

ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES ADULTOS CON HEMOCULTIVO POSITIVO

MARCELO A. BELTRAN, ENRIQUE RODRIGUEZ, DAGMAR SORVIK,
RUBEN GIL, JOSEFINA GUERRERA, PAMELA BERTOLINI, MARCELA CALTABIANO

Hospital Municipal de San Isidro, Provincia de Buenos Aires

Resumen En un estudio de cohortes sobre la microbiología, epidemiología y evolución de pacientes adultos con hemocultivo positivo se evaluaron 336 pacientes, entre junio de 1997 y marzo de 2000. Se obtuvieron datos sobre mortalidad de 328 de estos pacientes. Los seis patógenos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus*: 81 (23.5%), estafilococo coagulasa negativo: 50 (14.5%), *Escherichia coli*: 48 (14.0%), *Streptococcus pneumoniae*: 30 (8.7%), enterococo: 19 (5.5%) y *Pseudomonas aeruginosa*: 19 (5.5%). Un total de 169 episodios fueron intrahospitalarios y 159 extrahospitalarios. Los principales focos de infección fueron los tractos respiratorio y urinario. La mortalidad por causa infecciosa fue del 33.2%. El 29.6% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico empírico inapropiado. Por análisis univariado, la edad > 70 años, un índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) mayor de 2, un episodio polimicrobiano, ciertos focos (abdominal, respiratorio, desconocido), y un tratamiento antibiótico empírico (TAE) inapropiado influyeron en la mortalidad por causa infecciosa durante la internación. Predictores independientes de la mortalidad por causa infecciosa en el análisis multivariado fueron la edad > 70 años, un índice de SIRS mayor de 2, los focos abdominal, respiratorio y de origen desconocido y un TAE inadecuado. El análisis univariado no mostró correlación entre la mortalidad y la presencia de enfermedad subyacente, el aislamiento de microorganismos Gram negativos y el origen intra o extrahospitalario del episodio. A fin de mejorar la evolución de pacientes bacteriémicos, luego de obtener la toma para cultivo de la sangre y de focos relevantes, se vuelve crítico un rápido y apropiado tratamiento antibiótico empírico. El conocimiento de la microbiología, clínica y epidemiología resulta crucial para elegir dicho TAE.

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

Abstract *Clinical and epidemiological study of adult patients with positive blood cultures.* A cohort evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of adult patients with positive blood cultures was performed on 336 patients, from July 1997 to March 2000. Data for mortality were obtained from 328 of these patients. The six most common pathogens were *Staphylococcus aureus*: 81 (23.5%), coagulase negative staphylococci: 50 (14.5%), *Escherichia coli*: 48 (14.0%), *Streptococcus pneumoniae*: 30 (8.7%), enterococci: 19 (5.5%) and *Pseudomonas aeruginosa*: 19 (5.5%). In 169 episodes infections were hospital-acquired and community-acquired in the remaining 159. Main infection foci included the respiratory and urinary tracts. Infection associated mortality was 33.2%; 29.6% of patients received inappropriate empiric antibiotic treatment. Univariate analysis showed that an age of 70 or more years, a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score higher than 2, a polymicrobial episode, certain foci (abdominal, respiratory or unknown), and an inappropriate empiric antibiotic treatment influenced outcome. By multivariate analysis the variables that influenced death by infectious cause were age of 70 or more years, a SIRS score higher than 2, certain foci (abdominal, respiratory or unknown), and an inappropriate empiric antibiotic treatment. SIRS score was useful to predict the positivity of the blood culture. No relation between outcome and presence of underlying disease, isolation of Gram negative microorganism and nosocomial vs. community acquired episode was observed (univariate analysis). In order to improve outcome in bacteremic patients, after performing cultures of blood and other relevant clinical foci, prompt and appropriate antibiotic treatment remains critical. Microbiologic, clinical and epidemiological information results crucial for the management of this critically ill population.

Key words: bacteremia, blood culture, empiric antibiotic treatment, SIRS, multivariate analysis.

El aislamiento de bacterias en la sangre de un paciente se asocia a un cuadro clínico de gravedad. La bacteriemia tiene una mortalidad que aún hoy oscila en

entre el 13.6 y el 38.0%^{1, 4, 5, 6, 8, 13, 14}. La heterogénea evolución de los pacientes con hemocultivos positivos se puede explicar por múltiples factores: edad, foco de infección, origen nosocomial o no del episodio, tipo de microorganismo aislado, enfermedades concomitantes y, tratamiento antibiótico empírico adecuado o no^{1, 4, 5, 6, 8, 13, 14}.

