

CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO EN PACIENTES ADULTOS DE DOS CENTROS DE TERCER NIVEL DE CÓRDOBA, ARGENTINA.

CHARACTERISTICS OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN ADULT PATIENTS OF TWO THIRD LEVEL CENTERS OF CÓRDOBA, ARGENTINA.

Emanuel José Saad^{1,2,6}, Diego Federico Baenas¹, Cecilia Soledad Boisseau³, Mercedes de Jesús García¹, Silvana Alejandra Nuñez¹, Domingo Cesar Balderramo^{2,4}, Daniela Hernández⁵ y Juan Pablo Caeiro^{2,3}.

Resumen:

Introducción: Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) están asociadas a elevada morbimortalidad. Objetivo: Determinar características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de ITS adquiridas en la comunidad (ITS-AC) e intrahospitalarias (ITS-IH). Métodos: Se analizaron retrospectivamente eventos de bacteriemia y fungemia en dos hospitales de tercer nivel entre abril de 2009 y agosto de 2013. Resultados: Se identificaron 1150 eventos de 53% correspondieron a ITS-AC. El 61% de microorganismos aislados fueron gram negativos. Los patógenos más frecuentes fueron *Escherichia coli* en ITS-AC y *Klebsiella pneumoniae* en ITS-IH. *Staphylococcus aureus* fue el gram positivo más frecuente. Las principales comorbilidades fueron enfermedad renal (39%) y neoplasias (38%). El 26,8% de ITS fueron primarias. Los focos infecciosos más frecuentes fueron respiratorio (17%) y urinario (16,9%). Un elevado porcentaje de gram negativos en ITS-AC e ITS-IH fueron resistentes a ampicilina sulbactam (40,2% y 57,5%), cefalotina (36,7% y 46,8%), trimetoprima-sulfametoxazol (32,8% vs 35,5%) y ciprofloxacina (24,6% y 35,3%). *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fue más frecuente en ITS-IH (31,4% vs 11,8%, $p=0,007$). Conclusiones: Las características clínicas y epidemiológicas de ITS fueron similares a las reportadas por otros estudios latinoamericanos. Pero observamos algunas diferencias en los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana. Resaltamos la importancia de la vigilancia epidemiológica local para elegir tratamientos empíricos apropiados.

Palabras clave: adultos; bacteriemia; epidemiología; antiinfecciosos.

Abstract:

Background: Bloodstream infections (BI) are associated with high morbidity and mortality. Objective: To determine epidemiological, microbiological and clinical features of community (CA-BI) and nosocomial bloodstream infections (N-BI). Methods: Bacteremia and fungemia events were retrospectively analyzed in two third-level hospitals between April 2009 and August 2013. Results: We identified 1150 events of bloodstream infections, 53.2% were CA-BI. Gram negative microorganisms were isolated in 61%. The most frequent pathogens were *Escherichia coli* in CA-BI and *Klebsiella pneumoniae* in N-BI. *Staphylococcus aureus* was the most frequent gram positive organism. The main comorbidities were renal disease (39%) and malignancy (38%). There were 26.8% of primary bloodstream infections, and the main infection foci included respiratory (17.04%) and urinary tract (16.86%). A high percentage of gram-negative bacteria of CA-BI and N-BI were resistance to ampicillin sulbactam (40.2% and 57.5%), cephalothin (36.7% and 46.8%), trimethoprim-sulfamethoxazole 32.8% vs 35.5% and ciprofloxacin (24.6% and 35.3%). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were more frequently into ITS-IH (31.4% vs 11.8%, $p = 0.007$). Conclusions: Clinical and epidemiological characteristics of CA-BI and N-BI were similar to those reported by other Latin-American studies. We observed some differences in antimicrobial resistance profiles. We emphasize the importance of local epidemiological surveillance to choose appropriate empirical treatments.

Keywords: adults; bacteremia; epidemiology; anti-infective agents.

1. Médico. Departamento de Medicina Interna, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.

2. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba. Córdoba, Argentina.

3. Médico. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

4. Médico. Departamento de Gastroenterología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

5. Bioquímica. Departamento de Microbiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

6. Email de contacto: emanuelsaad@hotmail.com

Recibido: 2018-02-22 Aceptado: 2018-06-17

DOI: 10.31053/1853.0605.v75.n3.19455

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) constituyen una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial. La incidencia de bacteriemia y fungemia varía entre 3 a 28 episodios por cada 1 000 ingresos hospitalarios.^{1,2,3} La mortalidad asociada oscila entre 14 y 38% y depende de múltiples factores: agente etiológico, foco infeccioso asociado, comorbilidades del paciente, lugar de adquisición y tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, entre otros^{4,5,6}. Se asocian a un incremento en los días de hospitalización y a un gran impacto económico en los sistemas sanitarios⁷.

En los últimos años se han observado modificaciones en la epidemiología de los microorganismos responsables de las ITS. En la década del 1980 existía un franco predominio de las bacterias gram negativas en sepsis intrahospitalaria y posteriormente aumentó significativamente el número de episodios provocados por gram positivos y hongos. Esto no ocurrió en las infecciones adquiridas en la comunidad en las que los gram negativos continúan siendo los principales causantes de bacteriemia^{1,4,8}. Asimismo, se ha descrito un considerable aumento en la resistencia antimicrobiana^{6,9,10}.

