

## Bacteriemia: revisión narrativa de la literatura

### Bacteremia: narrative review of the literature

Oscar Vicente Vergara Serpa<sup>1</sup>, Nehomar Eduardo Pájaro Galvis<sup>2</sup>, Karen Lucía Ruiz Pastrana<sup>3</sup>, Diego Leonardo Beltrán Garzón<sup>4</sup>, Steffany Isabel Tatis Geney<sup>5</sup>, Geraldine Lucía Ruiz Pastrana<sup>6</sup>, Bryan Trujillo Fernández<sup>7</sup>, Brian David Díaz Suazman<sup>8</sup>, Federico Muñoz Gaviria<sup>9</sup>, Jorge Rico Fontalvo<sup>10</sup>

Vergara Serpa OV, Pájaro Galvis NE, Ruiz Pastrana KL, Beltrán Garzón DL, Tatis Geney SI, Ruiz Pastrana GL, Trujillo Fernández B, Díaz Suazman BD, Muñoz Gaviria F, Rico Fontalvo J. Bacteriemia: revisión narrativa de la literatura. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2022;35(2): 73-81. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i2.670>

#### RESUMEN

**Objetivo:** unificar el tema de bacteriemias por bacterias grampositivas haciendo énfasis en *S. aureus* y por gramnegativas, algo que no está consolidado aun en la literatura y, además, reunir un conjunto de recomendaciones a la luz de la última evidencia científica, con el objeto de mejorar su tratamiento y pronóstico.

**Materiales y métodos:** búsqueda sistemática en las bases de datos ClinicalKey, PubMed, Nature, The Cochrane Library, Google Académico y Science Direct, en busca de artículos publicados hasta el 12 de noviembre de 2019 con relación a *bacteriemia*, utilizando términos incluidos en MeSH y DeCs.

**Resultados:** bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo, destacada por provocar una elevada morbilidad. Son más frecuente en los mayores de 65 años y, actualmente, las sepsis asociadas a la comunidad son las que tienen más participación en su génesis. La infección de vías urinarias es la primera causa de bacteriemias asociadas a la comunidad, principalmente por bacterias gramnegativas. La optimización del tratamiento antimicrobiano es clave en los resultados. Las considerables tasas de fracaso terapéutico y la influencia de la susceptibilidad antimicrobiana van a influir en el pronóstico de la enfermedad. Por lo anterior, los episodios causados por cepas resistentes como sensibles han conducido a la investigación de nuevos esquemas terapéuticos.

**Conclusión:** en los últimos años ha cobrado interés, la importancia de un tratamiento antimicrobiano empírico precoz, adecuado y su elección va a depender de los factores de riesgo del paciente, impactando en el pronóstico global de la infección.

**Palabras claves:** bacteriemia, bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, endocarditis, *Staphylococcus aureus*.

<sup>1</sup> Médico internista, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico internista, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Médico general, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Médico internista, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Ibagué, Colombia.

<sup>5</sup> Médico general, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

<sup>6</sup> Médico general, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

<sup>7</sup> Médico general, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

<sup>8</sup> Médico general, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.

<sup>9</sup> Médico general, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia.

<sup>10</sup> Médico nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia.



## ABSTRACT

**Objective:** to unify the issue of bacteremia by gram-positive bacteria with emphasis on *S. aureus* and gram-negative bacteria, something that is not yet consolidated in the literature and, in addition, to gather a set of recommendations in the light of the latest scientific evidence, in order to improve its treatment and prognosis.

**Materials and methods:** systematic search in the databases ClinicalKey, PubMed, Nature, The Cochrane Library, Google Scholar and Science Direct, in search of articles published until November 12, 2019 in relation to bacteremia, using terms included in MeSH and DeCs.

**Results:** bacteremia is defined as the presence of viable bacteria in the bloodstream, highlighted by causing high morbidity and mortality. They are more frequent in those over 65 years of age and, currently, the knowledge associated with the community are the ones that have more participation in their genesis. Urinary tract infection is the leading cause of community-associated bacteremia, mainly by gram-negative bacteria. Optimizing antimicrobial treatment is key to the results. The considerable rates of therapeutic failure and the influence of antimicrobial susceptibility will influence the prognosis of the disease. Therefore, the episodes caused by resistant and sensitive strains have led to the investigation of new therapeutic schemes.

**Conclusion:** in recent years the importance of an early, adequate empirical antimicrobial treatment has gained interest and its choice will depend on the patient's risk factors, impacting on the overall prognosis of the infection.