En 1992 se define el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)³. La suma de criterios de SIRS se ha asociado con una mayor mortalidad⁴.

Recibido: 6-IV-2001

Aceptado: 20-XI-2001

Dirección postal: Dr. Marcelo Beltrán, Hospital Municipal de San Isidro, Capitán Juan de San Martín 1531, 1609 Boulogne, Pcia. Buenos Aires

Fax: (54-11) 4742-9292

e-mail: ambeltran@radar.com.ar

Objetivos

En 1997 se decidió comenzar un estudio de pacientes con hemocultivo positivo, a fin de evaluar:

- (1) la epidemiología, la microbiología y la evolución de pacientes adultos con hemocultivo positivo;
- (2) la intensidad del SIRS para predecir la positividad de un hemocultivo y el pronóstico del paciente;
- (3) la influencia del tratamiento antibiótico empírico en la evolución.

Material y métodos

Se trata de un estudio de cohortes. El criterio de inclusión inicial fue la detección de un hemocultivo positivo en la Sección Microbiología del Laboratorio. Se diseñó una ficha epidemiológica para ser llenada por uno de los investigadores (MB, ER, DS) que no intervenían en la elección del tratamiento empírico del paciente. Se obtenían los datos de edad, sexo, motivo de internación, enfermedades concomitantes en actividad, sala de internación, fecha de ingreso, resultados del hemocultivo, cepa aislada, su sensibilidad antibiótica y tratamiento antibiótico empírico, para cada paciente incluido. Luego se seguía el caso hasta el egreso consignando la evolución intrahospitalaria y el tiempo de internación.

En marzo de 1998 se decidió incluir en el estudio el relevamiento de los parámetros de SIRS. Entre los meses de mayo y julio de 1998 se incluyó en el estudio, como grupo control, a todo paciente al que se le hubiera realizado un hemocultivo, a fin de obtener datos de pacientes en los que el hemocultivo no desarrollara o fuera considerado como contaminado. Esta subpoblación fue comparada con la de pacientes con hemocultivo positivo.

Definiciones: Se consideró hemocultivo (H) positivo al crecimiento de un microorganismo en al menos una muestra de H, a menos que creciera un estafilococo coagulasa negativo. En este caso se exigió el desarrollo en dos o más muestras. Se definió el episodio como intrahospitalario (IH) cuando el paciente había estado internado en el mes previo al episodio que motivó la toma de H o cuando el H se hubiese tomado luego del tercer día de internación. Se consideró tratamiento antibiótico empírico (TAE) al instituido luego de la toma de H. Consideramos tratamiento adecuado (TA) cuando al menos uno de los antibióticos administrados coincidía con la sensibilidad *in vitro* de la cepa aislada en sangre. El motivo de internación se obtuvo de la H.C. y/o del médico de cabecera. La enfermedad de base se conoció por la HC y/o por el médico de cabecera o al interrogar al paciente, si el dato no hubiese sido recogido. La enfermedad de base fue clasificada en las siguientes categorías: (a) neoplasia, como tumor conocido estabilizado o en progresión; (b) leucemia: en forma similar; (c) diabetes tipo 1 y 2 que hubieran sido diagnosticadas durante o previamente a la internación; (d) alcoholismo: ingesta de más de 80 g de alcohol/día; (e) EPOC: incluyendo bronquitis crónica y enfisema; (f) insuficiencia renal crónica: pacientes en diálisis o con clearance menor de 30 ml/minuto; (g) HIV positivo y/o SIDA: de acuerdo a la clasificación de los CDC (Atlanta, USA, año 1996); (h) accidente cerebrovascular: se consideró como tales a los casos con cuadros agudos o a los que siendo crónicos presentaron como secuela postración en cama o trastornos deglutorios; (i) demencias: en los pacientes postrados o con alteraciones deglutorias; (j) colageno-patías: pacientes con esa enfermedad activa; tratados con corticoides: en los casos de tratamientos de más de 30 días.

Foco de Origen: Para establecer el diagnóstico de foco de origen que motivó el hemocultivo se utilizaron los siguientes criterios:

Neumonía: en presencia de las condiciones A y/o B
A - rales o matidez y uno de las siguientes: 1) Expectora-
ción purulenta o cambios en la habitual, 2) H positivo.

