

12 | Bacteriemias y sepsis. Endocarditis

M. Macedo, G. Algorta, M. Vola, L. Pardo

Definiciones

Clásicamente se ha definido como sepsis a la respuesta inflamatoria sistémica frente a una infección. En los últimos años, a medida que se ha ido dilucidando la patogenia de esta entidad, han surgido nuevos términos para describir sus diferentes estadios, lo que ha resultado en denominaciones confusas que es preciso aclarar para comprender cuando nos encontramos frente a un paciente con sepsis.

- *Bacteriemia*: simplemente implica la presencia de bacterias en la sangre, independientemente de su magnitud, persistencia o respuesta que provoca en el huésped. Se encuentran tres patrones diferentes: 1) transitoria, la que ocurre luego de la manipulación de tejidos infectados (abscesos, forúnculos, celulitis), instrumentación sobre superficies mucosas infectadas (extracción dentaria, cistoscopia, cateterización ureteral, aborto aspirativo) y cirugía de sitios contaminados; 2) intermitente, debida a abscesos intraabdominales o viscerales no drenados, osteomielitis, artritis, meningitis, neumonía; 3) continua, es la característica principal de la endocarditis bacteriana y otras infecciones endovasculares. También se observa en las primeras semanas de la fiebre tifoidea y brucelosis. Otro patrón se observa en pacientes que están recibiendo antibióticos por vía sistémica, para los cuales el microorganismo infectante es sensible ("breakthrough" bacteriemia): cuando ocurre en etapas tempranas de la terapéutica se debe generalmente a concentraciones inadecuadas del antibiótico, y cuando ocurre más tardíamente se debe habitualmente a inadecuado drenaje del foco infeccioso o deterioro de las defensas del huésped.
- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)*: es un síndrome que se define por la presencia de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: 1) fiebre mayor a 38°C o hipotermia menor a 36°C; 2) frecuencia cardíaca mayor a 90 cpm; 3) frecuencia respiratoria mayor a 20 rpm, o pCO₂ menor a 32 mm de Hg; leucocitosis mayor a 12.000 o menor a 4.000/mm³; o más de 10% de formas inmaduras. Este síndrome puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas (traumas, quemaduras, etc.).
- *Sepsis*: es un SIRS que responde a una infección; por lo tanto, SIRS es una entidad amplia que incluye a la sepsis. Los pacientes con sepsis reúnen los cuatro criterios de SIRS; esta forma de identificar clínicamente a los pacientes con sepsis es bastante sensible, sin embargo es muy poco específica. La comprobación de bacteriemia en un paciente con SIRS sella el diagnóstico de sepsis.

- *Shock séptico*: es la situación de sepsis asociada a hipotensión, pese a una adecuada reposición de fluidos.
- *Septicemia*: es un término que ha caído en desuso pero que algunos autores todavía utilizan, refiriéndose a un síndrome severo asociado con evidencia de infección aguda y falla orgánica relacionada con la liberación de mediadores del tipo de las citoquinas en la circulación.

Estas definiciones surgidas de un consenso en el año 1991, son discutidas por varios investigadores, quienes consideraban que estos términos son demasiado amplios y poco específicos para la gran heterogeneidad de pacientes que son clasificados de acuerdo a las mismas. Dichos autores sugieren una revisión planteando que el principal defecto radica en que las definiciones describen síndromes clínicos más que procesos fisiopatológicos y que por ese motivo las estrategias terapéuticas no tienen el mismo efecto en todos los pacientes clasificados dentro de una misma definición.

Importancia

La sepsis es una de las principales causas de muerte en unidades de cuidado intensivo; la mortalidad varía entre 20% y 90%, dependiendo de factores como los siguientes.

- Tratamiento antibiótico instituido.
- Microorganismo responsable: se atribuye mayor mortalidad a la sepsis causada por *Enterococcus*, bacterias gramnegativas y hongos.
- Edad: los pacientes mayores de 40 años son los de mayor riesgo.
- Foco infeccioso primario: es mayor cuando el foco es respiratorio; le siguen en orden decreciente de mortalidad el origen cutáneo, abdominal, desconocido y urinario.
- Entorno en el que se adquiere la infección: la de origen nosocomial conlleva mayor mortalidad que la comunitaria.
- Magnitud de la bacteriemia.
- Naturaleza de la bacteriemia: la bacteriemia polimicrobiana es muy poco frecuente pero mucho más grave que la monomicrobiana.
- Presencia de enfermedades subyacentes y su severidad.
- Complicaciones de la sepsis: principalmente shock y su severidad.

Sin duda, el reconocimiento temprano y su tratamiento antes de llegar a la etapa de shock, es de fundamental importancia para reducir la mortalidad. El diagnóstico de laboratorio de sepsis plantea una serie de problemas que se discutirán posteriormente.

Etiopatogenia

La sepsis puede tener origen en infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias.

En la era preantibiótica, los microorganismos grampositivos eran los principales responsables. En el inicio de la era antibiótica comenzaron a observarse bacteriemias por gramnegativos que incluso superaron en número a las causadas por grampositivos.

En los últimos tiempos asistimos a la reemergencia de gérmenes grampositivos como importantes agentes de sepsis. El cambio fundamental que se observó en la década de los 90 es el aumento dramático en la incidencia de *Staphylococcus* coagulasa negativos como agentes significativos de bacteriemia; esto ha generado dificultades en la interpretación de los hallazgos de laboratorio, ya que la mayoría de ellos continúa representando contaminaciones más que

bacteriemias verdaderas. Los principales agentes de bacteriemia encontrados entre los años 1992 y 1993 en Estados Unidos son: *S. aureus*, *E. coli*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo viridans y *E. cloacae*.