**Keywords:** bacteremia, gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, endocarditis, *Staphylococcus aureus*.

## INTRODUCCIÓN

Con frecuencia se utiliza equivocadamente la palabra *bacteremia* para referirse a la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Aunque en inglés esta locución es adecuada, dada la adaptación en ese idioma del término francés *bactériémie* (acuñado por Vulpian en 1874), en nuestro idioma español, dicho vocablo debe conservar la raíz completa en el prefijo, por lo que la forma correcta es *bacteriemia*.<sup>1</sup>

Bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo. Este concepto no es sinónimo de *sepsis*, ya que puede ser transitoria y/o asintomática.<sup>2</sup> Se documenta dependiendo del germen que crezca en el cultivo (grampositivos y/o gramnegativos), y puede ser adquirida en la comunidad en pacientes sanos (causada principalmente por *S. aureus* meticilinosensible y enterobacterias. Se conoce como bacteriemia primaria, o en el ámbito hospitalario, y bacteriemia secundaria, en pacientes enfermos en la comunidad o portadores de dispositivos médicos invasivos.<sup>3</sup> En cualquiera de estos dos escenarios, el tratamiento antimicrobiano empírico apropiado disminuye la mortalidad. Sin embargo, a veces la bacteriemia no se aclara y el paciente no mejora clínicamente, lo que comúnmente indica la existencia de endocarditis infecciosa u otros focos metastásicos distantes. Esta situación se conoce como: bacteriemia complicada.<sup>4</sup> Alrededor de 250 000 casos de bacteriemia ocurren cada año en los Estados Unidos de Norteamérica. De esos, el 90% de las infecciones están relacionadas con el uso de catéter. Así mismo, Estados Unidos disminuyó de 3,64 a 1,65 infecciones de catéter-día entre 2001 y 2009 solo por medio de campañas para erradicar la bacteriemia y la sepsis.<sup>5</sup>

En Colombia se realizó un estudio observacional, multicéntrico, entre enero de 2001 y junio de 2008, donde se determinaron los principales aislamientos en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Los microorganismos

encontrados fueron: *Staphylococcus coagulasa* negativo (39,6%) registrando una tasa de resistencia a la oxacilina superior al 70%; *Staphylococcus aureus* (12,3%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%) y *Escherichia coli* (5,7%), registraron una tasa de resistencia más baja; *Acinetobacter baumannii* (4,0%), con una tasa de resistencia a carbapenémicos que superó el 50%; y, *Pseudomonas aeruginosa* (3,8%)<sup>6</sup>

Existen consideraciones especiales dentro del marco de hospitalización de cada paciente. Por ejemplo, los hospitalizados por quemaduras tienen una probabilidad mayor de bacteriemias nosocomiales ya que el tejido necrótico en las heridas aumenta la susceptibilidad a la infección por *Pseudomonas*.<sup>7</sup> Aquellos con neoplasias hematológicas y un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup> parecen estar en mayor riesgo de bacteriemias cuando se comparan con pacientes con tumores sólidos.<sup>8</sup> Así mismo, todos los dispositivos intravasculares confieren un peligro de infección. La incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso periférico (CVP) es baja (menos del 0,2%) pero se ha estimado que 1:3 infecciones por catéteres se deben a *S. aureus*.<sup>9</sup> Por otro lado, bacteriemias relacionadas con catéter venoso central (CVC) por bacilos Gram negativos debería hacer sospechar una contaminación, y la infección relacionada a bacterias anaeróbicas es extremadamente rara<sup>9</sup>; aunque, los CVC sin balón y catéteres de la arteria pulmonar presentan mayor riesgo de bacteriemias comparándolos con catéteres CVP, y disminuyen si el sitio de inserción es subclavio.<sup>10</sup>

Antes de la década de 1980, los aerobios gramnegativos eran los organismos predominantes asociados con bacteriemias. Desde entonces, los aerobios grampositivos, por ejemplo, como *Stafilococos coagulasa* negativos, *S. aureus* y *Enterococcus*, han aumentado en importancia y en infecciones provenientes en la comunidad.<sup>11</sup>

La siguiente revisión tiene como objetivo unificar el tema de bacteriemias por grampositivos haciendo énfasis en *S. aureus* y por gramnegativos, algo que no está consolidado

aun en la literatura y además reunir un conjunto de recomendaciones a la luz de la última evidencia científica, para mejorar su tratamiento y pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron consultadas las bases de datos ClinicalKey, PubMed, Nature, The Cochrane Library, Google Académico y Science Direct, en busca de artículos publicados hasta el 12 de noviembre de 2019 con relación a *bacteriemia*. Se realizaron búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio para evitar la pérdida de información relevante. Fueron utilizados los siguientes criterios de búsqueda, diseñados a partir de términos incluidos: bacteremia, endocarditis, gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus*.

Se incluyeron los artículos correspondientes a cartas al editor, revisiones narrativas, reportes de casos y revisiones sistemáticas que incluyeran o no meta-análisis y ensayos controlados aleatorizados. Se excluyeron los artículos sin acceso al texto completo o que duplicaban la información. Los autores se dividieron en cuatro grupos para efectuar la identificación de la literatura, rastreo, elegibilidad e inclusión de los registros obtenidos en la búsqueda bibliográfica, concepción y diseño de la propuesta, ajuste a la base de datos, análisis de datos, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* es un coco Gram coagulasa positivo, catalasa positiva que se agrupa en racimos. Puede colonizar asintóticamente a individuos sanos, mediado por patrones de temporalidad: colonización continua que está en un 15 % de la población portadora; colonización intermitente que está en un 70%; y, en no portadores que corresponde a un 15 %. Su lugar predilecto de colonización son las fosas nasales; otro lugar son garganta y peritoneo. Tener en cuenta que colonización no indica infección, pero sí la precede.<sup>10</sup> Su mecanismo de transmisión es por contacto directo, generalmente piel con piel con un individuo colonizado o infectado, teniendo acceso por proteínas adhesinas [proteína A o B de unión a la fibronectina (FnBPA o FnBPB)], proteína A de superficie regulada por hierro (IsdA), factor de aglutinamiento A o B (ClfA o ClfB), colágeno adhesina (Cna), fibronectina y citoqueratina. *Staphylococcus aureus* también puede regular la afluencia de polimorfonucleares (PMN) por medio de inhibidores de la quimiotaxis de proteína de *S. aureus* (CHIPS) y proteína inhibitoria quimiotaxis de PMN (FLIPr). También pueden inhibir la vía de señalización del complemento, mediante el inhibidor del complemento estafilocócico (SCIN), proteína de unión al complemento extracelular (Ecb) o proteína de tipo superantígeno estafilocócico (SSL7).