B - Rx con condensación o cavidades y una de las condi-
ciones 1), 2) citadas en A.

Bronquitis: presentándose con Rx de tórax normal y 2 de
las siguientes condiciones: 1) fiebre > de 38 °C, 2) tos, 3) es-
puto, 4) sibilancias, 5) roncus.

Infección urinaria: en presencia de las condiciones A o B o C
A - urocultivo positivo, con por lo menos 10⁵ colonias, con
no más de 2 especies bacterianas aisladas, y (1) T > 38 °C,
(2) disuria, (3) dolor hipogástrico.

B - dos de las condiciones (1), (2), (3) citadas en A, y una
de las siguientes: 1) urocultivo positivo > 10² < 10⁵ colonias;
2) piuria con de 10 leucocitos/ campo; (3) diagnóstico clínico.

C - bacteriemia luego de manipulación del árbol urinario.
Infección de catéter venoso: en presencia de las condicio-
nes A, B o C

A - cultivo de cateter con + de 15 colonias y uno de las si-
guientes: 1) T° > 38 °C, 2) dolor regional 3) eritema 4) calor.

B - cultivo de arteria o vena o infección vista en cirugía.
C - drenaje purulento por venopuntura o catéter (sin otro
foco reconocible).

Endocarditis: en presencia de condiciones A y B
A - dos de las siguientes: 1) T > 38 °C, 2) soplo nuevo, 3)
embolia o alteraciones de piel (petequias hemorragias, nódulos
subcutáneos), 4) insuficiencia cardíaca, 5) alteraciones de la
conducción.

B - uno de las siguientes: 1) dos hemocultivos positivos,
2) evidencias de una nueva vegetación en ecografía.

Infección de piel o de partes blandas: deben presentarse las
condiciones A y/o B

A - drenaje purulento, vesículas o ampollas.

B - dos de las siguientes: 1) dolor local 2) edema 3) erite-
ma 4) calor; y uno de las siguientes: 1) cultivo de secreción
positivo 2) H positivo.

Osteomielitis: Una de las siguientes condiciones

A - cultivo de hueso positivo.

B - evidencia quirúrgica o histológica.

C - dos de las siguientes (si no hubiese otro foco): 1) T° >
38 °C, 2) dolor 3) edema 4) calor 5) drenaje purulento; y una
de las siguientes: 1) hemocultivo positivo 2) diagnóstico por
imágenes positivo.

Meningitis: deben estar presentes al menos una de las con-
diciones A o B

A - LCR con tinción de Gram o cultivo positivo, o detección
de antígeno positivo.

B - una de las siguientes: 1) 38 °C, 2) cefaleas 3) rigidez
de nuca, 4) signos meníngeos, 5) parálisis de pares craneanos,
6) irritabilidad, además de LCR con aumento de proteínas y
leucocitos, o disminución de glucosa.

Gastroenteritis: una de las condiciones A ó B

A - diarrea aguda de 12 hs ó más, con o sin vómitos, o
38 °C, en ausencia de otro foco.

B - dos de las siguientes condiciones en ausencia de otro
foco: 1) náuseas, 2) vómitos, 3) dolor abdominal, acompaña-
das de cultivo positivo de materia fecal.

En casos con más de un foco probable de infección o en
los que no se lograra reunir criterios para determinar alguno de
ellos, se utilizaron criterios clínicos, avalados por dos integra-
ntes del trabajo por consenso para definirlos.

En casos de focos de infección diferentes a los explicitados
se utilizaron las definiciones del CDC del año 1988¹⁵. En caso
de no poderse determinar un foco se consignó como foco de
origen desconocido.

Para evaluar la intensidad del SIRS se lo consideró como intenso cuando estaban presentes más de dos criterios de SIRS.

Evolución del episodio: El episodio se consideró curado cuando la evaluación de los signos y síntomas que motivaron la realización del H y el diagnóstico de foco de origen se hubiesen resuelto. Si el cuadro lo requería se utilizó la mejoría o resolución de los exámenes complementarios.

Muerte de causa infecciosa: Se consideró como tal cuando la evaluación clínica estableció que el foco de origen no hubiese curado, y no existiese otra causa clínica que hubiera motivado el fallecimiento. Muerte por otro motivo clínico: paciente con criterios de curación del proceso infeccioso y muerte por otro motivo clínico.