En términos generales, las condiciones que predisponen a bacteriemia y fungemia incluyen:

- Edad extrema: los recién nacidos prematuros presentan especial riesgo.
- Enfermedades subyacentes, principalmente neoplasias hematológicas y no hematológicas, diabetes, insuficiencia renal en etapa de diálisis, cirrosis hepática, síndromes de inmunodeficiencia y condiciones que alteran la barrera cutánea (quemaduras graves, úlceras por decúbito).
- Procedimientos invasivos como la colocación de catéteres, sobre todo vasculares, cirugía de cualquier tipo, pero sobre todo del tracto digestivo y genitourinario, endoscopia gastrointestinal o genitourinaria.
- Medicación: fármacos inmunosupresores (corticoides, citotóxicos); tratamiento con antibióticos excesivo o inadecuado.

Aunque es imposible predecir clínicamente el tipo de germen que causa la sepsis, el conocimiento de factores favorecedores puede orientar a microorganismos de particular importancia. Por ejemplo: en pacientes esplenectomizados son frecuentes por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*); en cirróticos son frecuentes enterobacterias, vibrios, gérmenes encapsulados; en diabéticos se ve *Pseudomonas* spp., *S. aureus*, *Candida* spp.; en alcohólicos predominan *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*; en neutropénicos son comunes enterobacterias, *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Candida* spp.; en pacientes tratados crónicamente con esteroides se observan *Mycobacterium* spp., hongos, Herpesvirus.

Mediadores de la respuesta inflamatoria: la respuesta sistémica del organismo a una agresión como la infección involucra una complicada cascada de eventos que culminan en compromiso hemodinámico y daño orgánico. La inflamación localizada representa un intento del organismo de contener estos mecanismos ofensivos. Cuando la respuesta inflamatoria ya no puede ser contenida y los mecanismos de regulación se ven superados pueden tener lugar complicaciones sistémicas como la sepsis.

Las toxinas bacterianas tienen un rol preponderante en el desarrollo de sepsis. En las bacterias gramnegativas el lipopolisacárido (LPS), que se localiza en la membrana externa de la pared celular, tiene actividad endotoxina y es el componente vinculado a la sepsis por estas bacterias. El LPS posee tres constituyentes: antígeno O, core polisacárido y un fosfolípido en base a glucosamina llamado lípido A; este último posee la principal actividad tóxica del complejo LPS. Cuando las bacterias gramnegativas invaden el torrente sanguíneo y ocurre su destrucción, el LPS es liberado y se une a una proteína fijadora de LPS (LBP). El complejo LPS-LBP adhiere a un receptor de macrófagos unido a la membrana denominado CD14. Este mecanismo dispara la liberación de una cascada de mediadores inflamatorios farmacológicamente activos por parte de las células del huésped. Se cree que los más importantes dentro de estos mediadores son el factor de necrosis tumoral alfa (alfa-TNF) y la interleuquina-1 (IL-1), pero también están involucrados el factor de activación plaquetaria, leucotrienos, otras interleuquinas y varias moléculas de adhesión celular. Las cascadas del complemento y la coagulación son afectadas por la endotoxina a través de la activación del factor Hageman (factor XII). El resultado final de la activación de los mediadores de la sepsis es el compromiso hemodinámico y la falla orgánica. El alfa-TNF y las interleuquinas afectan el metabolismo

del ácido araquidónico resultando en la producción de leucotrienos, tromboxano A² y prostaglandinas que aumentan la permeabilidad vascular y provocan vasodilatación. Además se cree que el TNF es un buen depresor miocárdico.

El óxido nítrico es liberado por macrófagos y células endoteliales, cuya producción es inducida por la endotoxina, siendo un potente vasodilatador. Los neutrófilos estimulados liberan enzimas y radicales de oxígeno que aumentan el compromiso vascular y tisular.

La agregación plaquetaria y la activación de las cascadas de la coagulación y el complemento conducen a la coagulación intravascular diseminada.

Los ácidos teicoicos de la pared celular grampositiva tienen la propiedad de unirse a la LBP e inducir sepsis. Algunas exotoxinas también pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo la toxina del shock tóxico por *S. aureus*.

Diagnóstico de bacteriemia

El diagnóstico de laboratorio de bacteriemia se realiza mediante hemocultivo. Se denomina hemocultivo a la cantidad de sangre que se extrae de un único sitio de venopunción; este volumen de sangre se inocula en uno o más frascos de cultivo y constituye una muestra. Existen muchos métodos de hemocultivo, desde el método manual convencional, hasta modernos métodos automatizados que son los más utilizados hoy en día. En todos ellos se deben tener en cuenta una serie de condiciones estandarizadas que permiten obtener resultados interpretables.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE

Siempre que sea posible, la sangre para hemocultivo debe ser extraída por punción de vena periférica y no a través de catéteres vasculares. Antes de realizar la venopunción se debe realizar la correcta antisepsia de la piel y la desinfección de los tapones de los frascos de hemocultivo. La venopunción puede realizarse de varias maneras, pero se desaconseja la extracción directa en el frasco de cultivo, ya que el efecto de vacío puede provocar la aspiración de un volumen mayor del deseado, y además existe riesgo de reflujo del caldo de cultivo hacia la vena del paciente. Aunque es discutido, en general se recomienda no cambiar la aguja para inocular el frasco de hemocultivo, ya que no se ha demostrado que disminuya el porcentaje de contaminaciones y aumenta el riesgo de accidentes laborales. Las muestras deben enviarse al laboratorio lo antes posible. Pueden permanecer a temperatura ambiente por cortos períodos de tiempo; nunca se deben refrigerar.