Los estudios de vigilancia epidemiológica locales constituyen una herramienta de gran utilidad para fomentar el uso prudente y adecuado de los antimicrobianos, y controlar la aparición y diseminación de los mecanismos de resistencia³.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de los episodios de bacteriemia y fungemia, adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en dos hospitales universitarios de tercer nivel de la ciudad de Córdoba, Argentina (Hospital Privado Universitario de Córdoba y Hospital Raúl Ángel Ferreyra). Estas instituciones poseen un promedio de 12890 y 2516 admisiones por año, respectivamente. Ambos centros comparten el sistema de historia clínica electrónica y procesan las muestras en el mismo Departamento de Microbiología. Se identificaron todos los hemocultivos (HC) informados como positivos durante un período de 4 años (abril de 2009 hasta agosto de 2013), utilizando la base de datos del servicio de Microbiología. Se revisaron las historias clínicas de todos los eventos de bacteriemia y fungemia verdaderas en pacientes mayores a 18 años de edad. Se excluyeron los eventos de hemocultivos considerados como contaminación. Se compararon las ITS verdaderas adquiridas en la comunidad con las intrahospitalarias, registrando las características demográficas, comorbilidades de los pacientes, foco infeccioso asociado, y los aislamientos microbiológicos con sus respectivos perfiles de resistencia antimicrobiana. Se analizó la mortalidad asociada a las ITS en cada grupo.

Definiciones:

-Hemocultivo positivo verdadero: crecimiento de uno o más microorganismos en al menos una muestra de HC, exceptuando a aquellos agentes microbiológicos que son potenciales contaminantes de la piel (*Propionibacterium spp*, *Bacillus spp*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium spp*, *Streptococcus* grupo viridans), en cuyo caso debían cumplir al menos uno de los siguientes criterios: a) desarrollo en dos o más muestras de HC; b) aislamiento del mismo microorganismo en otro sitio considerado como fuente de la infección; c) infección intravascular en presencia de temperatura >38°C o <36°C sin otro patógeno aislado, que motivó el inicio de terapia antimicrobiana específica para el mismo.

-Mismo episodio de ITS: aquellos HC con idénticos aislamientos microbiológicos y sensibilidad antimicrobiana, tomados del mismo paciente y en el mismo momento, y referidos al mismo foco infeccioso.

-Hemocultivos polimicrobianos: aislamiento de dos o más especies de microorganismos, en uno o más HC tomados en un mismo paciente y momento, acordes a la definición de HC positivos verdaderos.

-ITS adquirida en la comunidad (ITS-AC): cuando el HC fue obtenido dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, sin mediar ninguna actividad asistencial previa¹¹.

-ITS intrahospitalaria (ITS-IH): cuando el hemocultivo fue adquirido luego de 48 horas de hospitalización en un paciente internado por una razón distinta a la ITS, o si esta ocurrió en el período hasta las 72 horas después del alta².

-ITS primaria o sin foco: aislamiento de microorganismos en los HC, cumpliendo con la definición de HC positivo verdadero, sin identificación de un foco infeccioso probable.

-Infección respiratoria baja: Incluye: a) traqueobronquitis, radiografía de tórax sin infiltrados alveolares y presencia de 2 de las siguientes: 1) fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, 2) tos, 3) expectoración purulenta y/o aislamiento de microorganismo en secreciones respiratorias, 4) sibilancias o roncus; b) neumonía, radiografía con infiltrado alveolar y uno de los siguientes: 1) rales crepitantes o matidez, 2) expectoración purulenta y/o aislamiento de microorganismo en secreciones respiratorias, 3) HC positivo.

-Infección urinaria: a) urocultivo positivo, con al menos 10^5 UFC con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y síntomas urinarios (disuria, urgencia, polaquiuria, dolor abdominal); b) presencia de síntomas urinarios, urocultivo con $>10^2$ UFC y leucocituria $>10/\text{campo}$; c) bacteriemia luego de la manipulación del sistema urinario (uretrotomía, cistostomía, colocación de catéter pig-tail o nefrostomía en árbol urinario, biopsia prostática transrectal); d) prostatitis.

-Infección asociada a catéter: a) cultivo de punta de catéter con >15 UFC Técnica de Maki asociado a hemocultivo con aislamiento del mismo microorganismo y uno de los siguientes: 1) fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, 2) dolor regional, 3) eritema, 4) calor; b) hemocultivo del catéter positivo 2 horas antes del HC, con mismo aislamiento de microorganismo¹².

-Infección de sitio quirúrgico: infección que ocurre dentro de los 30 días posteriores a una cirugía (en caso de tratarse de procedimiento quirúrgico profundo, se extiende hasta 90 días), asociado a drenaje purulento de dicho sitio o aislamiento del mismo microorganismo en HC y líquido de drenaje de sitio quirúrgico¹³.

-Endocarditis: criterios de Duke modificados¹⁴.

-Infección de piel o partes blandas: a) drenaje purulento, vesículas o ampollas, b) presencia de 2 elementos de la tétrada de Celsius (dolor, eritema, aumento de la temperatura, edema) y cultivo de secreción y/o HC positivo.

-Osteomielitis: Una de las siguientes: 1) cultivo de hueso positivo; 2) anatomía patológica que confirma osteomielitis; 3) HC positivo y diagnóstico de osteomielitis por imágenes, en ausencia de otro foco infeccioso probable¹⁵.