Análisis estadístico:

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con cálculo de media \pm desvío standard para las variables continuas y proporciones para las variables categóricas.

En el análisis bivariado, las variables continuas se analizaron mediante test de t para muestras independientes o test de Wilcoxon, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables categóricas se analizaron mediante test de Chi² o test exacto de Fischer de acuerdo al número de casos esperados por categoría; se calcularon valores de odds y odds ratio con el correspondiente intervalo de confianza del 95% para la estimación.

En todos los casos se utilizó un nivel alpha de 0.05.

El análisis multivariado se llevó a cabo utilizando regresión logística múltiple, considerando como variable dependiente la muerte de causa infecciosa y como variables regresoras edad, sexo, foco de infección, tinción de Gram, naturaleza mono o polimicrobiana, origen intra o extrahospitalario, puntaje de SIRS, enfermedad de base y tratamiento antibiótico adecuado o inadecuado. La selección de predictores se llevó a cabo manualmente y por métodos automáticos. Se analizó el grado de ajuste del modelo por medio del test Chi² de Pearson y test de Hosmer y Lemeshow. La capacidad discriminativa se evaluó a través del área bajo la curva ROC.

Todos los cálculos se efectuaron con el paquete estadístico STATA, Versión 6.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 336 pacientes en total, pero no se conoce la evolución de 8 de ellos por haber sido derivados a otras instituciones. Por lo tanto se presentan los datos de 328 pacientes y 344 aislamientos microbiológicos, dado que 15 episodios de bacteriemia fueron polimicrobianos.

Del total de pacientes contaban 210 con recolección de criterios de SIRS, dado que dichos criterios se comenzaron a estudiar en forma prospectiva en marzo de 1998.

Se presentan los datos de 142 pacientes adicionales con hemocultivo negativo donde se incluyen todos los pacientes internados en el hospital a los que se les efectuó un hemocultivo entre mayo y julio de 1998. Esta subpoblación de pacientes fue estudiada para evaluar parámetros de SIRS en relación con la positividad o no del hemocultivo.

El estudio se llevó a cabo entre junio de 1997 y marzo de 2000. El 43.0% de los pacientes incluidos fue de sexo femenino y el 57.0% masculino. El promedio de edad fue de 61.3 años con un D.S.: 18.6 años. Observamos un 33.2% de mortalidad por causa infecciosa y un 29.6% de tratamientos antibióticos empíricos inadecuados (Tabla 1).

El foco de sepsis más frecuente fue el pulmonar, seguido del urinario. El foco abdominal adquirió importancia en los episodios extrahospitalarios. Faltan los datos del foco en 3 pacientes (Tabla 2).

Observamos diferencias en los microorganismos aislados de acuerdo al origen intra o extrahospitalario del episodio. En los cuadros domiciliarios el aislamiento más frecuente fue de *Escherichia coli*, seguido por el *Staphylococcus aureus*; mientras que en los cuadros de origen

TABLA 1.– Características de la Población con hemocultivos positivos. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000

	Infección intra hospitalaria	Infección extra hospitalaria	Total
Edad, media \pm D.S.	62.8 \pm 18.4	60.4 \pm 18.9	61.3 \pm 18.6
Sexo Fem, n (%)	67 (39.6)	74 (46.5)	141 (43.0)
Altas, n (%)	107 (63.3)	112 (70.4)	219 (66.8)
Obito infec., n (%)	62 (36.7)	47 (29.6)	109 (33.2)
Trat. adec., n (%)	106 (62.7)	125 (78.6)	231 (70.4)
Trat. inadec., n (%)	63 (37.3)	34 (21.4)	97 (29.6)

Obito infec.: óbito por causa infecciosa, Trat. adec.: tratamiento empírico adecuado y Trat. inadec.: tratamiento empírico inadecuado

TABLA 2.– Focos de infección más frecuentes. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000

Focos de infección	Infección intra hospitalaria	Infección extra hospitalaria
Pulmón, n (%)	52 (31.7)	40 (25.6)
Origen desconocido, n (%)	25 (14.8)	34 (21.8)
Vías urinarias, n (%)	24 (14.2)	14 (9.0)
Catéter, n (%)	23 (13.6)	5 (3.2)
Piel y partes blandas, n (%)	17 (10.1)	17 (10.9)
Abdomen, n (%)	12 (7.1)	21 (13.5)
Meninges, n (%)	5 (3.0)	8 (5.1)
Gastroenteritis, n (%)	1 (0.6)	4 (2.6)
Otros, n (%)	10 (5.9)	13 (8.3)
Total, n	169	156

Origen desconocido : origen desconocido del foco.

nosocomial el germen más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, seguido por los estafilococos coagulasa negativos. Se comprobaron 15 episodios de bacteriemias polimicrobianas y esto hace a un total de 344 cepas aisladas (Tabla 3).