NÚMERO DE CULTIVOS

Con volúmenes de sangre apropiados, dos o tres muestras de hemocultivo son suficientes para detectar la mayoría de los episodios de bacteriemia (más del 95%). En endocarditis con dos muestras se obtiene el germen en un 98% de las situaciones, si el paciente no ha recibido antibióticos. Este número de hemocultivos es adecuado para distinguir entre contaminantes y bacteriemias verdaderas, y se ha demostrado que un número mayor no tiene mejor rendimiento en este sentido, ya que habitualmente el 3% al 5% de los hemocultivos se contaminan. La obtención rutinaria de más de tres hemocultivos es costosa, aumenta innecesariamente el trabajo y contribuye a la anemia en los pacientes hospitalizados.

TIEMPO E INTERVALO DE LA TOMA DE MUESTRAS

Cuando la bacteriemia es intermitente, el episodio bacteriémico precede en 30 a 90 minutos

al pico febril. Por este motivo, idealmente la sangre debería recolectarse durante la hora previa al ascenso de temperatura esperado. En la práctica esto es muy difícil de prever y en general no se considera el ascenso de la temperatura. En cuanto al intervalo, no se han demostrado diferencias de rendimiento entre la toma de muestras separadas por períodos arbitrarios de tiempo y las realizadas simultáneamente. Debido a que los hemocultivos deben realizarse siempre que sea posible antes de iniciar la terapéutica antibiótica, ya que en muchos casos los sistemas automatizados más nuevos pueden detectar desarrollo bacteriano en pocas horas, parece más conveniente realizar dos a tres tomas en la primer hora, para evitar el retraso diagnóstico y terapéutico y adecuarlo a las condiciones clínicas y logísticas. Existen recomendaciones específicas para algunas situaciones particulares: frente a la sospecha de endocarditis infecciosa se deben obtener 3 hemocultivos en las primeras 24 hs de evaluación; si a las 24 hs estos son negativos se obtendrán 2 más. Si el paciente ha recibido antibióticos las dos semanas previas, se recomienda realizar dos muestras de hemocultivo por día durante tres días. Ante un cuadro de fiebre de origen desconocido se obtendrán 2 hemocultivos inicialmente; a las 24 a 36 hs se realizarán 2 o más inmediatamente antes del ascenso térmico esperado, realizando 4 muestras en 48 horas.

VOLUMEN DE SANGRE POR FRASCO

Es una variable crítica en relación al rendimiento de la recuperación microbiana, especialmente en pacientes adultos en quienes la bacteriemia es generalmente de escasa magnitud (típicamente <10 ufc/ml y frecuentemente <1 ufc/ml), aunque también en niños, los que habitualmente presentan bacteriemias >5 ufc/ml y muchas veces >100 ufc/ml. En adultos, cada mililitro de sangre adicional aumenta la recuperación microbiana en un 3% a 5%. Los volúmenes de sangre recomendados para cada muestra de hemocultivos son 20 a 30 ml en adultos, siendo 10 ml el límite inferior aceptado; en niños 1 a 5 ml son suficientes, y volúmenes mayores no son recomendados debido a la menor volemia que poseen.

RELACIÓN SANGRE-CALDO DE CULTIVO

Respetando los volúmenes de sangre recomendados, se considera apropiado una relación sangre/caldo entre 1:5 y 1:10. Diluciones mayores o menores disminuyen la posibilidad de recuperación de bacterias, las primeras por excesiva dilución de los microorganismos y las segundas por insuficiente dilución de factores inhibidores naturales y agentes antibacterianos presentes en la sangre.

MEDIOS DE CULTIVO Y ANTICOAGULANTE

El medio de cultivo utilizado deberá soportar el desarrollo de la mayoría de los microorganismos potencialmente involucrados en cuadros clínicos bacteriémicos. En general la mayoría de los medios disponibles comercialmente tienen esta propiedad. Se usa frecuentemente polyanethol sulfonato de sodio (PSP) a una concentración de 0.023% al 0.03%, como anticoagulante que posee además actividad anticomplementaria, antifagocítica e interfiere con la acción de algunos antimicrobianos. Su acción antibacteriana sobre algunos microorganismos es inhibida por el agregado en el medio de gelatina al 1.2%.

DURACIÓN DE LA INCUBACIÓN

Cuando se utilizan métodos manuales se recomienda incubar por siete días. Con los métodos automatizados, la mayoría de los microorganismos clínicamente importantes se recuperan en las primeras 48 a 72 hs y generalmente no existen diferencias de rendimiento entre 5 y 7 días

de incubación. Situaciones especiales requerirán tiempos mayores de incubación. Además, en general los gérmenes cuyo desarrollo se detecta después del 5º día son finalmente considerados contaminantes, y aunque no lo fueran, un hallazgo tan tardío no afectará en gran medida la evolución del paciente.