El *S. aureus* fagocitado puede sobrevivir dentro de los PMNs al producir catalasa, superóxido dismutasa, inhibidor de la peroxidasa estafilocócica (SPIN), estafilocantina

(contra el estallido oxidativo bactericida generado por los PMNs). Las leucocidinas de *S. aureus* incluyen proteínas formadoras de poros grandes (toxina  $\alpha$  y varias leucocidinas de dos componentes, como las toxinas Pantón-Valentine leucocidina (PVL) y péptidos pequeños (PSM). Las toxinas superantígenas [toxina del síndrome de choque tóxico 1 (TSST1)], enterotoxina tipo A (SEA), contribuyen a la inflamación exuberante por la activación no específica de las células T (formación de superantígeno).<sup>11</sup>

Los factores de riesgos para desarrollar infección por *S. aureus* y determinar el inicio de una terapia empírica se documentan en la Tabla 1.<sup>13,50,171</sup>

La clínica de una bacteriemia por grampositivos es inespecífica y se debe sospechar si es por utilización de catéteres; y, si es continua, con endocarditis infecciosa (EI) o embolismos sépticos. Puede cursar con fiebre, escalofríos, flebitis en el lugar de inserción del catéter, signos de sepsis y shock séptico.<sup>12</sup>

Se debe pensar en bacteriemia por catéter venoso central (CVC) al cumplir uno de los siguientes criterios:

1. Presentar un patógeno cultivado a partir de uno o más hemocultivos, y no estar relacionado con una infección en otro sitio.
2. Presentar uno de los siguientes: fiebre, escalofríos, inflamación o purulencia en el sitio de inserción, hipotensión.
3. Si el organismo es un comensal común, debe estar presente en dos o más hemocultivos extraídos en ocasiones separadas.
4. Mejoría clínica dentro de las siguientes 24 horas a la extracción del catéter. Tener en cuenta que la remoción rutinaria del catéter no es necesaria en ausencia de confirmación microbiológico.<sup>12</sup>

La definición de *tiempo diferencial a la positividad* se refiere al crecimiento detectado a partir de la muestra del núcleo del catéter al menos dos horas antes de que se detecte crecimiento a partir de la muestra de la vena periférica. La sensibilidad y especificidad para esta técnica son muy buenas (85% y 91%, respectivamente).<sup>13</sup>

Las técnicas diagnósticas de cultivos no son objetivo de este estudio, solo se nombrarán y se consignarán las características más importantes de cada una en la Figura 1.<sup>13-15</sup>

La prevalencia de EI entre los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* es del 25% al 32 %; y, por *Staphylococcus lugdunensis* es del 50%<sup>16</sup>; mientras que las bacteriemias por *Brucella* o por *Campilobacter* no se sospechan clínicamente porque generan pocos síntomas, pero la posibilidad de desarrollar EI supera el 50%. Por lo tanto, para el diagnóstico se debe realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) siempre y cuando la ecocardiografía transtorácica (ETT) no es suficiente para descartar la EI a pesar de la sospecha clínica alta.<sup>16</sup>

Las vegetaciones valvulares pueden progresar dentro de la primera semana después del inicio de la bacteriemia; por lo tanto, la mayoría es partidaria de realizar ETT de cinco a siete días después del diagnóstico.<sup>17</sup> Otras técnicas



Tabla I. Factores de riesgos para desarrollar infección por *S. aureus*.<sup>11</sup>

Factores de riesgos para desarrollar infección por *S. aureus*.

Bacteriemia previa por *S. aureus*.

Hospitalización prolongada (por más de 15 días).

Hospitalización en unidad de cuidados intensivos.

Residencia en asilo de ancianos.

Uso de antimicrobianos en los últimos tres meses, en especial con quinolonas y cefalosporinas.

Uso de hemodiálisis.

Heridas crónicas en la piel.

Uso de dispositivos invasivos.

Colonizados asintomáticos.

Usuarios de drogas endovenosas.

Alcohólicos.