-Meningitis: a) líquido cefalorraquídeo con tinción gram o cultivo positivo y/o detección de antígeno positivo de microorganismos; o b) líquido cefalorraquídeo patológico en presencia de síntomas meníngeos (cefaleas, rigidez de nuca, parálisis de pares craneales, irritabilidad).

-Peritonitis: dolor abdominal, acompañado o no con defensa y reacción peritoneal, asociados a la presencia de líquido peritoneal purulento o un recuento de polimorfonucleares mayor a $250/\text{mm}^3$.

-Colecistitis/colangitis: fiebre o evidencia de respuesta inflamatoria en el laboratorio, asociada a elevación de enzimas hepáticas o alteración en la vía biliar (dilatación, cambios estructurales, litiasis coledociana, stent biliar, etc.) y/o de la vesícula biliar (engrosamiento anormal de paredes y/o características inflamatorias en anatomía patológica)¹⁶.

-Foco gastrointestinal: gastroenteritis (diarrea, con o sin vómitos, en presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$), enterocolitis.

Métodos microbiológicos.

Se utilizó el sistema de monitoreo continuo de HC, utilizando la tecnología de sensor-fluorescente (BACTEC 9240, Becton Dickinson). La identificación y test de susceptibilidad antimicrobiana fue realizada con el método Vitek 2/bioMérieux.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media \pm desvío estándar y rango, y las categóricas como números y porcentajes. Se calcularon los intervalos de confianza del 95%. Se compararon las características de los eventos de ITS-AC con ITS-IH, utilizando el test t de 2 muestras independientes para las variables continuas y la prueba de χ^2 o test exacto de Fisher, según correspondiese, en las variables categóricas. Se consideró como significativo un valor de probabilidad de 2 colas menor a 0.05. El análisis estadístico fue desarrollado con el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Durante el período de estudio se realizaron un total de 37858 HC, de los cuales 2681 (7%) fueron positivos. Se excluyeron 468 HC (316 en menores de 18 años, 115 considerados contaminación, y 37 correspondientes a 22 eventos de bacteriemia y fungemia por falta de datos en la historia clínica).

Se incluyeron 2132 HC que correspondieron a 1150 eventos de ITS, representando 6 eventos de ITS cada 1000 admisiones por año entre las dos instituciones. Se identificaron 25 eventos de ITS polimicrobianas (2,17% del total de eventos de ITS).

El 53,2% de los eventos fueron ITS-AC. Hubo más pacientes de sexo masculino tanto en ITS-AC como en ITS-IH, con mayor predominio aún en el grupo ITS-IH (64,1% vs 57,2%, $p= 0,016$). El promedio de edad de los pacientes fue mayor en los eventos de ITS-AC ($6,2 \pm 16,8$ vs $58,2 \pm 16,6$, $p= 0,002$). La mayoría de los pacientes con ITS se encontraban en el rango etario entre 50 y 70 años (44,1% ITS-AC vs 44,6% ITS-IH). Hubo mayor frecuencia de pacientes pertenecientes al grupo etario de 30-49 años en los eventos de ITS-IH (21,9% vs 15,8%, $p= 0,008$) y del grupo etario de mayores de 69 años en ITS-AC (34% vs 27%, $p= 0,009$).

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

	Adquirido en la Comunidad	Intrahospitalario	p
N° de HC Positivos, n(%)	1155 (54.2)	977 (45.8)	
N° de Eventos de HC positivos, n(%)	612 (53.2)	538 (46.8)	
Hospital			
<i>Hospital Ferreyra</i> , n(%)	96(15.7)	68(12.6)	0.14
<i>Hospital Privado</i> , n(%)	516 (84.3)	470(87.4)	0.14
Sexo masculino, n(%)	350(57.2)	345(64.1)	0.016
Edad (años), media±DE	61.22 ±16.80	58.15± 16.61	0.002
Grupos Etarios, n(%)			
18-29 años	37(6)	35(6.5)	0.74
30-49 años	97(15.8)	118(21.9)	0.008
50-69 años	270(44.1)	240(44.6)	0.866
>69 años	208(34)	145(27)	0.009
Mortalidad, n(%)	98(16)	177(32.9)	<0.001

HC: Hemocultivos. DE: Desvío Estandar

En relación a las comorbilidades, la enfermedad renal fue la más frecuente con 450 eventos (39,1%), de los cuales un 18% se encontraban en terapia de reemplazo renal. Hubo 440 eventos (38,3%) en pacientes con neoplasias, con predominio significativo en el grupo de ITS-IH (43,5% vs 33,7%; $p<0,001$). La asociación con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus tipo I también fue mayor con el grupo de ITS-IH de manera significativa. El 15,3% de los eventos se produjeron en pacientes trasplantados de órganos sólidos (principalmente trasplantados renales), siendo más frecuentes en ITS-IH (17,5% vs 13,4%; $p=0,055$). Hubo 68 eventos en pacientes trasplantados de médula ósea, y en este subgrupo también se mantuvo la predominancia en las ITS-IH (8,9% vs 3,3%; $p<0,001$). Los pacientes con neutropenia febril representaron el 13% del total de eventos, mayoritariamente en ITS-IH ($p<0,001$). Las comorbilidades más frecuentes en el grupo de ITS-AC fueron el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trasplante de páncreas y tabaquismo.