Más del 70% de los pacientes presentaba una enfermedad de base. El 25.2% de los pacientes con episodios intrahospitalarios no tenía enfermedad de base. Lo mismo sucedió con el 29.6% de los pacientes con infecciones extrahospitalarias. La relación estadística entre la presencia de enfermedad de base y la mortalidad por causa infecciosa presentó una $p = 0.25$. Faltan aquí los datos de 3 pacientes (Tabla 4).

El tratamiento antibiótico empírico fue adecuado a la sensibilidad de la cepa aislada en los episodios extrahospitalarios con mayor frecuencia que en los episodios intrahospitalarios. O.R.: 2.61, IC 95%: 1.59-4.28. $p < 0.0001$ (Tabla 5).

La intensidad del SIRS mayor de 2 se asoció significativamente con la positividad del hemocultivo. O.R.: 1.87, IC 95%: 1.12-3.13, $p = 0.01$ (Tabla 6).

Por análisis univariado, la edad > 70 años (O.R.: 1.73, IC 95%: 1.07-2.79, $p = 0.02$), un SIRS > 2 (O.R.: 1.15, IC 95%: 1.04-2.70, $p = 0.03$), la presencia de ciertos focos (pulmón, abdomen, o desconocido) (O.R.: 2.08, IC 95%: 1.30-3.33, $p = 0.002$), la presencia de un cuadro polimicrobiano (O.R.: 3.20, IC 95%: 1.15-8.86, $p = 0.02$) y un tratamiento antibiótico empírico inapropiado (O.R.: 2.61, IC 95%: 1.59-4.29, $p < 0.0001$) influyeron en la mortalidad por causa infecciosa (Tabla 7).

TABLA 3.- *Microorganismos aislados en las infecciones intra y extra hospitalarias. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000*

Microorganismos, n(%)	Intra hospitalaria	Extra hospitalaria	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	52 (29.5)	29 (17.3)	81 (23.5)
<i>Estafilococo coag. neg.</i>	33 (18.8)	17 (10.1)	50 (14.5)
<i>Escherichia coli</i>	15 (8.5)	33 (19.6)	48 (14.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (2.8)	25 (14.9)	30 (8.7)
Enterococo	13 (7.4)	6 (3.6)	19 (5.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (7.4)	6 (3.6)	19 (5.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (4.5)	7 (4.2)	15 (4.4)
Bacilo gram neg. no ferm.	11 (6.3)	2 (1.2)	13 (3.8)
Anaerobios	3 (1.7)	7 (4.2)	10 (2.9)
<i>Enterobacter sp.</i>	6 (3.4)	4 (2.4)	10 (2.9)
<i>Streptococcus viridans</i>	0	6 (3.6)	6 (1.7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	6 (3.6)	6 (1.7)
<i>Candida sp.</i>	5 (2.8)	1 (0.6)	6 (1.7)
Otros	12 (6.8)	19 (11.3)	31 (9.0)
Total, n	176	168	344

Bacilo gram neg. no ferm. : bacilo Gram negativo no fermentador.

TABLA 4.- *Enfermedades asociadas según origen intra o extrahospitalario de la infección. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000*

Enfermedades asociadas	Infección intra hospitalaria	Infección extra hospitalaria	Total
Ninguna, n (%)	41 (25.2)	48 (29.6)	89 (27.4)
Diabetes, n (%)	24 (14.7)	35 (21.6)	59 (18.2)
Neoplasia, n (%)	27 (16.6)	15 (9.3)	42 (12.9)
Alcoholismo, n (%)	9 (5.5)	16 (9.9)	25 (7.7)
HIV/SIDA, n (%)	10 (6.1)	15 (9.3)	25 (7.7)
A.C.V., n (%)	17 (10.4)	6 (3.7)	23 (7.1)
I.R.C., n (%)	13 (8.0)	8 (4.9)	21 (6.5)
E.P.O.C., n (%)	8 (4.9)	7 (4.3)	15 (4.6)
Neutropenia, n (%)	7 (4.3)	7 (4.3)	14 (4.3)
Tto. cortic., n (%)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Otros, n (%)	7 (4.3)	4 (2.5)	11 (3.4)
Total	163	162	325

I.R.C.: insuficiencia renal crónica, E.P.O.C.: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, A.C.V.: accidente cerebrovascular, Tto. Cortic.: tratamiento corticoideo.