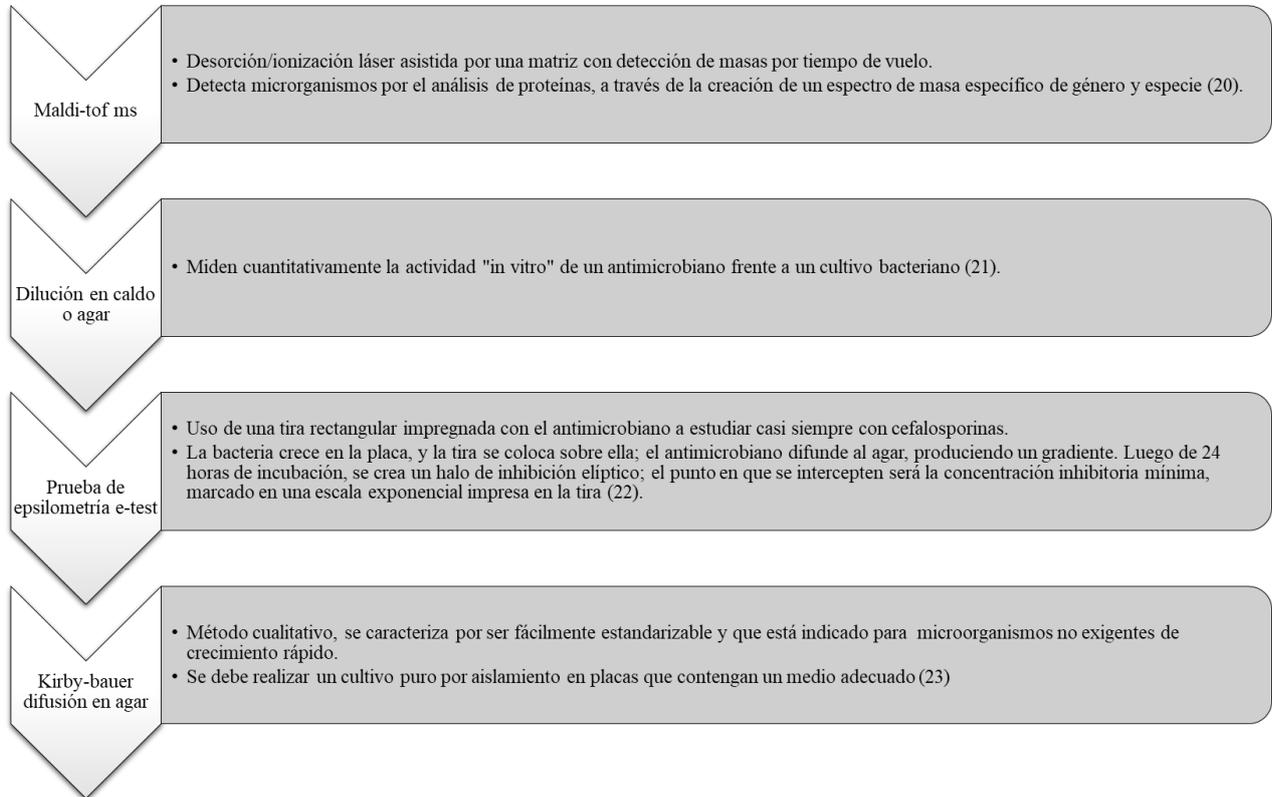
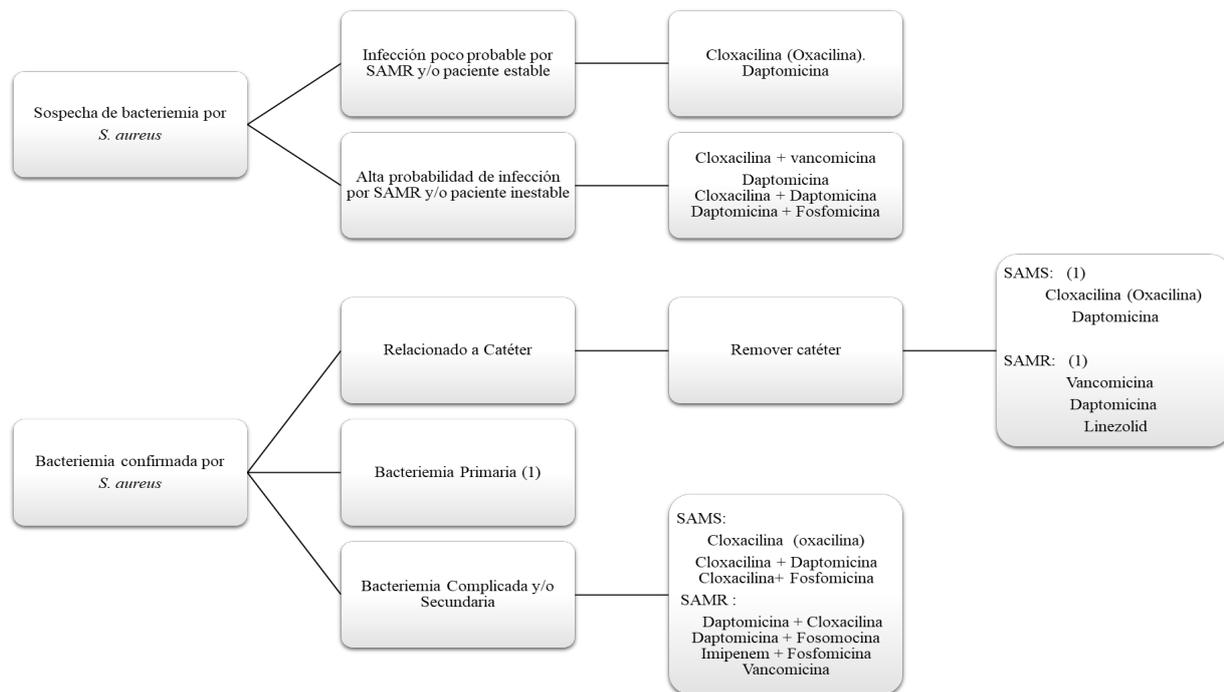