Tabla 2: Comorbilidades de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

Comorbilidades	Adquirido en la Comunidad N/ (%)	Intrahospitalario N/ (%)	P
Enfermedad arterial periférica	62(10.1)	57(10.6)	0.796
ICC	87(14.2)	104(19.3)	0.02
Cardiopatía isquémica	67(10.9)	103(19.1)	<0.001
Enfermedad Renal	229(37.4)	221 (41.07)	0.204
<i>Daño renal agudo</i>	51(8.3)	50(9.3)	0.56
<i>ERC</i>	178(29.1)	171(31.8)	0.3205
Terapia de reemplazo renal	102(16.7)	106(19.7)	0.182
<i>HD</i>	90(15)	100(19.7)	0.077
<i>DP</i>	12(2)	6(1.1)	0.249
Diabetes Mellitus	134(21.9)	120(22.3)	0.867
<i>DBT II</i>	124(20.3)	100(18.6)	0.474
<i>DBT I</i>	10(1.6)	20(3.7)	0.027
Cáncer	206 (33.7)	234 (43.5)	<0.001
<i>Mama</i>	20 (3.3)	17 (3.2)	0.917
<i>Cérvix</i>	8 (1.3)	6 (1.1)	0.7671
<i>Próstata</i>	9 (1,5)	11 (2)	0.45
<i>Hematológico</i>	75 (12.3)	119 (22.1)	<0.001
<i>Gastrointestinal</i>	19 (3.1)	35(6.5)	0.007
<i>Hepato-biliar</i>	12(2)	11(2)	0.919
<i>Páncreas</i>	18(2.9)	5(0.9)	0.015
<i>Renal-Vía urinaria</i>	14(2.3)	6(1.1)	0.1292
<i>Otros</i>	31(5.1)	24(4.5)	0.6318
Tabaquismo			
<i>Ex Tabaquista</i>	173(28.3)	173(32.2)	0.151
<i>Tabaquista</i>	91(14.9)	60(11.2)	0.064
EPOC	41(6.7)	26(4.8)	0.177
Asma	27(4.4)	25(4.6)	0.8482
Enfermedad Neurológica	69(11.3)	73(13.6)	0.238
Tx de órgano sólido	82(13.4)	94(17.5)	0.055
<i>Cardíaco</i>	6(1)	7(1.3)	0.60
<i>Hepático</i>	6(1)	14(2.6)	0.0358
<i>Pulmonar</i>	0(0)	3(0.6)	0.20
<i>Renal</i>	72(11.8)	70(13)	0.52
<i>Páncreas</i>	4(0.7)	16(3)	0.0027
TMO	20(3.3)	48(8.9)	<0.001
Quimioterapia	115(18.8)	128(23.8)	0.038
Consumo de Corticoides o inmunosupresores	130(21.2)	156(29)	0.002
SIDA	10(1.6)	3(0.6)	0.099
Enfermedad Hepática	41(6.7)	31(5.8)	0.51
Neutropenia febril	50(8.2)	102(19)	<0.001

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. ERC: Enfermedad renal crónica. HD: Hemodiálisis. DP: Diálisis Peritoneal. DBT: Diabetes mellitus. EPOC:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. TMO: Trasplante de médula ósea. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Hubo 308 eventos (26,8 %) de ITS sin foco, con predominio en ITS-IH (34,9% vs 19,6%; p<0,001). Los focos infecciosos identificados más frecuentes fueron el respiratorio (17%) y urinario (16,9%). Las infecciones relacionadas a la herida quirúrgica, las asociadas a catéter, las de origen intraabdominal y las bacteriemias intradiálisis se observaron más en el grupo ITS-IH. Por otro lado, las infecciones de tejidos blandos,

urinarias, colangitis, colecistitis y peritonitis predominaron en ITS-AC. Fallecieron 215 pacientes (18,7%), con mayor mortalidad en ITS-IH (32,9% vs 16%, $p < 0,001$).

Tabla 3: Principales enfermedades infecciosas en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

Enfermedades infecciosas	Adquirido en la Comunidad N/ (%)	Intrahospitalario N/ (%)	p
Bacteriemia primaria	120(19.6)	188(34,9)	<0.001
Infección de tejidos blandos	55(9)	16(3)	<0.001
Infección respiratoria	106(17.3)	90(16.7)	0.79
Endocarditis.	18(2.9)	7(1.3)	0.057
Herida quirúrgica	7(1.1)	31(5.8)	<0.001
ITU	140(22.9)	54(10)	<0.001
Infecciones asociadas a catéter	24(3.9)	47(8.7)	<0.001
Colecistitis/Colangitis	59(9.6)	13(2.4)	<0.001
Intraabdominal	34(5.6)	49(9.1)	0.020
Peritonitis	22(3.6)	5(0.9)	0.003
Bacteriemia asociada a hemodiálisis	0(0)	28(5.2)	<0.001
Otros focos infecciosos	27(4.4)	10(1.9)	0.014

ITU: Infección del tracto urinario.