TABLA 5.- *Tratamiento antibiótico empírico adecuado o inadecuado según el origen intra o extra hospitalario del episodio. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000*

Tratamiento	Intra hospitalario	Extra hospitalario	Total
Adecuado, n (%)	109 (63.0)	128 (78.5)	237 (70.5)
Inadecuado, n (%)	64 (37.0)	35 (21.5)	99 (29.5)

$p < 0.0001$ OR 2.61 IC 95%: 1.59-4.28

TABLA 6.- *Relación entre la intensidad del SIRS y el desarrollo del hemocultivo. Hospital de San Isidro. Mayo 1998 a marzo de 2000*

SIRS	Hemocultivo positivo	Hemocultivo negativo	Total (%)
Menor o igual a 2, n (%)	136 (55.3)	110 (44.7)	246 (100)
Mayor de 2, n (%)	74 (69.8)	32 (30.2)	106 (100)
Total	210 (59.7)	142 (40.3)	352 (100)

O.R.: 1.87, IC 95%: 1.12-3.13, $p = 0.01$

No alcanzaron relación significativa con la mortalidad el sexo ($p = 0.56$ para el femenino), la presencia de enfermedad de base ($p = 0.25$), el aislamiento de

TABLA 7.– Predictores de mortalidad de causa infecciosa en el análisis univariado. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000

Variables	No fallecidos, n	no fallecidos, n (%)	OR (IC 95%)	p
Edad > 70	65	46 (41.4)		
≤ 70	154	63 (29)	1.73 (1.07-2.79)	0.02
Sexo F	91	49 (35)		
M	128	60 (31.9)	1.15 (0.72-1.82)	0.56
SIRS > 2	120	73 (37.8)		
≤ 2	99	36 (26.7)	1.67 (1.04-2.7)	0.03
Enf. base presente	158	85 (35)		
Enf. base ausente	61	24 (28.2)	1.37 (0.8-2.34)	0.25
Organismo gram neg	73	42 (36.5)		
Organismo gram pos	134	60 (31)	1.28 (0.79-2.09)	0.31
Sepsis polimicrobiana	6	9 (60)		
Sepsis monomicrobiana	213	100 (32)	3.2 (1.15-8.86)	0.02
Foco abdominal	95	68 (41.7)		
Otros focos	119	41 (25.6)	2.08 (1.3-3.33)	0.002
Trat. empírico adec.	49	48 (49)		
Trat. empírico no adec.	169	62 (26.8)	2.61 (1.59-4.29)	0.000
Origen intrahosp.	107	62 (36.7)		
Origen extrahosp.	112	47 (29.6)	1.38 (0.87-2.19)	0.17

F: femenino, M: masculino; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

TABLA 8.– Predictores independientes de mortalidad de causa infecciosa en el análisis multivariado. Hospital de San Isidro. Junio de 1997 a marzo de 2000

Variables	OR	(IC 95%)	p
Edad > 70	1.89	(1.13-3.17)	0.016
SIRS > 2	1.99	(1.19-3.33)	0.009
Foco abdominal, respiratorio o	2.3	(1.4-3.8)	0.001
Trat. empírico no adecuado	2.62	(1.56-4.41)	0.000

OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

microorganismos Gram negativos (p = 0.31) y el origen intrahospitalario del episodio (p = 0.17).

Fueron predictores independientes de la mortalidad por causa infecciosa en el análisis multivariado la edad > 70 años (O.R.: 1.89, IC 95%: 1.13-3.17, p = 0.016), un índice de SIRS mayor de 2 (O.R.: 1.99, IC 95%: 1.19-3.33, p = 0.009), los focos abdominal, respiratorio y de origen desconocido (O.R.: 2.30, IC 95%: 1.40-3.80, p = 0.001) y un TAE inadecuado (O.R.: 2.62, IC 95%: 1.56-4.41, p < 0.0001). Se analizó el grado de ajuste del modelo por medio del test Chi² de Pearson (0.6983) y test de Hosmer y Lemeshow (0.6676). La capacidad discriminativa se evaluó a través del área bajo la curva ROC (0.6998).