Figura I. Técnicas diagnósticas de cultivos de microorganismos.<sup>13-15</sup>

diagnósticas para EI son: F-fluoroglucosa (18F-FDG) PET-CT, tomografía de corte fino y la resonancia magnética nuclear.<sup>18</sup>

Para el tratamiento de una bacteriemia (Figura 2) que cause EI por *S. aureus* resistente a metilina, la vancomicina es el medicamento de elección. Daptomicina, fosfomicina y netilmicina se consideran alternativas al tratamiento. Se recomienda la daptomicina en EI por *S. aureus* para pacientes alérgicos a la penicilina, en caso de resistencia a la metilina y con MIC para vancomicina mayor a 2. Se debe administrar a dosis altas y se propone combinarla

con un segundo antimicrobiano.<sup>15</sup> En el tratamiento antimicrobiano para EI por *Enterococcus faecalis* se propone la combinación de ampicilina y ceftriaxona en vez de amoxicilina y gentamicina.<sup>19</sup> Esta nueva combinación es de elección para infecciones causadas por cepas con alta resistencia a los aminoglucósidos. La mayoría de los estudios de cohortes sobre tratamiento de la endocarditis estafilocócica con daptomicina son series relativamente pequeñas y heterogéneas en las que previamente se ha utilizado vancomicina. En EI por *S. aureus* sensible a metilina y en pacientes con válvulas biológicas, la



**Figura 2.** Estrategia terapéutica para bacteriemia por *S. aureus*.

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a metilina.

(1) Realizar igual tratamiento dependiendo del germen aislado.

Fuente. Elaboración propia, tomado de la referencia (20).

oxacilina es un antibiótico más activo que la vancomicina contra los estafilococos y tiene poca toxicidad<sup>20, 21</sup>

La terapia sistémica con antimicrobianos, generalmente, no se requiere en las siguientes circunstancias:<sup>19</sup>

1. Hemocultivos positivos obtenidos a través de un CVC con cultivos negativos a través de CVP.
2. Ausencia de características clínicas que sugieran infección.
3. Flebitis en ausencia de infección
4. Cultivo positivo de la punta del catéter en ausencia de signos clínicos de infección.

El tiempo de tratamiento antimicrobiano de una bacteriemia no complicada es de 7 a 14 días; en cambio, una bacteriemia complicada requiere de 4 a 6 semanas.<sup>22</sup>

La bacteriemia no complicada se define como: exclusión de endocarditis y de reemplazo valvular, resultados negativos de hemocultivos 2 y 4 días después de la serie inicial, y defervescencia dentro de las 72 h posteriores al inicio de una terapia antibiótica efectiva.<sup>21</sup> Por otro lado, el fracaso del tratamiento se define como: muerte dentro de los 30 días posteriores al tratamiento, bacteriemia persistente (más de 10 días) después del inicio de la terapia apropiada y nuevo episodio de bacteriemia dentro de los 60 días posteriores al finalizar el tratamiento.<sup>22</sup>

### Bacteriemia por gramnegativos

La bacteriemia por bacilos gramnegativos es un problema de salud en todos los escenarios clínicos. Presenta una mortalidad entre el 12% y 38%, y este porcentaje aumenta

si produce sepsis y shock séptico. La mortalidad varía dependiendo, en parte, de una terapia antimicrobiana oportuna y apropiada debido a que por cada hora de atraso en la administración de la terapia hay un aumento en la mortalidad del 7%.<sup>23</sup>

En los Estados Unidos de Norteamérica, el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) informó que, de 1986 a 2003, la proporción de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes de UCI causada por patógenos gramnegativos se mantuvo estable, aproximadamente 25% a 30%.<sup>24</sup>

En Colombia, un estudio concluyó que los pacientes hospitalizados están más propensos a padecer bacteriemia por gramnegativos, manifestando que la proporción estimada de patógenos aislados en hemocultivos en las diversas ubicaciones geográficas demostró mayores tasas y tendencias estacionales en lugares más cercanos al ecuador.<sup>25</sup> Por otro lado, los bacilos gramnegativos causan una mayor proporción de bacteriemias de aparición en la comunidad que las de inicio en el hospital, principalmente en pacientes mayores de 65 años en un 81% de los casos y están más relacionadas con infecciones primarias de las vías urinarias, abdomen y tracto respiratorio inferior.<sup>26</sup>

Los factores de riesgos para desarrollar infección por los diferentes gérmenes gramnegativos según el tipo de resistencia antimicrobiana y determinar el inicio de una terapia empírica se documentan en la Tabla 2.<sup>27-29</sup>



**Tabla 2.** Factores de riesgos para desarrollar infección por los diferentes gérmenes gramnegativos según el tipo de resistencia antimicrobiana.