Sistemas de hemocultivo	Método	Indicador de desarrollo	Mecanismo de detección
Manuales	Convencional	Turbidez Hemólisis Presencia de colonias en el caldo (sedimento o superficie) Producción de gas	Observación macroscópica Subcultivos ciegos
	Bifásico	Turbidez Hemólisis Presencia de colonias en el caldo o medio sólido Producción de gas	Observación macroscópica
	Lisis-centrifugación Isolator. Wampole	Desarrollo en medio sólido	Observación macroscópica
	Manométrico	Producción de gas	Observación macroscópica (desplazamiento de líquido en el reservorio) Subcultivos ciegos
Automatizados	BACTEC radiométrico	Producción de CO ₂₊	Radiométrico
	BACTEC colorimétrico	Producción de CO ₂	Colorimétrico
Automatizados Monitorización continua	BacT/Alert	Producción de CO ₂	Colorimétrico
	BACTEC 9000	Producción de CO ₂	Fluorométrico
	DIFCO ESP	Producción o consumo de gas	Transductor de presión
	BioMerieux vital	Producción de CO ₂	Fluorométrico

Procesamiento: existen diferentes métodos.

- Métodos manuales*: los frascos deben ser examinados con una frecuencia diaria o mayor en busca de evidencia macroscópica de desarrollo. La realización de tinción de Gram o subcultivos a las 6 a 18 hs de incubación es útil para la detección temprana de microorganismos. Los hemocultivos que no muestren evidencias de desarrollo en 48 a 72 hs deben ser subcultivados por lo menos en aerobiosis. Los subcultivos a ciegas o terminales son de limitado valor, particularmente cuando la tinción de Gram no revela la presencia de microorganismos.
- Métodos automatizados*: no requieren la realización de subcultivos hasta que el sistema no indica desarrollo. Para cualquier sistema, la selección de medios para subcultivo debe basarse en la morfología encontrada por tinción de Gram. El valor de incubar un set de

placas en anaerobiosis cuando el Gram revela un morfotipo único en ambas botellas una aerobia y otra anaerobia de la misma muestra es discutido. No existen procedimientos estandarizados para la identificación de microorganismos directamente del caldo de hemocultivo. Sin embargo, algunos de ellos se han realizado exitosamente, por ejemplo: solubilidad en bilis, hidrólisis de PYR, DNAsa y pruebas de tipificación por aglutinación con partículas de látex. Así mismo, el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) no tiene estipulado pruebas directas de sensibilidad antibiótica del caldo, pero algunos investigadores han establecido pautas con resultados variables dependiendo del agente microbiano, el antibiótico testado y el método utilizado. La identificación y determinación de sensibilidad antibiótica por técnicas de hibridación o amplificación de ADN a partir de hemocultivos es posible pero poco práctica y costosa.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los microorganismos aislados de hemocultivos se pueden clasificar en tres categorías: los que casi siempre (>90%) representan una verdadera bacteriemia, como es el caso de *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, otras enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *C. albicans*; los que raramente representan verdadera bacteriemia (<5%), por ejemplo *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*; los de difícil interpretación, como *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*. Para estos casos se han desarrollado diversas estrategias que ayudan a su interpretación, de las cuales la única de valor es el hallazgo de un mismo germen en más de una muestra de hemocultivo; esto implica, como mínimo, la identificación de hasta el nivel de especie y la determinación del patrón de susceptibilidad antibiótica del germen encontrado en cada frasco de hemocultivo. En cambio, no se debe atribuir significado al aislamiento de un germen en más de un frasco en una misma muestra de hemocultivo; en este caso la positividad corresponde a un único hemocultivo, lo que para el caso de este grupo de gérmenes, sugiere fuertemente que se trate de un contaminante. Se trata también de un contaminante cuando hay una única muestra de la serie con desarrollo polimicrobiano o cuando el microorganismo aislado del hemocultivo es diferente del aislado en el sitio primario de infección, así como cuando el diagnóstico clínico de sepsis no se ha mantenido en la evolución del paciente.

CONDICIONES ESPECIALES (MICROORGANISMOS QUE REQUIEREN MEDIDAS ESPECIALES PARA SU DESARROLLO Y DETECCIÓN)

En algunas ocasiones debe considerarse la posibilidad de bacterias exigentes e inusuales como causa de bacteriemia, sobre todo en casos de endocarditis con hemocultivos convencionales repetidamente negativos, en casos de fiebre de origen desconocido o en infecciones focales con sospecha de sepsis en las cuales el patógeno no se ha identificado mediante los métodos habituales. Algunas bacterias de interés dentro de este grupo son: *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., variantes nutricionales de *Streptococcus*, bacterias con pared celular deficitaria, *Francisella tularensis*, *Leptospira* spp, *Bartonella* spp. Para algunas de ellas existen métodos automatizados comerciales; para otras se requieren condiciones particulares de incubación o períodos de incubación más prolongados.

