabajos de Hanox y Byl^{92,93} demuestran que los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico empírico correcto presentan una mejor evolución respecto a los tratados con antibioterapia sin cobertura. Asimismo, Ibrahim EH et al demostraron que los que requieren ser admitidos en UCI el TAI

fue el factor independiente asociado a una mayor tasa de mortalidad ⁹⁴, aunque no diferenciaron entre mortalidad global y relacionada. Los microorganismos implicados fueron MARSA, enterococos resistentes a vancomicina y *Acinetobacter* spp., es decir con multirresistencia típica del ambiente hospitalario. Por último, en otro estudio referido exclusivamente a pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad que precisaron UCI y desarrollaron shock séptico (por *E. coli*, *S. aureus* o *S. pneumoniae*), también el TAI fue factor independiente asociado a una mayor mortalidad ⁹⁵, con mayor significación estadística cuanto mayor era la gravedad del proceso. En el Hospital de Viladecans, los BNG fueron responsables del 81 % de los episodios de shock. *E. coli* fue la causa más frecuente (42 %), seguido por *Klebsiella* spp (14 %). Los microorganismos que más frecuentemente se asociaron a shock fueron *Klebsiella* spp (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (14 %) y *Bacteroides* spp (13 %). En 4 de los 5 pacientes (80 %) que desarrollaron shock y el tratamiento antibiótico fue incorrecto, la evolución fue fatal.

La sepsis grave y el TAI contribuyen, pues, a predecir el pronóstico inmediato y tardío del paciente. Por tanto, para evitar la mortalidad inmediata, será imprescindible una terapéutica de soporte hemodinámico cuanto antes. Por otra parte, los resultados de la presente experiencia apoyan que cuando haya sospecha de una etiología por *Proteus* spp, *Bacteroides* spp o *Pseudomonas aeruginosa*, se instaure precozmente antibioterapia adecuada dado que fueron causa de muerte independientemente de la situación hemodinámica. La misma actitud sería necesaria frente a *S. aureus*, responsable de una elevada mortalidad tardía. Aunque sin significación estadística por la escasez de aislamientos, probablemente frente a *Klebsiella* spp., cuya bacteriemia cursó con frecuencia con shock séptico y frente a *Enterococcus* spp, cuyo aislamiento se ha asociado con un TAI y ambos a una alta tasa de mortalidad global, la actitud deba ser similar. Si bien en la experiencia aportada el número de pacientes en los que coincidió shock y TAI fue muy escaso, la letalidad de tal combinación corrobora las conclusiones de las publicaciones mencionadas. Dada la falta de potencia estadística no se pudo analizar el desarrollo de resistencias como factor de mal pronóstico.

Análisis epidemiológico de la bacteriemia por *E. coli*

Sorprendentemente, la bacteriemia por *Escherichia coli* apenas ha sido analizada en particular, a pesar de que, en todas las series globales de bacteriemia es uno de los microorganismos más frecuentemente implicados en la etiología. Los resultados del estudio aportado han sido similares a los de otras publicaciones, destacando su buen pronóstico en comparación con el resto de bacteriemias. Aunque de origen abrumadoramente comunitario, destacó su alta participación en la tasa de bacteriemia nosocomial, y su estrecha relación con el sondaje vesical en un 40 % de casos, dato de sumo interés por la posibilidad de evitar dicho factor de riesgo en muchos pacientes.

Por no contar con la suficiente potencia estadística no se realizó el cálculo multivariante de los factores pronósticos. A pesar de ello, se puede afirmar que los factores asociados a un mal pronóstico en la bacteriemia por *E. coli* coincidieron con los del análisis global de la misma (cirrosis hepática, desarrollo de shock, origen no filiado y adquisición nosocomial), a los que se añadieron el sondaje vesical y la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. Es de interés destacar que la BN por *E. coli* tuvo una mortalidad similar a la del resto de microorganismos, es decir el buen pronóstico global de la bacteriemia por *E. Coli* se fundamentó en los episodios de adquisición comunitaria.

El análisis de la evolución de resistencias se llevó concretamente a cabo en la bacteriemia por *E. coli* por ser el microorganismo más numeroso, y se compa-

raron dos periodos de cinco años cada uno. El incremento progresivo de resistencias a quinolonas (con significación estadística en el presente estudio) y a amoxicilina-clavulánico^{96,97}, como ocurrió en décadas anteriores con amoxicilina y cotrimoxazol, reflejan la necesidad de mejorar la política de antibióticos y aplicar medidas preventivas eficaces mediante la supresión de

factores de riesgo extrínsecos en el ámbito hospitalario. La aportación más importante en este aspecto del estudio es la de tener en cuenta las variables sondaje vesical, toma previa de antibióticos y adquisición nosocomial antes de prescribir antibioterapia empírica que incluya uno de los dos antibióticos mencionados en un paciente en el que exista posibilidad de bacteriemia por *E. coli*.