Se aislaron microorganismos gram negativos en 701 eventos (61%), siendo responsables del 67,5% de las ITS-IH ($p < 0,001$). Los patógenos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, con mayor presentación en ITS-AC ($p < 0,001$). Los bacilos gram negativos más frecuentes en ITS-IH fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Acinetobacter baumannii* ($p < 0,001$). La mayoría de los aislamientos de microorganismos gram positivos provenían de la comunidad (43,6% vs 32,9%; $p < 0,001$). Los más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. Las bacterias gram positivas que predominaron en el grupo de ITS-IH con respecto a ITS-AC fueron *Enterococcus faecium* (9,4% vs 0,7%; $p < 0,001$) y *Staphylococcus epidermidis* (17,4% vs 8,2%, $p < 0,005$). Por el contrario, los microorganismos del género *Streptococcus*, principalmente *S. pneumoniae*, se hallaron más en el grupo ITS-AC.

Se identificaron 33 episodios de fungemia, representando el 2,87% del total de eventos de ITS, y fueron más frecuentes en ITS-IH (4,8% vs 1,1%; $p < 0,001$). La mayoría de los aislamientos fúngicos correspondían a hongos levaduriformes, principalmente del género *Candida spp.* En los pacientes con ITS intrahospitalaria el 15,4% de los aislamientos correspondió a *Candida albicans*, mientras que todas las candidemias de los episodios adquiridos en la comunidad fueron provocados por *Candida no albicans*.

Tabla 4: Principales aislamientos microbiológicos de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

Microorganismos	Adquirido en la Comunidad N/ (%)	Intrahospitalario N/ (%)	p
Gram Negativos	338(55.2)	363(67.5)	<0.001
<i>Acinetobacter</i>	6(1.8)	26(7.2)	0.001
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3(0.9)	22(6.1)	<0.001
Otros	3(0.9)	4(1.1)	1
<i>Enterobacter</i>	14(4.1)	13(3.6)	0.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	7(2.1)	10(2.8)	0.556
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6(1.8)	2(0.6)	0.164
Otros	1(0.3)	1(0.3)	1
<i>Escherichia coli</i>	179(53)	89(24.5)	<0.001
<i>Klebsiella</i>	55(16.3)	105(28.9)	<0.001
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7(2.1)	7(1.9)	0.808
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48(14.2)	98(27)	<0.001

<i>Pseudomonas</i>	33(9.8)	45(12.4)	0.268
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32(9.5)	42(11.6)	0.365
Otras <i>Pseudomonas</i>	1(0.3)	3(0.8)	0.625
<i>Burkholderia cepacia</i>	9(2.7)	15(4.1)	0.285
<i>Proteus</i>	6(1.8)	9(2.5)	0.520
<i>Proteus mirabilis</i>	6(1.8)	7(1.9)	0.881
<i>Proteus vulgaris</i>	0(0)	2(0.6)	0.5
<i>Serratia marcescens</i>	9(2.7)	33(9.1)	<0.001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9(2.7)	12(3.3)	0.618
<i>Salmonella spp</i>	9(2.7)	4(1.1)	0.126
Otros gram negativos	9(2.7)	28(7.7)	0.0028
Gram Positivos	267(43.6)	149(32.9)	<0.001
<i>Enterococcus</i>	30(11.2)	28(18.8)	0.033
<i>Enterococcus faecalis</i>	27(10.1)	12(8.1)	0.49
<i>Enterococcus faecium</i>	2(0.7)	14(9.4)	<0.001
Otros	1(0.4)	2(1.3)	0.292
<i>Staphylococcus coagulasa positiva</i>	77(28.8)	51(34.2)	0.254
<i>Staphylococcus aureus</i>	76(28.5)	51(34.2)	0.221
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1(0.4)	0(0)	1
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	46(17.2)	41(27.5)	0.013
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22(8.2)	26(17.4)	0.005
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3(1.1)	4(2.7)	0.255
<i>Staphylococcus hominis</i>	9(3.4)	2(1.3)	0.341
<i>Staphylococcus warneri</i>	5(1.9)	1(0.7)	0.427
Otros	7(2.6)	8(5.4)	0.150
<i>Streptococcus</i>	111(41.6)	27(18.1)	<0.001
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10(3.7)	3(2)	0.394
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	8(3)	0(0)	0.055
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	58(21.7)	8(5.4)	<0.001
<i>Streptococcus mitis</i>	8(3)	9(6)	0.133
Otros	27(10.1)	7(4.7)	0.053
Otros gram positivos	3(1.1)	2(1.3)	1
HONGOS	7(1.1)	26(4.8)	<0.001
Hongos levaduriformes	7(100)	25(96.2)	1
Candida	6(85.7)	22(84.6)	1
<i>Candida albicans</i>	0(0)	4(15.4)	0.555
<i>Candida glabrata</i>	1(14.3)	4(15.4)	1
<i>Candida krusei</i>	0(0)	4(15.4)	0.55
<i>Candida parapsilosis</i>	5(71.4)	4(15.4)	0.009
<i>Candida spp</i>	0(0)	6(23.1)	0.301
Otros hongos levaduriformes	1(14.3)	3(11.5)	1
Hongos filamentosos	0(0)	1(3.8)	1

Se analizó comparativamente la susceptibilidad a antimicrobianos en los grupos de ITS-AC e ITS-IH ocasionados por bacterias gram negativas, y se observó un elevado porcentaje de resistencia a ampicilina sulbactam (40,2 % y 57,3% respectivamente), cefalotina (36,7% y 46,8%), trimetoprima sulfametoxazol (32,8% vs 35,5%) y ciprofloxacina (24,6% y 35,3%). Se identificaron 116 gérmenes productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), representando el 16,54% del total de los bacilos gram negativos aislados. Los eventos provocados por bacterias productoras de BLEE fueron más frecuentes en ITS-IH (22% vs 10,7%, $p < 0,001$).