Riesgos para infecciones por gérmenes productores de betalactamasas tipo AmpC.<sup>27</sup>

- Hospitalización prolongada (mayor a 15 días)
- Vivir en residencia de ancianos
- Uso de antimicrobianos menor a 3 meses
- Uso de catéteres urinarios
- Quimioterapia reciente
- VIH

Riesgos para infecciones por gérmenes tipo BLEE.<sup>28</sup>

- Uso reciente de cefalosporinas de tercera generación
- Tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado
- Neutropénicos (menos de 500 leucocitos/mm<sup>3</sup>)
- Uso de corticoides (más de 10 mg de prednisolona al día) en el último año
- Quimioterapia o radioterapia menor a un año
- Postransplante
- Uso de terapia con agentes biológicos
- VIH
- Uso de catéteres permanentes
- Hospitalización prolongada
- Historia de infección urinaria a repetición
- Diabetes mellitus
- Desnutrición
- Resistencia a levofloxacino
- Presencia de tumor sólido
- Metástasis

Riesgos infecciones por *Pseudomonas spp.*<sup>29</sup>

- Estancia hospitalaria prolongada
- Ventilación mecánica
- Uso de catéter venoso central
- Hemodiálisis
- Quimioterapia
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro mayor a 7 días
- Inmunosupresión
- Quemados
- Tumores sólidos
- Enfermedades autoinmunes

Existen mecanismos de acción para producir bacteriemias y resistencia antimicrobiana en los gérmenes gramnegativos. Las betalactamasas de tipo AmpC hidrolizan penicilinas<sup>6</sup> y puede existir también de espectro extendido (BLEE) que van a hidrolizar cefalosporinas de cuarta generación.<sup>30</sup> Se producen de forma constitutiva (en ausencia de genes reguladores tipo ampD o ampR) o inducible, y de esta producción depende la expresión del gen blaAmpC. Si están bajos los niveles de genes reguladores, la producción será baja, por lo tanto, confiere un fenotipo de resistencia natural o salvaje. El ejemplo claro de este grupo es *Escherichia coli*. Pero, si hay sobreexpresión de blaAmpC mediada por mutaciones, la resistencia va a ser alta, y ejemplos de este grupo son *Aeromonas spp*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (indol positivo), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.* y *Serratia spp.*, que cuentan con mecanismo intrínseco de resistencia, mutadas o no mutadas.<sup>31</sup>

Las tipo BLEE tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera generación y cuarta generación, monobactámicos, pero no a cefoxitina ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico. Estas betalactamasas pertenecen a la clase A de Ambler (TEM, SHV, CTX-M y otras menos prevalentes como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO). Otras enzimas BLEE también pertenecientes a la clase A, aunque del subgrupo 2BER, por ejemplo, CMT (complex mutant TEM -TEM-50), combinan una cierta resistencia a la inhibición por el ácido clavulánico.<sup>32</sup>

No es fácil la detección de las bacterias BLEE en el laboratorio ya que depende de su expresión fenotípica y de la presencia de mecanismos de resistencia. Existen pruebas que son específicas y rápidas, por ejemplo: ChromID ESBL (bioMérieux) Brilliance ESBL agar

(Oxoid) CHROMagar™ ESBL (CHROMagar). La técnica llamada Cica-beta-Test (Kanto Chemical), que usa una cefalosporina cromogénica (HMRZ-86)/ácido clavulánico, no solo hace diagnóstico de bacterias BLEE, sino también diferencia si son metalobetalactamasas y AmpC hiperproductoras mediante el uso de EDTA y ácido borónico respectivamente.<sup>33</sup> Otras pruebas más específicas son Test en 3D, Agar cefoxitina (importante para diferenciar patrón tipo BLEE de AmpC, al ser este último resistente a Etest de cefotetán/cloxacilina).<sup>34</sup>

Un score para determinar la probabilidad pretest de cursar con infecciones por gérmenes productoras de BLEE en las primeras 48 horas de la admisión hospitalaria es el puntaje

de Tumbarello. En 2011, Tumbarello et al propusieron una escala, de acuerdo a los factores de riesgo (Tabla 3), encontrando valores de sensibilidades del 72% y 34%, y especificidad de 34% y 81% para puntajes  $\geq 3$  y  $\geq 6$ , respectivamente.<sup>35</sup>

En los pacientes con bacteriemia por gérmenes gramnegativos (enterobacterias exclusivamente) y sospecha de endocarditis, el score NOVA que tiene los siguientes criterios de clasificación: 1) Número de hemocultivos positivos (mayor a 3) (5 puntos), 2) Fuente desconocida de bacteriemia (4 puntos), 3) Enfermedad valvular previa (4 puntos), 4) Auscultación del soplo cardíaco (1 punto). Para un total de 12 puntos. Obteniendo una sensibilidad de

**Tabla 3.** Variables del puntaje de Tumbarello.

Parámetro	Puntaje
Hospitalización reciente <sup>a</sup>	3
Admisión de otro centro de cuidado en salud	3
Índice de comorbilidad Charlson $\geq 4$	2
Terapia previa con beta lactámicos y/o fluoroquinolonas <sup>b</sup>	2
Historia de cateterización urinaria <sup>c</sup>	2
Edad $\geq 70$ años 2	2

<sup>a</sup> Durante los 12 meses previos a la hospitalización índice

<sup>b</sup> Incluye el tratamiento con combinaciones  $\beta$  lactámicos/inhibidores  $\beta$  lactamasa, oxyminocefalosporinas y/o fluoroquinolonas durante los 3 meses previos a la admisión índice