Discusión

En nuestro estudio la mortalidad global por causa infecciosa fue del 33.2%, dato equiparable a lo publicado en la literatura^{2, 4, 5, 8, 10-14}. Se incluyen 328 pacientes estudiados prospectivamente desde junio de 1997 a marzo de 2000. Se diagnosticaron 169 episodios intrahospitalarios y 159 extrahospitalarios.

El foco de sepsis más frecuente fue el respiratorio, seguido por el de la vías urinarias. Se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de los microorganismos aislados según el origen nosocomial o no del episodio. Entre las 176 cepas aisladas de pacientes con episodios intrahospitalarios la especie más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus aureus* (29.5%), seguida por estafilococos coagulasa negativos (18.8%), *Escherichia coli* (8.5%), enterococos (7.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.4%) y otros.

Para los aislamientos de origen extrahospitalarios (n°: 168) la especie más frecuente fue *Escherichia coli* (19.6%), seguida por *Staphylococcus aureus* (17.3%), *Streptococcus pneumoniae* (14.9%), estafilococos coagulasa negativos (10.1%) y otros.

Un 27.4% de los pacientes no tuvo ninguna enfermedad de base. El resto presentaba una o más enfermedades de base asociadas al episodio de bacteriemia. Esto no se relacionó en forma significativa con la evolución.

La mortalidad fue afectada por el tipo de antibióticos indicados. La mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento adecuado a la sensibilidad *in vitro* de la bacteria aislada de sangre. Entre los pacientes que recibieron tratamiento inapropiado la mortalidad fue mayor; (O.R.: 2.61, IC 95%: 1.59-4.29), $p < 0.0001$. Este hecho se había evidenciado también en otros estudios^{8,9}. En el estudio de Ibrahim y col.¹⁴ la mortalidad en pacientes tratados en forma inapropiada fue del 61.9% y en el nuestro del 49.5% (no todos nuestros pacientes eran de área crítica). En el citado estudio la mortalidad en pacientes tratados adecuadamente fue del 28.4% y en nuestro estudio del 26.8%.

Es lógico esperar que la administración de antibióticos activos contra el microorganismo esté asociada a un mejor pronóstico. No resulta claro por qué utilizando normas de tratamiento según foco y según origen nosocomial o no del episodio, aceptadas universalmente, el 29.6% de nuestros pacientes recibió tratamiento inadecuado. En el estudio publicado por Ibrahim y col. este porcentaje fue similar (29.9%). El tratamiento inadecuado fue más frecuentemente indicado en los episodios intrahospitalarios; O.R.: 2.61, IC 95%: 1.59-4.28, $p < 0.0001$. En esos episodios los microorganismos Gram positivos resistentes a vancomicina fueron los más frecuentemente aislados.

En concordancia con la literatura se observó un aumento de la mortalidad a medida que se sumaban criterios de SIRS⁴. Este aumento de la mortalidad puede ser atribuido a una respuesta inflamatoria sistémica severa. Al mismo tiempo, la sumatoria de criterios de SIRS se asoció con la positividad del hemocultivo. Por dichos motivos la intensidad del SIRS nos fue útil para predecir la positividad del hemocultivo, así como para identificar un grupo de pacientes de mayor gravedad a los que habría que garantizar una mayor cobertura antibiótica empírica según la prevalencia de cepas aisladas por foco de sepsis y origen nosocomial o no del episodio.

En el trabajo publicado por Pittet¹¹ la edad y la presencia de enfermedades de base en actividad, tuvieron correlación con la mortalidad. En nuestro estudio hemos observado diferencias significativas de mortalidad por causa infecciosa para la edad mayor de 70 años, O.R.: 1.73, IC 95%: 1.07-2.79, $p = 0.02$. No observamos relación entre la mortalidad por causa infecciosa y la presencia o no de enfermedad de base.

La mortalidad por causa infecciosa se asoció en forma estadísticamente significativa por análisis multivariado con: la edad > 70 años, el foco de sepsis (abdominal, pulmonar, o desconocido), la intensidad del SIRS > 2 y con el tratamiento empírico inapropiado. Por análisis univariado la presencia simultánea de dos microorganismos diferentes en sangre se correlacionó significativamente con la mortalidad por causa infecciosa. Esta correlación no se mantuvo en el análisis multivariado.