Tabla 5: Resistencia antimicrobiana de los microorganismos gram negativos aislados en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo.

Microorganismos y antibióticos testeados	Adquirido en la Comunidad N/ (%)	Intrahospitalario N/ (%)	p
Gram Negativos			
AMS	136(40.2%)	208(57.3%)	<0.001
Cefalotina	124(36.7%)	170(46.8%)	0.007
Ceftazidima	35(10.4%)	52(14.3%)	0.11
Cefotaxima	19(5.6%)	12(3.3%)	0.136
Cefepime	44(13%)	111(30.6%)	<0.001
Ciprofloxacina	83(24.6%)	128(35.3%)	0.002
Amikacina	8(2.4%)	26(7.2%)	0.003
Gentamicina	56(16.6%)	74(20.4%)	0.194
Imipenem	10(3%)	36(9.9%)	<0.001
Meropenem	11(3.3%)	40(11%)	<0.001
PTZ	27(8%)	101(27.8%)	<0.001
TMP/SMX	111(32.8%)	129(35.5%)	0.452
Colistina	4(1.2%)	2(0.6%)	0.436
BLEE	36(10.7)	80(22.0)	<0.001
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
Ceftazidima	3(100%)	16(100%)	0.554
Cefepime	3(100%)	21(95.5%)	1
Ciprofloxacina	3(100%)	21(95.5%)	1
Amikacina	1(33.3%)	5(22.7%)	1
Imipenem	3(100%)	22(100%)	1
Meropenem	3(100%)	22(100%)	1
PTZ	3(100%)	21(100%)	1
Colistina	1(33.3)	0(0)	0.12
<i>Enterobacter cloacae</i>			
AMS	7(100)	10(100)	1
Cefalotina	7(100)	10(100)	1
Ceftazidima	1(14.3)	1(10)	1
Cefotaxima	1(14.3)	0(0)	0.412
Cefepime	1(14.3)	2(20%)	1
Ciprofloxacina	0(0)	2(20)	0.485
Amikacina	0(0)	0(0)	1
Gentamicina	1(14.3)	2(20)	1
Imipenem	0(0)	0(0)	1
Meropenem	0(0)	0(0)	1
PTZ	0(0)	2(20%)	0.485
TMP/SMX	1(14.3)	2(20)	1
<i>Escherichia coli</i>			
AMS	80(44.7)	58(65.2)	0.002
Cefalotina	76(42.5)	51(57.3)	0.022
Ceftazidima	16(8.9)	8(9)	0.989
Cefotaxima	11(6.1)	4(4.5)	0.58
Cefepime	21(11.7)	18(20.2)	0.06
Ciprofloxacina	54(30.2)	44(49.4)	0.002
Amikacina	3(1.7)	3(3.4)	0.402
Gentamicina	34(19)	13(14.6)	0.374

Imipenem	1(0.6)	0(0)	1
Meropenem	1(0.6)	0(0)	1
PTZ	10(5.6)	12(13.5)	0.027
TMP/SMX	83(46.4)	60(67.4)	0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
AMS	23(47.9)	66(67.3)	0.024
Cefalotina	19(39.6)	59(60.2)	0.019
Ceftazidima	5(10.4)	11(11.2)	0.883
Cefotaxima	5(10.4)	5(5.1)	0.298
Cefepime	12(25)	41(41.8)	0.047
Ciprofloxacina	15(31.3)	36(36.7)	0.514
Amikacina	1(2.1)	6(6.1)	0.426
Gentamicina	13(27.1)	31(31.6)	0.574
Imipenem	1(2.1)	1(1)	0.55
Meropenem	1(2.1)	1(1)	0.55
PTZ	13(27.1)	44(44.9)	0.038
TMP/SMX	17(35.4)	41(41.8)	0.456
<i>Pseudomonas</i>			
Ceftazidima	2(6.3)	7(16.7)	0.284
Cefepime	3(9.4)	10(23.8)	0.106
Ciprofloxacina	3(9.4)	11(26.2)	0.067
Amikacina	1(3.1)	3(7.1)	0.629
Gentamicina	3(9.4)	8(19)	0.331
Imipenem	4(12.5)	10(23.8)	0.218
Meropenem	5(15.6)	9(21.4)	0.528
PTZ	0(0)	12(28.6)	0.001
Colistina	0(0)	0(0)	1
<i>Burkholderia cepacia</i>			
Ceftazidima	0(0)	1(6.7)	1
Minociclina	0(0)	1(6.7)	1
Meropenem	1(11.1)	8(53.3)	0.08
TMP/SMX	1(11.1)	7(46.7)	0.178
<i>Serratia marcescens</i>			
Ceftazidima	0(0)	3(9.1)	1
Cefepime	0(0)	12(36.4)	0.41
Ciprofloxacina	0(0)	6(18.2)	0.312
Amikacina	0(0)	7(21.2)	0.314
Gentamicina	0(0)	11(33.3)	0.083
Imipenem	0(0)	3(9.1)	1
Meropenem	0(0)	0(0)	1
PTZ	0(0)	6(18.2)	0.312
TMP/SMX	0(0)	3(9.1)	1
Colistina	2(22.2)	1(3)	0.11

AMS: Ampicilina-Sulbactam. TMP/SMX: Trimetoprima-sulfametoxazol. PTZ: Piperacilina tazobactam. BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

Los *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes fueron más frecuentemente responsables de ITS-IH (31,4% vs 11,8%, $p=0,007$), mientras que los *Staphylococcus epidermidis* fueron muy frecuentes tanto en el grupo de las ITS-AC como en las ITS-IH, pero sin diferencias significativas (63,6% vs 76,9% respectivamente, $p=0,313$).