Bacterias anaerobias

El espectro de bacterias anaerobias asociado a bacteriemias es estrecho. *Bacteroides* cons-

Germen	Métodos disponibles Procedimientos recomendados
<i>Brucella</i> spp.	Método manual bifásico de castañeda: los frascos tienen atmósfera con 5% a 10% de CO ₂ ; se examinan macroscópicamente cada 48 hs; se incuban 30 días antes de considerarlos negativos. Otros métodos: BACT/ALERT, lisis-centrifugación, radiométricos, etc.
<i>Campylobacter</i> spp.	No hay método ni recomendaciones específicas para su aislamiento. Se ha aislado en algunos métodos comerciales (BACTEC, Septic-Check, lisis-centrifugación), solo en aerobiosis, pero no se ha determinado el método más sensible. Probablemente lo mejor sea utilizar medios suplementados y realizar subcultivos.
HACEK	No hay método específico para su recuperación. Se requiere medios de cultivo especiales, incubación prolongada (2 a 4 semanas) y subcultivos terminales.
<i>Legionella</i> spp.	Son muy pocos los casos documentados de bacteriemia por esta bacteria. Se cree que los medios de hemocultivo convencionales permiten su desarrollo pero requiere subcultivos en medios suplementados.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Puede desarrollar en los medios convencionales con agregado de gelatina para neutralizar el efecto inhibitorio del SPS.
Variantes nutricionales de <i>Streptococcus</i>	Desarrollan en los medios de hemocultivo convencionales pero requieren suplemento de piridoxal-HCl en los medios de subcultivo.
Bacterias con pared celular deficitaria	Raramente aislados de sangre. Los medios osmóticamente estabilizados mediante el agregado de sacarosa o manitol permiten su desarrollo, pero debido a que estos medios también son beneficiosos para el desarrollo de algunas bacterias con su pared celular intacta, la recuperación de un microorganismo no necesariamente significa que este se encontraba presente en la sangre como una variante de pared celular deficitaria.
<i>Francisella tularensis</i>	La sangre es una buena muestra para el diagnóstico de tularemia por que la bacteria solo está presente en la sangre durante la fase aguda. Para su recuperación puede utilizarse un medio suplementado con cisteína o el sistema radiométrico BACTEC. En cualquier caso se requiere una incubación de por lo menos 14 días y subcultivos a ciegas en medio enriquecido cada 3 a 5 días.
<i>Leptospira</i> spp.	Solo puede recuperarse de la sangre durante la primer semana de la enfermedad. Deben utilizarse medios con suero de conejo o albúmina. Se deben incubar en oscuridad, en forma aerobia y a 28°C a 29 °C por 4 a 6 semanas. Se debe realizar examen en microscopio de campo oscuro o de contraste de fase semanalmente.
<i>Bartonella</i> spp.	Se pueden aislar por métodos de lisis-centrifugación.

tituye el género más frecuentemente encontrado (45% a 75%), siendo *B. fragilis* la especie predominante; le siguen en frecuencia los géneros *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Clostridium*, *Propionibacterium* y *Peptostreptococcus*. A partir de los años 70 ha disminuido el porcentaje de aislamientos de bacterias anaerobias en hemocultivos, lo cual llevó a cuestionar la necesidad de inocular rutinariamente frascos en anaerobiosis y a proponer, en cambio, la inoculación de un segundo frasco en aerobiosis, por muestra de hemocultivo. Incluso algunos investigadores han sugerido que no es importante el reconocimiento microbiológico de estos gérmenes, puesto que es posible reconocer estas infecciones clínicamente y tratarlas adecuadamente. Sin embargo, discontinuar los hemocultivos anaerobios no se recomienda por varios motivos; en algunos lugares el porcentaje de bacteriemias por anaerobios permanece elevado, la inoculación en anaerobiosis puede mejorar la recuperación de algunos microorganismos que no son anaerobios estrictos (ej: *Streptococcus* spp.) y, finalmente el uso de más de un frasco por muestra de hemocultivo, asegura que se obtendrá un volumen adecuado de sangre para estudio.

Mycobacterium

La realización de hemocultivos para aislamiento de este género se restringe a los pacientes portadores de VIH, particularmente cuando se encuentran en etapa SIDA, pero también se han encontrado especies de *Mycobacterium* en pacientes con otras condiciones inmunosupresoras (neoplasias, terapia crónica con corticoides o citotóxicos, diabetes, etc.). La mayoría de las infecciones diseminadas por estas bacterias se deben al complejo *Mycobacterium avium* y a *M. tuberculosis*, aunque ocasionalmente se ha aislado *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. genavense*. Desde el inicio de la epidemia de VIH se han ensayado una serie de sistemas de hemocultivos para el aislamiento de estas bacterias. Los métodos de lisis-centrifugación fueron de gran utilidad durante mucho tiempo y aún se continúan usando, aunque actualmente existen sistemas automatizados (BACTEC) más sencillos y de menor riesgo para el operador que tienen similar rendimiento. El tiempo de detección de desarrollo varía entre 3 y 24 días para cualquiera de estos métodos, y la variable más importante en la recuperación del germen parece ser su concentración en la sangre.

Virus

No se ha definido con claridad el número, volumen e intervalo de obtención de hemocultivos por virus. El agente que se busca aislar con mayor frecuencia es Citomegalovirus, debido a que la viremia se considera el parámetro de mayor correlación con infección clínicamente significativa en órganos sólidos y en receptores de trasplantes de médula ósea.

Hongos

Existe gran variedad de métodos para su recuperación a partir de sangre. En la práctica la mayoría de los sistemas aerobios de hemocultivos son aptos para el desarrollo de *Candida* spp. Para otros hongos se recomienda el método de lisis-centrifugación. Los hemocultivos para hongos deben incubarse a 22°C a 30°C por un período de por lo menos 4 semanas antes de considerarlos negativos.