CONCLUSIONES

1. Los estudios epidemiológicos globales de bacteriemia son útiles para conocer la etiología y los factores pronósticos en un entorno concreto y detectar anomalías relacionadas con la calidad asistencial,

especialmente con respecto a la tasa de bacteriemia nosocomial y los tratamientos antibióticos incorrectos.

2. Los estudios epidemiológicos de la bacteriemia deben realizarse a partir de los factores de riesgo intrínseco y extrínseco, y ampliar su terreno a los nuevos recursos asistenciales.
3. En los Servicios de Urgencias se debe definir qué pacientes son candidatos a ser dados de alta a pesar del riesgo de padecer una bacteriemia sin que se comprometa la calidad asistencial.
4. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, en dichos pacientes debe mejorarse la adecuación de la antibioterapia empírica a través de la información de las resistencias bacterianas del entorno.
5. La tasa de bacteriemia nosocomial en el Hospital de Viladecans aunque significativamente inferior a la de hospitales de alta tecnología, refleja por su número absoluto y su pronóstico, la importancia del fenómeno en los hospitales con independencia de su nivel asistencial.
6. El análisis de los factores pronóstico detecta aquellos que son susceptibles de modificación y, en lo posible, de eliminación mediante la aplicación de medidas preventivas con el objetivo de reducir la tasa de incidencia de la bacteriemia nosocomial.

7. Las alteraciones hemodinámicas severas y microorganismos concretos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* y *Bacteroides spp*) son responsables de la mortalidad temprana de las bacteriemias.
8. El correcto tratamiento antibiótico inicial frente a *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* y *Bacteroides spp* podría mejorar el pronóstico de los pacientes en nuestro medio.
9. El incremento de la resistencia a los antibióticos por parte de *Escherichia coli* respecto a ciprofloxacino restringe la elección de la antibioterapia empírica y refleja la necesidad de una política de antibióticos adecuada en todos los ámbitos.
10. La presencia de las variables sondaje vesical, adquisición nosocomial y la toma previa de antibióticos debe tenerse en cuenta antes de prescribir ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico en un paciente con posible bacteriemia por *Escherichia coli*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jumaa PA, Chattopadhyay B. Pseudobacteraemia. J Hosp Infect 1994; 27:167-177.

2. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Oler A, Fangmann W, Wagner J. Septicemia in 980 Patients at a University Hospital in Berlin: Prospective Studies During 4 Selected Years Between 1979 and 1989. *CID*, 1992; 15: 991-1002.
3. Weinstein MP, Murphy JR, Barth Reller L, Lichtenstein KA. The clinical significance of blood positive cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
4. Schecker WE: Septicemia in a community hospital, 1970 through 1973. *JAMA* 1977; 237:1938-1941.
5. Matas L, Martí C, Morera A, Sierra M, Vilamala A, Corcoy F y Grupo de Microbiólogos de Hospitales Comarcales de Catalunya. Bacteriemia en 13 hospitales generales de la provincia de Barcelona. Estudio prospectivo de 1674 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13:345-355.
6. Young LS. Sepsis syndrome. En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, Douglas, and Bennett's ed. Churchill Livingstone. Fifth edition, New York, 2000; 806-818
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554).
8. Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI01 and ESGNI02 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect (CMI)* 1999; 5 (Suppl 2): 2S1-2S12.
9. Rojo MD, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García MV. Factores que influyen en la evolución de la bacteriemia. Estudio prospectivo de un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:439-444.
10. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A et al. Nosocomial Bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: Análisis of Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10:203-210.
11. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO. Bloodstream Infections at a Norwegian University Hospital, 1974-1979 and 1988-1989:

- Changing Etiology, Clinical Features, and Outcome. Clin Infect Dis 1994; 19:246-256
12. McCabe WR, Jackson GC. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
 13. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W et al. Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Ann Intern Med 2002; 137: 791-797.
 14. Nolan CN, Beaty HN. *Staphylococcus aureus* bacteremia: current clinical patterns. Am J Med 1976; 60: 495-500.
 15. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med 2002; 162:25-32.
 16. González-Barca E, Carratalá J, Mykietiuik A, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. Predisposing factors and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in neutropenic patients with cancer. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 20:117-120.
 17. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. Intern Med J, 2001; 31:97-103.
 18. McClelland RS, Fowler VG, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, Schmader K, Lanclos KD y Corey R. *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. Arch Intern Med 1999; 159: 1244-1247.
 19. Rubio M, Romero J, Corral O, Roca V, Picazo JJ. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: análisis de 311 episodios. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 56-64.
 20. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk Factors for Nosocomial Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 96-102.
 21. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-

- resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. CID, 2003; 36:53-59.
22. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 2002; 162:2229-2235.
 23. Fidalgo S, Vázquez F, Mendoza MC, Pérez F, Méndez FJ. Bacteremia Due to *Staphylococcus epidermidis*: Microbiologic, Epidemiologic, Clinical, and Prognostic Features. Rev Infect Dis 1990; 12: 520-528.
 24. Filkelstein R, Fusman R, Oren I, Kassis I, Hashman N. Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in a tertiary care university Israeli hospital. Am J Infect Control 2002; 30:21-25.
 25. Canet JJ, Juan N, Xercavins M, Freixas N, Garau J. Hospital-Acquired Pneumococcal Bacteremia. Clin Infect Dis 2002; 35: 697-702.
 26. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987; 317: 18-22.
 27. Ruiz MP, Soriano F. Significado clínico de la bacteriemia por estreptococos del grupo viridans. Enferm Infec Microbiol Clin 1994; 12: 426-432.
 28. Breathnach AS, Eykyn SJ. *Streptococcus pyogenes* Bacteraemia: A 27-year Study in a London Teaching Hospital. Scand J Infect Dis 1997, 29 ; 473-478
 29. Bernaldo de Quirós JCL, Moreno S, Cercenado E, Díaz D, Berenguer J, Miralles P, Catalán P, Bouza E. Group A Streptococcal Bacteremia. A 10-Year Prospective Study. Medicine 1997; 76: 238-248.
 30. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachón J. Attributable Mortality Rate and Duration of Hospital Stay Associated with Enterococcal Bacteremia. CID 2001; 32: 587-594.
 31. Gray J, Marsh PJ, Stewart D, Pedler SJ. Enterococcal bacteraemia: a prospective study of 125 episodes. J Hosp Infect 1994; 27: 179-186.

32. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Bacteremia: Acquisition and Outcome. CID 1995; 20:296-301.
33. Colford JM, Mohle-Boetani J, Vosti K. Group B Streptococcal Bacteremia in Adults. Five years' experience and a Review of the Literature. MEDICINE 1995; 74:176-190.
34. Carmeli Y, Schapiro JM, Neeman D, Yinnon AM, Alkan M. Streptococcal Group C Bacteremia. Arch Intern Med 1995; 155: 1170-1176.
35. Watanakunakorn Ch, Pantelakis J. Alpha-hemolytic Streptococcal Bacteremia: A Review of 203 Episodes during 1980-1991. Scand J Infect Dis 1993 ; 25 : 403-408.
36. Salavert M, Gómez L, Rodríguez-Carballeira M, Xercavins M, Freixas N, Garau J. Seven-Year Review of Bacteremia Caused by *Streptococcus milleri* and Other *Viridans Streptococci*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996; 15: 365-371.
37. Haddy IR, Nadkarni DD, Mann BL, Little DR, Domers TD, Clover RD, Silvers MJ. Clostridial bacteremia in the community hospital. Scan J Infect Dis 2000; 32:27-30.
38. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. CID 1996; 23 (suppl 1): S97-101.
39. Redondo MC, Arbo MD, Glindlinger J, Snyderman DR. Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. CID 1995; 20: 1492-1496.
40. Ramos JM, García-Corbeira P, Fernández-Roblas, Soriano F. Bacteriemia por anaerobios: análisis de 131 episodios. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1994; 12: 9-16.
41. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic Bacteremia: Incidence, Patient Characteristics and Clinical Significance. Am J Med 1992; 92: 53-60.
42. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia Due to *Escherichia coli*: A Study of 861 Episodes. Rev Infect Dis 1990; 12: 1008-1018.
43. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. CID 2001; 33:48-53.