Tabla 6: Resistencia antimicrobiana de los microorganismos gram positivos aislados en las infecciones del torrente sanguíneo.

Microorganismos y antibióticos testeados	Adquirido en la Comunidad N/ (%)	Intrahospitalario N/ (%)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Oxacilina	9(11.8%)	16(31.4%)	0.007
Ciprofloxacina	5(6.6%)	8(15.7%)	0.097
Gentamicina	10(13.2%)	13(25.5%)	0.077
Clindamicina	28(36.8%)	18(35.3%)	0.86
TMP/SMX	2(2.6%)	2(3.9%)	1
Vancomicina	0(0)	0(0)	1
Minociclina	0(0)	0(0)	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
Oxacilina	14(63.6%)	20(76.9%)	0.313
Ciprofloxacina	9(40.9%)	18(69.2%)	0.049
Gentamicina	12(54.5%)	12(46.2%)	0.56
Clindamicina	13(59.1%)	19(73.1%)	0.306
TMP/SMX	9(40.9%)	12(46.2%)	0.715
Vancomicina	0(0)	1(3.8%)	1
Minociclina	1(4.5%)	1(3.8%)	1
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Ampicilina	0(0)	1(8.3)	0.308
Ciprofloxacina	0(0)	1(8.3)	0.308
Gentamicina	10(37)	2(16.7)	0.276
Vancomicina	0(0)	0(0)	1

AMS: Ampicilina-Sulbactam. TMP/SMX: Trimetoprima -sulfametoxazol.

Discusión

La ITS constituye un cuadro clínico grave que se asocia a una elevada morbimortalidad.^{1-5,7,17} En nuestro estudio la frecuencia de la mortalidad fue de 16% en los eventos adquiridos en la comunidad y 33% en el medio hospitalario. Estos datos son similares a los de otros reportes^{1-5,7}. A pesar de los avances tecnológicos, el incremento en la resistencia de los microorganismos es significativamente mayor al descubrimiento de nuevos antibióticos¹⁸. Por este motivo resulta indispensable el conocimiento de la epidemiología del ámbito de trabajo^{1-5,7}, especialmente debido a que existen estudios de bacteriemias en cuidados intensivos que demostraron que la tasa de mortalidad aumenta del 30% al 60 % cuando el tratamiento inicial es inapropiado¹⁹.

En el presente estudio, la mayoría de las ITS fueron adquiridas en la comunidad al igual que en otros estudios clínicos recientes²⁰. Numerosos trabajos han reportado que en 16 a 22 % de los casos no es posible determinar el foco infeccioso de origen^{4,3,11}, situación que observamos en 19,6% de las ITS-AC, y 35% en los eventos de ITS-IH. En concordancia con publicaciones nacionales e internacionales, cuando se pudo identificar el foco primario, las infecciones respiratorias y urinarias fueron las más frecuentes^{4,3,8,11}.

Desde el punto de vista clínico y sanitario es fundamental conocer la frecuencia de infecciones asociadas a catéteres intravasculares. Los episodios de bacteriemias asociadas a catéter rondan entre 4-27% de las bacteriemias nosocomiales, con una mortalidad que oscila entre el 8-15%²¹.

En nuestra muestra, los eventos de ITS fueron más frecuentes en pacientes mayores de 50 años de edad y en aquellos que presentaban comorbilidades que generan mayor inmunocompromiso. Observamos 39% de eventos asociados a enfermedad renal, y aproximadamente la mitad se encontraban en terapia de reemplazo renal. No encontramos diferencias significativas al analizar esta comorbilidad entre los grupos de ITS-AC e ITS-IH. También hallamos un elevado porcentaje de pacientes con antecedente de neoplasias (muchos de ellos bajo tratamiento quimioterápico), tratamiento inmunosupresor, diabetes mellitus y trasplantados de órgano sólido y médula ósea. Estos factores se relacionan con mayor número de internaciones, generando una mayor exposición a diversos patógenos y aumentando la predisposición a desarrollar ITS posteriores¹¹. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de eventos de neutropenia febril,

con el consiguiente aumento de la mortalidad^{1-7,12}. Todos los factores de riesgo mencionados han sido reportados previamente^{3,11,22,23}.