EVALUACIÓN DE LA SEPSIS A PARTIR DE CATÉTERES INTRAVASCULARES

Muchos métodos han sido propuestos para determinar en qué medida un catéter intravascular puede ser el origen de un episodio de bacteriemia o fungemia. Se destacan: microscopia directa, cultivos de la piel del sitio de entrada del catéter, cultivos semicuantitativos de la

punta del catéter, caldos de cultivo cuantitativos, hemocultivos de sangre periférica y cultivos cuantitativos de sangre extraída a través del catéter. El método más utilizado es el de Maki, que consiste en cultivar la punta del catéter haciéndolo rodar sobre la superficie de una placa de agar. Aunque los criterios varían según los autores, se considera que el desarrollo de 5 ufc/ml es evidencia de contaminación a nivel del catéter.

CONTROL DE CALIDAD

Todos los laboratorios clínicos deben mantener medidas de control de calidad específicas en relación a los hemocultivos, así como para cualquier procedimiento. Dentro de los aspectos más importantes que se deben controlar se encuentran los siguientes.

- Recolección de las muestras: en lo que se refiere a medidas de asepsia, obtención de adecuados volúmenes de sangre, obtención de adecuado número de muestras de hemocultivo por paciente.
- Contaminantes: el máximo porcentaje de hemocultivos contaminados que se acepta es 3%. Si un laboratorio excede esta cifra deberá tomar medidas para detectar y corregir los procedimientos que influyen en ello.
- Hemocultivos positivos: el análisis periódico del porcentaje de hemocultivos positivos en un laboratorio es un indicador del funcionamiento del sistema utilizado. También contribuye a detectar sobreutilización de este recurso paraclínico cuando el porcentaje de positividad es muy bajo.

Tratamiento de la sepsis

Los pilares básicos en el tratamiento del paciente séptico están dados por las medidas de soporte cardiorrespiratorio y el tratamiento antibiótico precoz.

Los antibióticos deben ser elegidos en base al potencial foco infeccioso primario, los datos epidemiológicos y los factores del huésped. Se recomienda el uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro hasta tanto se halla realizado el diagnóstico microbiológico. Bajo estas condiciones, se aboga a favor de la terapéutica combinada a fin de proveer tratamiento eficaz tanto para los gérmenes gramnegativos como para los grampositivos, prevenir la selección de cepas resistentes frente a un antibiótico y, en muchos casos, aumentar la actividad de los antibióticos mediante el mecanismo de sinergia.

La combinación más utilizada en el tratamiento inicial y en ausencia de sospecha de germen es la de un aminoglucósido y cefalosporina de tercera generación. Si se cree que la causa sea *Pseudomonas aeruginosa* u otro bacilo gramnegativo resistente a los antibióticos anteriores, es una buena opción combinar un aminoglucósido con un carbapenem. Frente a la sospecha de grampositivos debe considerarse el uso de vancomicina. Una vez que el microorganismo ha sido identificado y estudiado, la terapéutica antibacteriana debe ajustarse y en general debe ser de espectro más reducido.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa (EI) se define como la infección de la superficie endocárdica del corazón (1), como el término mismo lo sugiere; aunque en la práctica médica habitualmente pensamos en la infección de las válvulas cardíacas. Es así que además de presentarse en dichas estructuras puede presentarse en comunicaciones arteriovenosas, conducto arteriosos permeable, etc.

La importancia del tema no radica en su frecuencia de presentación, ya que es de baja incidencia, sino en su alta morbimortalidad, en su heterogénea presentación clínica, en las dificultades diagnósticas y en su necesidad de aplicar un empírico y precoz tratamiento antibiótico.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una infección de baja incidencia, aunque muchos autores coinciden que es difícil de determinar, al parecer no ha tenido cambios respecto al total de pacientes en los últimos 30 años. Sin embargo el espectro clínico de la enfermedad ha cambiando debido a que la población anciana, inmunodeprimida y sometida a maniobras invasivas está en aumento por el avance de nuevas tecnologías médicas.

Se presenta con mayor frecuencia en pacientes adultos, mayores de 50 años, siendo rara en la infancia; ahora se ha visto un aumento en los jóvenes por asociarse al uso de drogas intravenosas. Es algo más frecuente en el hombre.

La válvula mitral es la más afectada de forma aislada (sin estar afectada otra válvula), seguida por la aórtica; se pueden ver en forma combinada; la válvula tricúspide solo excepcionalmente se ve afectada como veremos más adelante.

La tasa de mortalidad que se situaba cercana al 100% en la era preantibiótica, hoy es considerada menor pero difícil de determinar, variable según el tipo de paciente y el microorganismo implicado. Algunos autores hablan de una mortalidad del 40% aproximadamente.

FACTORES DE RIESGO

Pueden entenderse con facilidad luego de comprendida la etiopatogenia de la EI; es así que son factores de riesgo todas aquellas situaciones en que exista o generen daño endocárdico o que aumenten la probabilidad de bacteriemias.

Esta afección se observa con mayor frecuencia en pacientes ancianos, inmunodeprimidos, con cateterización endovenosa, pacientes que se le realiza maniobras invasivas, adictos a drogas intravenosas, etc.

A nivel cardiovascular: la alteración valvular degenerativa (como es la calcificación, la enfermedad aterosclerótica, etc.) ha sustituido la valvulopatía reumática, tan frecuente en el pasado, como uno de los principales factores de riesgo. También se ve con frecuencia en pacientes portadores de válvulas protésicas, válvula aórtica bicúspide, enfermedades congénitas cardíacas, portadores de marcapasos o desfibriladores, prolapso de la válvula mitral, etc.