<sup>c</sup> Durante los 30 días que preceden al cultivo índice

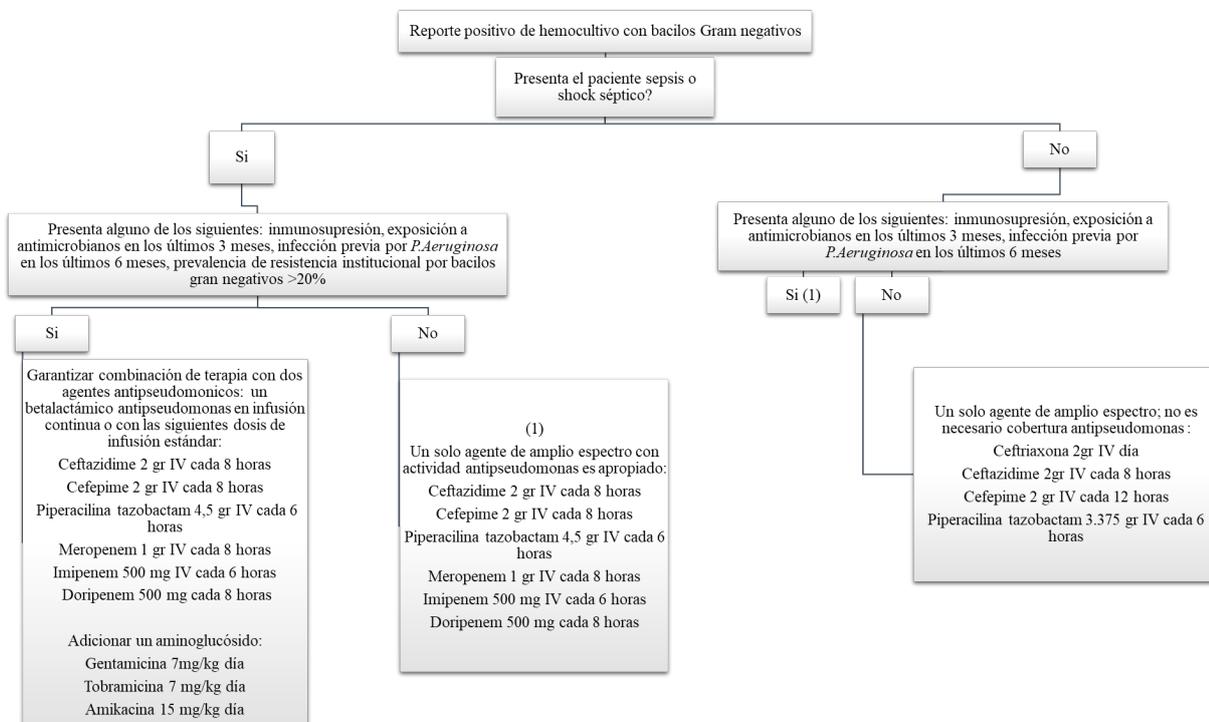


Figura 3. Tratamiento de bacteriemia por gramnegativos.

gr: gramos, IV: intravenoso, mg: miligramos, Kg: kilogramo.

(1): Utilizar el mismo tratamiento.

Fuente. Elaboración propia, tomado de (38-40)



100% especificidad de 29%. Interpretando el score como menor a 4 puntos NOVA; no es indicativo para realizar ecocardiograma en bacteriemias por enterobacterias<sup>(36)</sup>.

La bacteriemia por gramnegativos raramente ocurre espontáneamente sin infección en otro sitio. Por lo tanto, es probable que haya manifestaciones clínicas adicionales que varíen según el sitio de la infección primaria, por ejemplos síntomas, urinarios, gastroentéricos, respiratorios, etc.

Para definir el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos es necesario saber si el paciente tiene criterios de sepsis o shock séptico, factores de riesgo para desarrollar infección por *pseudomonas*, prevalencia institucional de resistencia a los bacilos gramnegativos mayor al 20%, infección por gérmenes tipo BLEE. Si el paciente presenta alguno de los criterios, se usa terapia combinada con dos agentes antipseudomonas. Para gérmenes tipo BLEE, imipenem, meropenem, doripenem. Todos asociados a gentamicina 7mg/kg/día, tobramicina 7mg/kg/día o amikacina 15mg/kg/día. Por el contrario, si los pacientes presentan factores de riesgo para gérmenes tipo AmpC o no presentan ninguno de los 4 criterios, utilizar monoterapia con ceftazidime 2gr IV cada 8h, Cefepime 2gr IV cada 12h, piperazilina-tazobactam 3,375gr IV cada 6h.<sup>38-40</sup> Se resume el tratamiento de bacteriemia por gramnegativos en la Figura 3<sup>38-40</sup>

Un estudio de cohorte retrospectivo de 856 adultos con bacteriemia por *Escherichia coli* sin factores de riesgo descritos que recibieron antimicrobianos durante menos de 10 días (corta duración) o más de 10 días (larga duración). Se compararon ambas terapias, reportando una curación a los 7 días en 80,8% vs. 79,3% ( $P > 0,05$ ), una mortalidad por todas las causas a los 90 días 4,9% frente al 6% ( $P > 0,05$ ) y una recaída a los 90 días en 5,4% vs. 4,4% ( $P > 0,05$ ). Concluyendo que se puede realizar una terapia de corta duración en pacientes sin factores de riesgo.<sup>41</sup>