En nuestro estudio los microorganismos gram negativos fueron los agentes etiológicos más frecuentes en ambos grupos. En ITS-AC, *E. coli* fue responsable del 53% de los aislamientos microbiológicos y *K. pneumoniae* fue el principal agente en ITS-IH. Al igual que en otras publicaciones regionales, *E. coli* fue frecuentemente resistente a ampicilina sulbactam, cefalosporinas de primera generación, trimetoprima-sulfametoxazol y ciprofloxacina. Así mismo, *Klebsiella pneumoniae* también fue frecuentemente resistente a piperacilina-tazobactam, ciprofloxacina y cefepime^{17,24}. El número de eventos nosocomiales provocados por *E. coli* fue significativamente menor al de la comunidad, y se observó que *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *A. baumannii* fueron responsables del 27.9% de los eventos en este grupo. Estas bacterias adquieren gran interés porque se asocian a una mortalidad mayor a 25% debido su patogenicidad y al incremento en la resistencia antimicrobiana^{24,25}.

Existe una creciente preocupación por la emergencia de bacterias gram negativas multirresistentes, como es el caso de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, que representan cerca de 15%, 26% y 32% respectivamente^{5,24,26}. En algunos estudios se ha observado que los microorganismos productores de BLEE representan 6 al 11% de los bacilos gram negativos responsables de ITS, cifras similares a las observadas en nuestro análisis^{11,26}.

Por otro lado, observamos un mayor número de eventos provocados por gérmenes gram positivos en ITS-IH respecto a las ITS-AC. En diferentes reportes se ha observado este fenómeno, y en algunos países desarrollados los gram positivos constituyen actualmente la primera causa de ITS.^{5,27,28} Estos datos se repiten en estudios regionales de ITS-AC en los que *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* representan los principales microorganismos aislados^{11,23}. En un estudio multicéntrico realizado en EEUU, se observó que del total de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en adultos, el 43,9% eran meticilino resistente de los cuales 77,1% eran adquiridos en la comunidad¹. En estudios nacionales, como en nuestro caso, la frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes adquiridos en la comunidad representan 14% aproximadamente¹¹.

La frecuencia de ITS polimicrobianas fue menor a la reportada en la mayoría de los estudios, donde se encuentra de 7%. Este grupo de pacientes particularmente está asociado a una mayor mortalidad^{1,2,11}.

Los episodios de fungemia son responsables de 1% de las ITS-AC y asciende al 7% en ITS-IH^{3,23,27,28}. En nuestro medio encontramos menor frecuencia a nivel nosocomial.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un diseño retrospectivo. Además, debemos destacar que sólo reportamos la prevalencia de resistencia in vitro a los antibióticos más utilizados, y no se evaluó la tasa de fracaso terapéutico.

En conclusión, este análisis constituye una aproximación microbiológica necesaria para el conocimiento de las infecciones del torrente sanguíneo. Consideramos necesarios estudios y registros permanentes de los eventos de ITS a mayor escala en nuestro país, para poder extrapolar los datos a la realidad clínica diaria y así optimizar el tratamiento antimicrobiano.

Bibliografía

1. Franco Moreno AI, Casallo Blanco S, Marcos Sánchez F, Sánchez Casado M, Gil Ruiz MT, Martínez de la Casa Muñoz AM. Estudio de las bacteriemias en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de grupo 2: Análisis de los tres últimos años. *An Med Interna*. 2005;22(5):217-21.
2. Gamba M, Flores J, Ramírez K, Palma S, Zitko P, Valenzuela MT et al. Incidencia y mortalidad de bacteriemia en un hospital clínico docente en Santiago de Chile. *Rev Med Chil*. 2012;140(7):859-66.
3. Nazar JR, Lavados A, Daher O, Bischoff MC. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. *Rev Argent Microbiol*. 2010;42(3):151-64.
4. Beltrán MA, Rodríguez E, Sorvik D, Gil R, Guerrera J, Bertolini P et al. Estudio clínico y epidemiológico de pacientes adultos con hemocultivos positivos. *Medicina (B Aires)*. 2002;62(1):13-9.
5. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(4):363-9.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.

7. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):S139-43.
8. Hernández-Roca JJ, García-Vázquez E, Hernández A, Canteras M, Herrero JA, Cascales E et al. Bacteriemias en un hospital de segundo nivel: Estudio epidemiológico, análisis de factores pronósticos asociados a mortalidad y estimación de su coste económico. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26(2):119-27.
9. Muñoz P, Cruz AF, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(1):S10-4.
10. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(4):325-31.
11. Artico MJ, Rocchi M, Gasparotto A, Ocaña Carrizo V, Navarro M, Mollo V et al. Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario. *Rev Argent Microbiol.* 2012;44(1):10-5.
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.
13. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
14. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96(3):200-9.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enero 2017. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. [Online] CDC website. Disponible en https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf. Consultado el 26 de agosto de 2017.
16. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(5):548-56
17. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis.* 2014;14:272.
18. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA.* 2016;316(11):1193-204.
19. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146-55.
20. Laupland KB, Church DL. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):647-64.
21. León C, Sánchez MA, Lucena F. Infección por catéter: antes y después de la Conferencia de Consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15(3):27-32.
22. Rabagliati BR, Fuentes LG, Orellana UE, Oporto CJ, Domínguez MI, Benítez GR et al. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26(2):106-13.
23. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna.* 2006; 23(2): 66-72.
24. 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;162(9):1021-7.
25. Pollack, M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandel, G., Bennett, J.E., Dolin, R. Editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2: 2310-2335.
26. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect.* 2001;47(1):53-9.
27. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol.* 2003;41(8):3655-60.
28. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(3):273-80.