Por lo tanto podemos concluir que en nuestro hospital, siguiendo las normas internacionalmente aceptadas de tratamiento antibiótico según foco de sepsis y origen nosocomial o no del episodio, y con el conocimiento de los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos, un 29.6% de los pacientes recibieron tratamiento empírico inapropiado, y esto influyó negativamente en la mortalidad por causa infecciosa.

Nuestro estudio fue llevado a cabo en un solo hospital y por lo tanto no podemos generalizar sus resultados, pero los médicos que enfrentan pacientes críticamente enfermos deben balancear la necesidad de indicar un tratamiento antibiótico apropiado y el riesgo que conlleva un tratamiento innecesario. Entre estos riesgos está el de someter al paciente a efectos adversos, y a la institución a la selección de cepas resistentes a los antibióticos.

Sugerimos iniciar, en pacientes mayores de 70 años, con sospecha de bacteriemia con foco abdominal o respiratorio o de origen desconocido y con 2 o más criterios de SIRS, un tratamiento precoz y de amplio espectro y, luego reformular dicho tratamiento siguiendo los resultados de los cultivos y de la evolución clínica.

Agradecimiento: el análisis estadístico y la revisión crítica del estudio fue efectuado por la Dra. Vilma Irazola, Programa de Efectividad Clínica, U.B.A.

Bibliografía

1. Trish Perl, Dvorak LA, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274: 338.
2. Ailko WJ, Bossink AB, Gorenveld JC, Hack E, Thijs LG. Prediction of mortality in febrile medical patients: how useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest* 1998; 113: 1533-9.
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference criteria: Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-75.
4. Rangel Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicentric prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Amer Resp Crit Care Med* 1996; 154: 617-24.
6. Haug JB, Hatrhus S, Kalager T, et al. Bloodstream infection at a Norway university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 246-56.
7. Opal SM, Fisher Jr CJ, Dhainaut JA, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115-24.
8. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology,

- epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 584-602.
9. Leibovici L, Konigsberger I, Pitlik SD, et al. Patients at risk for inappropriate antibiotic treatment of bacteremia. *J Intern Med* 1992; 231: 371-4.
 10. Rangel-Frausto M. The epidemiology of bacterial sepsis. *Inf Dis Clin of North America* 1999; 13: 299-312.
 - 11- Pittet D, Thievaux B, Wenzel RP, et al. Importance of preexisting comorbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-72.
 12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A multicentric prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
 13. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.
 14. Ibrahim E.H., Sherman G, Ward S, et al. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.
 15. CDC Definitions for Nosocomial Infections 1988, Special Articles. *Am J Infect Control* 1988;16: 128-40.

Y llegamos a otro problema. ¿Debe repatriarse a los que emigraron? Es lógico que así sea si es que quieren volver y lo manifiestan; si están de acuerdo con las condiciones económicas en que desarrollan su actividad los demás investigadores que se han quedado, si aceptan de antemano que los sueldos que recibirán no alcanzarán a los que tenían en el extranjero, y que los subsidios para la investigación son todavía suficientemente magros para obligar al investigador a elegir temas que no requieran grandes erogaciones. Si ante este panorama deciden volver hay que facilitar su retorno y su instalación porque son argentinos que quieren a su propia patria y hacen algunos sacrificios para ello. Por el contrario, si hay reticencia y exigencias, si se ponen otras condiciones que un trato digno y respetuoso de la inalienable libertad de pensar e investigar, es mejor cortar por lo sano, pues la experiencia del Consejo de Investigaciones es ya suficiente para demostrar el fracaso de los intentos de recobrar investigadores que se han ido en otras épocas. Al poco tiempo, pese a las ventajas que se les ha ofrecido –préstamos para viviendas, traer sus enseres sin cargo, etc.– vuelven a los laboratorios que ocupaban en el extranjero, racionalizando su decisión con críticas acerbas a las condiciones que prevalecen en la Argentina. Esto es la realidad. Los que hemos vivido algunos años trabajando fuera del país sabemos que nuestra decisión de volver se debe a múltiples pequeñas cosas que se resumen en dos frases "Nos gusta vivir en la Argentina y nos debemos a ella".

Alfredo Lanari (1910-1985)

Visión retrospectiva mirando hacia adelante. *Medicina (Buenos Aires)* 1978; 38: 206