44. Pollack, M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell G, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ª ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2: 2310-2335.
45. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martínez JA, Jiménez de Anta MT, Soriano E. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. Rev Infect Dis 1988; 10:629-635.
46. Mallolas J, Gatell JM, Miró JM. Analysis of prognostic factors in 274 consecutive episodes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antibiot Chemother 1991; 44: 106-114.
47. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martínez JA, Marco F, Casals C, Gatell JM, Soriano E, Jiménez de Anta MT. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996; 156 (18): 2121-2126.
48. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. J Hosp Infect 2001; 47:53-59.
49. Tsay RW, Siu LK, Fung CP, Chang FY. Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. Arch Intern Med 2002; 13:1021-1027.
50. García de la Torre M, Romero Vivas, Martínez-Beltrán J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza E. *Klebsiella* Bacteremia: An Analysis of 100 episodes. Rev Infect Dis 1985; 7:143-150.
51. Kim BN, Ryu J, Kim YS, Woo JH. Retrospective analysis of clinical and microbiological aspects of *Klebsiella oxytoca* bacteremia over a 10-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:419-426.
52. John JF, Sharbaugh, Bannister ER. *Enterobacter cloacae*: Bacteremia, Epidemiology and Antibiotic Resistance. Rev Infect Dis 1982; 4: 13-28.

53. Elting LS, Bodey GP. Septicemia Due to *Xanthomonas Species* and *Non-Aeruginosa Pseudomonas Species*: Increasing Incidence of Catéter-Related Infections. *Medicine* 1990; 69: 296-306.
54. Ko W, Chuang Y. *Aeromonas* Bacteremia: Review of 59 Episodes. *CID* 1995; 20: 1298-1304.
55. Watanakunakorn Ch, Perni SC. *Proteus mirabilis* Bacteremia: A Review of 176 Cases During 1980-1992. *Scand J Infect Dis*, 1994; 26:361-367.
56. Pigrau C, Bartolomé R, Almirante B, Planes A, Gavaldá J, Pahissa A. Bacteremia Due to *Campylobacter* Species: Clinical Findings and Antimicrobial Susceptibility Patterns. *CID*, 1997; 25:1414-1420.
57. Muñoz P, Miranda ME, Llancaqueo A, Pelaez T, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. *Haemophilus* species bacteremia in adults. The importance of the human immunodeficiency virus epidemic. *Arch Intern Med* 1997; 157:1869-1873.
58. Cooper GS, Havlir DS, sales DM, Salata RA. Polymicrobial Bacteremia in the Late 1980s: Predictors of Outcome and Review of the Literature. *Medicine* 1990; 69: 114-123.
59. Reuben AG, Musher DM, Hamill RJ, Broucke I. Polymicrobial Bacteremia: Clinical and Microbiologic Patterns. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 161-178.
60. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schnheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *CID* 2000; 31:1357-1361.
61. Javaloyas de Morlius M, Ariza Cardenal J, Gudiol Munté F. La bacteriemia en el paciente con cirrosis hepática. Análisis etiopatogénico y pronóstico de 92 casos. *Med Clín (Barc)* 1984; 82: 612-616.
62. Monte Secades R, Casariego Vales E, Mateos Colino A, Rigueiro V, Alonso García P, Rodriguez, Feijoo A, Corredoira Sanchez J. Perfil clínico y pronóstico de la bacteriemia en pacientes con cirrosis basado en la clasificación de Child-Pugh. *Rev Clín Esp* 1999; 199: 716-721.
63. Spanik S, Kukuchova E, Pichna P, Grausova S, Krupova I, Rusnaka K et al. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteraemia in cancer patients: any association between risk factors and outcome to particular pathogen? *Support Care Cancer* 1997; 5: 330-333.

64. Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia Caused by Non-Sporulating Anaerobes in Cancer Patients. A 12-Year Experience. *MEDICINE* 1989; 68: 151-162.
65. Carney DN, Fossieck BE, Parker RH y Minna JD. Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* in Patients with Cancer: Report on 45 Cases in Adults and Review of the Literature. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1-12.
66. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 501-509.
67. Rubio Félix S, Aznar Muñoz R, Martín Algora I, Egido Murciano M, Ferrero Cáncer M, Mairal Claver P et al. Bacteriemia en el anciano: Factores asociados y pronósticos. *Rev Clín Esp* 1998; 198: 7-10.
68. Corredoira Sánchez JL, Casariego Vales E, Alonso García P, Coira Nieto A, Varela Otero J, López Alvarez MJ et al. Bacteriemia en ancianos. Aspectos clínicos y factores pronósticos. *Med Clín (Barc)* 1997; 109: 165-170.
69. Fortún J, Pérez-Molina JA, Añón MT, Martínez-Beltrán J, Loza E, Guerrero A. Right-Sided Endocarditis Caused by *Staphylococcus Aureus* in Drug Abusers. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1995; 39: 525-528.
70. Meyer CN, Skinhoj P, Prag J. Bacteremia in HIV-positive and AIDS Patients: Incidence, Species Distribution, Risk-factors, Outcome, and Influence of Long-term Prophylactic Antibiotic Treatment. *Scand J Infect Dis*, 1994; 26:635-642.
71. Vidal F, Mensa J, Martínez JA, Almela M, Marco F, Gatell JM et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 473-477.
72. Mendelson MH, Gurtman A, Szabo S, Neibart E, Meyers BR, Policar M, Cheung TW et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Patients with AIDS. *CID*, 1994; 18:886-895.
73. Weightman NC, Simpson EM, Speller DCE, Mott MG, Oakhill A. Bacteremia Related to Indwelling Central Venous Catheters: Prevention,