El haber tenido una EI es un importante factor de riesgo para la misma.

CLASIFICACIÓN

Clásicamente la EI se clasificó en aguda, subaguda y crónica basándose en el tiempo en que llevaba al paciente a la muerte. Afortunadamente como mencionábamos luego de la terapia antimicrobiana la mayoría de los casos no evolucionan a la muerte, por lo que esta clasificación quedo un poco en el pasado; prefiriéndose actualmente una basada en la etiopatogenia.

Clasificación "vieja"

- aguda: evolución fulminante, la muerte se produce en menos de 6 semanas. Se asocia fundamentalmente a gérmenes más agresivos como *S. aureus*.
- subaguda: la muerte se produce entre las 6 semanas y 3 meses. Es la que hoy asociamos a *Streptococcus* del grupo viridans.

- crónica: la muerte se produce luego de los 3 meses. En general éstas dos últimas se consideran juntas.

Nueva clasificación y agentes etiológicos

En líneas generales son los cocos gram positivos los principales agentes responsables de la EI, siendo muy raro los anaerobios. Los estreptococos y los estafilococos representan alrededor del 80-90% de las EI.

Existe un grupo de EI que en series internacionales es de alrededor del 5%, en donde no se halla el germen mediante técnicas microbiológicas convencionales, son las llamadas EI con cultivos negativos. Esto puede deberse a varios factores en los que se encuentra: el uso de antibióticos previo a la toma de la muestra, EI causada por microorganismos tales como hongos, virus, especies de crecimiento lento como el grupo HACEK, riquétsias, etc., ser de etiología no infecciosa o no se este el diagnóstico, etc.

- sobre válvula nativa: se presenta en pacientes con válvulas cardíacas aparentemente sanas o no. Los gérmenes implicados con mayor frecuencia son los *Streptococcus* del grupo viridans (*S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*) y *Staphylococcus aureus*, éste último asociado a enfermedad de curso más agudo, de mayor mortalidad y con válvula clínicamente sana. Con menor frecuencia enterococos y otros estreptococos, bacilos gram negativos aerobios (como *Salmonella*), hongos, etc.

Cabe destacar la EI causada por *Streptococcus bovis* (estreptococo del grupo D) en pacientes adultos ya que se asocia frecuentemente a patología del tracto digestivo, especialmente diverticulosis y carcinoma de colon. La misma se explicaría dichas afecciones son capaces de producir bacteriemias transitorias. Algunas series muestran un 5% del total de las EI son causadas por este germen.

- sobre válvula protésica: estas se dividen en precoz y tardía, con diferencias etiopatogénicas. Al parecer no existen diferencias entre las biológicas y las mecánicas.
Precoz: hasta el año de la sustitución valvular, según algunos autores podrían ser 2 meses, el agente más frecuente es *Staphylococcus epidermidis* y otros coagulasa negativos, mas alejadamente se encuentran los bacilos gram negativos y los hongos. *S. epidermidis* produce sobre el material protésico un biofilm, estructura compleja en donde las bacterias interaccionan entre ellas dificultando la llegada de antibióticos y donde mantienen una baja actividad metabólica. En general no basta con el tratamiento antibiótico para su eliminación, por lo que muchas veces requiere la exéresis del material protésico. Éstos gérmenes se plantean son adquiridos durante el acto operatorio, por lo que corresponderían a gérmenes intrahospitalarios.
Tardía: luego del año los gérmenes planteados se asemejan a los encontrados en la EI sobre válvula nativa.
- sobre marcapasos y desfibriladores: son en general causados por *Staphylococcus epidermidis* u otros estafilococos coagulasa negativos, por lo que al igual que en el caso anterior puede requerirse la exéresis del mismo.
- nosocomial: es aquella que se presenta a partir de las 72 hrs de hospitalización o en un ingreso anterior a las 8 semanas donde se realizaron maniobras invasivas. Las más frecuentemente asociadas son la cateterización intravenosa y las maniobras genitourinarias. El agente con mayor frecuencia es *Staphylococcus aureus*, seguido por otras especies.
- fúngica: su incidencia a aumentado en los últimos años debido a que es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, con cateterización intravenosa, alimentados de forma parenteral, con tratamientos antibióticos prolongados, válvulas protésicas, etc. Los hongos

con mayor frecuencia aislados son especies de *Candida* sp. y *Aspergillus* sp., éste último asociado a cirugía cardíaca.

- en pacientes adictos a las drogas intravenosas (ADIV): se produce clásicamente sobre cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide 70%) y por gérmenes provenientes de la piel como *Staphylococcus aureus* (60-70%), seguido alejadamente por estafilococos coagulasa negativos, estreptococos del grupo viridans, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* sp. etc. Por ciertas características de la enfermedad (presentarse en cavidades derechas) y del paciente, su diagnóstico muchas veces no es sencillo, pero al parecer la evolución sería más benevolente que en pacientes no ADIV.

La razón por la cual se ve mayormente afectada la válvula tricúspide se desconoce, aunque se cree que pueda deberse al “bombardeo” de impurezas contenidas en las drogas inyectadas, pero existen otras hipótesis.

Cabe mencionar otros agentes como *Coxiella burnetti*, agente de fiebre Q que causa una EI crónica.

El papel de los virus como agente de EI no está aclarado aún.