En conclusión, en los últimos años ha cobrado interés la importancia de un tratamiento antimicrobiano empírico precoz, adecuado y su elección va a depender de los factores de riesgo del paciente, impactando en el pronóstico global de la infección.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pinzón, Alfredo. Bacteriemia. *Acta Médica Colombiana*. 2015; 40(1):70-70.
- Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):313-22.
- Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico [Bacterial bloodstream infections in critical patients]. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336-45
- Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5117-24.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated blood stream infections--United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(8):243-8.
- Cortés JA, Leal AL, Montañez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzmán L; GREBO. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):346-52.
- Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1757-1762.
- Kleinhendler E, Cohen MJ, Moses AE, Paltiel O, Strahilevitz J, Cahan A. Empiric antibiotic protocols for cancer patients with neutropenia: a single-center study of treatment efficacy and mortality in patients with bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(1):71-76.
- Septimus E, Hickok J, Moody J, Kleinman K, Avery TR, Huang SS, Platt R, Perlin J. Closing the Translation Gap: Toolkit-based Implementation of Universal Decolonization in Adult Intensive Care Units Reduces Central Line-associated Bloodstream Infections in 95 Community Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):172-7.
- Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033.
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-41.
- Almirante B. Diagnosis, treatment of bacteremia associated with the use of, vascular catheters: That provides a new clinical practice guide. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42(1):1-4.
- Lorente L. Conservative methods for diagnosing catheter-associated bacteremia. *Med Intensiva*. 2012;36(3):163-8.
- Maldonado Natalia, Robledo Carlos, Robledo Jaime. La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infect*. 2018; 22(1): 35-45.
- Li H, Torab P, Mach KE, Surrette C, England MR, Craft DW, et al. Adaptable microfluidic system for single-cell pathogen classification and antimicrobial susceptibility testing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(21):10270-10279.
- Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, Castanheira M, Dingle T, Hindler JA, et al; CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4):e01934-17.
- Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Microbiological diagnosis of bacteraemia and fungaemia: Blood cultures and molecular methods. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(5):335-340.
- Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, Genoni M, Gubler J, Zbinden R, Mueller NJ. Significance of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: report of 28 cases and review of the literature. *Infection*. 2008;36(4):314-21.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):69.e1-e49.
- Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):625.e1-625.e23.
- Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000088.
- David MZ, Dryden M, Gottlieb T, Tattévin P, Gould IM. Recently approved antibacterials for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other Gram-positive pathogens: the shock of the new. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):303-307.
- Jones RB, Paruchuri A, Shah SS. Prospective Trials Are Required to Alter Practice for Follow-up Blood Cultures for Gram-Negative Bacilli Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(2):315-316.
- Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-54.
- Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(6):915-22.
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, Musser JM. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant

- Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014;69(3):216-25
27. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al; Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial de Colombia. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008 [Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia]. *Biomedica.* 2010;30(3):371-81.
  28. Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. *J Infect Chemother.* 2017;23(2):117-119.
  29. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):52-9.
  30. Jones RB, Paruchuri A, Shah SS. Prospective Trials Are Required to Alter Practice for Follow-up Blood Cultures for Gram-Negative Bacilli Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 2;67(2):315-316.
  31. Tafur José David, Torres Julián Andrés, Villegas María Virginia. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infect.* 2008; 12(3): 227-232.
  32. Guerrero EMT, Saavedra FAT (2017). Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: Estudio de prueba diagnóstica. (Tesis de especialidad-publicada). Universidad Nacional de Colombia. Repositorio Institucional – Universidad Nacional de Colombia.
  33. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detection of resistance phenotypes in gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524-34.
  34. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al; Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):337.e1-337.e21.
  35. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-50.
  36. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Crèixems M, Bermejo J, et al; Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015;60(4):528-35.
  37. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, Lee NY, Chen PL, Lee HC, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(2):168-73
  38. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al; Bacteremia Duration Study Group. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(7):1091-1098.
  39. Lockwood AM, Perez KK, Musick WL, Ikwuagwu JO, Attia E, Fazoranti OO, et al. Integrating Rapid Diagnostics and Antimicrobial Stewardship in Two Community Hospitals Improved Process Measures and Antibiotic Adjustment Time. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(4):425-32.
  40. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):55-65.
  41. Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furi F, et al. Treatment duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(10):1077-1083.
- CORRESPONDENCIA:**  
Oscar Vergara-Serpa  
oscar.vergara.serpa@gmail.com
- Fecha de recepción: 21-03-2022.  
Fecha de aceptación: 31-05-2022.
- Conflicto de interés: ninguno, según los autores.  
Financiamiento: por los autores.
- CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:** Redacción del texto, búsqueda de la información, concepción e interpretación del análisis, revisión crítica del manuscrito y aprobación final: OV Vergara-Serpa, NE Pájaro-Galvis, KL Ruiz-Pastrana, DL Beltrán-Garzón, J Rico-Fontalvo. Búsqueda de la información, elaboración de gráficas, revisión crítica del manuscrito y aprobación final: SI Tatis-Geney, JL Ruiz-Pastrana. Búsqueda de la información y aprobación final: B Trujillo-Fernández, BD Díaz-Suazman, F Muñoz-Gaviria.