- Diagnosis and Treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 125-129.
74. León C, Sánchez MA, Lucena F. Infección por catéter: antes y después de la Conferencia de Consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15(Supl 3):27-32.
75. Torné Cachot J, Soriano Giménez JC, Tomás Vecina S, Miralles Basseda R, Garcés Jarque JM. Bacteriemia originada en cánulas intravasculares; estudio epidemiológico de 91 episodios. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 568-571.
76. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10:203-210.
77. Bastida Vilá MT, Martínez Martínez JA, López Onrubia P, Ribera Tello L, Expósito Aguilera M. Infección urinaria bacteriémica en el varón. Estudio comparativo frente a la pielonefritis bacteriémica femenina. *Med Clín (Barc)* 1997; 109:321-323.
78. Bishara J, Leibovici L, Huminer D, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Pitlik S. Five-Year Prospective Study of Bacteraemic Urinary Tract Infection in a Single Institution. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1997; 16:563-567.
79. Cartón JA, García-Velasco G, Maradona JA, Pérez F, Arribas JM. Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Análisis prospectivo de 333 episodios. *Med Clín (Barc)* 1988; 90: 525-530.
80. Tudela P, Queralt C, Giménez M, Carreres A, Tor J, Sopena N, Valencia J. Detección de bacteriemia en los pacientes dados de alta en urgencias: estudio de 61 episodios. *Med Clín (Barc)* 1998; 111:201-204.
81. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. Adult Patients with Occult Bacteremia discharged from the Emergency Department: Epidemiological and Clinical Characteristics. *Clin Infect Dis* 2001;32: 559-565.
82. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *CID* 1999; 29: 239-244.
83. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections. Secular

- Trends in Rates, Mortality, and Contribution to Total Hospital Deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155:1177-84.
84. Rojo D, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García V. Analysis of risk factors associated with nosocomial bacteraemias. *Journal of Hospital Infection* 1999; 42: 135-141.
 85. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States*. 119th ed. Washington: U.S. Census Bureau. Statistical abstract of the United States; 1999. p.99.
 86. Cartón JA, García-Velasco G, Maradona JA, Pérez F, Carcaba V, Arribas JM. Bacteriemia nosocomial en adultos. Epidemiología e identificación de factores modificables en 497 episodios. *Med Clín (Barc)* 1988; 90: 519-524.
 87. Dobkin JF, Miller MH, Steigbigel NH. Septicemia in Patients on Chronic Hemodialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 28-33.
 88. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy D, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-9.
 89. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Gotees AM. Bacteremia in a Long-Term-Care Facility: A Five-Year Prospective Study of 163 Consecutive Episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14:647-654.
 90. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of Bloodstream Infection in Nursing Home Residents: Evaluation in a Large Cohort from Múltiple Homes. *CID* 2002; 35: 1484-1490.
 91. Bou R, Perpiñán J, Ramos P, Peris M, Aguilar A, Garcés R. Incidencia e impacto de las bacteriemias durante los dos primeros años de apertura de un nuevo hospital. *Med Clín (Barc)* 2003; 120: 213-215.
 92. Hanon FX, Monnet DL; Sorensen TL, et al. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 520-528.
 93. Byl B, Clevenberg P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialist and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:60-66.
 94. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of

- inadequate antimicrobial treatment of blood infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-155.
95. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients. Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. *Chest* 2002; 123:1615-1624.
96. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D. et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2736-41.
97. Pedersen G, Schonheyder HC, Steffensen FH, Sorensen HT. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrobial Chemother* 1999; 43: 119-26.