PATOGENIA

La patogenia de la EI es compleja y multifactorial; y quizás aun, no bien aclarada. Los dos sucesos principales pueden ser resumidos en: una superficie endovascular alterada (los microorganismos son incapaces de adherirse al endotelio sano) y una bacteriemia.

Al parecer todo comenzaría con ciertas alteraciones que generan turbulencias de sangre (u otro tipo de estrés local) lo que produce daño endotelial con exposición de proteínas de matriz extracelular, depósitos de plaquetas y fibrina formándose una vegetación estéril, etapa llamada ENDOCARDITIS TROMBOTICA ABACTERIANA (ETAB).

Para el caso de *S. aureus* este proceso sería algo diferente, ya que la virulencia tal de este germen permite adherirse a un endotelio físicamente sano, pero sin dejar de estar alterado: ya que expresa moléculas de adhesión. Esto se ve en endotelios con inflamación local como en la patología arteriosclerótica.

La lesión previa del endotelio valvular es un prerrequisito para la colonización bacteriana en casi todos los modelos animales y probablemente en el hombre, aunque esto no indique una lesión clínicamente evidente previa.

Luego ciertas bacterias pueden alcanzar la vegetación o el endotelio dañado a través de una bacteriemia transitoria, adherirse y colonizarla.

Así la capacidad de ciertos microorganismos para adherirse a la ETAB es un paso crucial en el desarrollo de EI. Dicha adherencia esta mediada por numerosas moléculas de la superficie bacteriana capaces de adherirse a las proteínas de matriz extracelular presentes tanto en estreptococos como en estafilococos, llamadas colectivamente: microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs). Para uno de los agentes mas frecuentes de EI, como es *Streptococcus mutans* perteneciente al grupo viridans, se describe un polisacárido extracelular complejo, el dextrán o glucocálix, implicado a su vez en la etiopatogenia de las caries. También se describe en *Streptococcus* del grupo viridans, una adhesina de superficie llamada FimA; experimentalmente se comprobó que *Streptococcus* mutantes deficientes de la misma tenían una virulencia mucho menor en el desarrollo de EI experimental.

La superficie vuelve a cubrirse con plaquetas y fibrina generando un medio propicio para la multiplicación bacteriana, “escondido” del sistema inmune. Al parecer ciertas cepas bacterianas tienen mayor capacidad de agregación plaquetaria, siendo éstas las que causan con mayor frecuencia EI, como son *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Así la vegetación aumenta de

tamaño con mayor proliferación bacteriana y mayor depósito fibrino-plaquetario, las bacterias quedan en la profundidad de la vegetación donde la infiltración linfocitaria es mínima. Esto provoca recuentos bacterianos muy elevados, en torno a 10¹⁰ UFC/ gr de tejido.

A nivel inmunológico se produce una importante estimulación del sistema inmune humoral y celular, lo que explica la esplenomegalia, la hipergamaglobulinemia, el título elevado de complejos inmunes circulantes, etc.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son muy variadas y creemos exceden el propósito de este texto. Pueden ser comprendidas como parte de 3 grandes procesos propios de la patogenia de la EI:

- El proceso infeccioso sobre la válvula cardíaca, conlleva al deterioro del aparato valvular (perforación, ruptura de cuerdas tendinosas, absceso del anillo valvular, etc.) por lo que puede detectarse un nuevo soplo, insuficiencia cardíaca, alteraciones en la conducción eléctrica (arritmias), etc.
- Fenómenos embólicos a casi cualquier órgano; con mayor frecuencia a nivel renal, esplénica, cerebral (stroke) y coronario.
Las lesiones de Janeway (placas hemorrágicas, indoloras, en palmas y plantas) y los nódulos de Osler (nódulos eritematosos dolorosos, habitualmente en las yemas de los dedos), es discutido por algunos autores si corresponden a fenómenos embólicos o lesiones por inmunocomplejos, la presencia de bacterias en cultivo de dichas lesiones, nos orienta más a lo primero.
- Fenómenos inmunológicos por la bacteriemia constante y el estímulo constante del sistema inmune: fiebre (hallazgo frecuente), glomerulonefritis por inmunocomplejos, esplenomegalia (también por fenómenos embólicos), vasculitis (petequias, hemorragias en astilla, etc.), manchas de Roth (oculares), artralgias y mialgias, etc.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Por la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas el diagnóstico de EI es complejo y requiere alto grado de sospecha clínica.

Para el mismo se establecen dos tipos de criterios (criterios de Durack):

- Patológicos: el cultivo y la histología de la vegetación o de embolias.
- Clínicos: criterios mayores: donde se encuentran los hemocultivos positivos y la evidencia de afectación endocárdica; criterios menores: fiebre, fenómenos embólicos e inmunológicos, entre otros.

La EI produce característicamente una bacteriemia continua, aunque de baja cuantía (menor a 100 UFC/mm³, las bacteriemias por estreptococos pueden ser del orden de 1-10 UFC/mm³), por lo que el hemocultivo juega un rol fundamental en el diagnóstico, sin olvidar que al recuperar el germen podemos luego realizar un tratamiento antibiótico específico. Las diferentes consideraciones a cerca del hemocultivo son iguales a las descritas para sepsis, en el inicio de este capítulo.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

La antibioticoterapia es la base del tratamiento como cabría de esperar, aunque en ciertas circunstancias se requieren tratamientos quirúrgicos. El uso de anticoagulantes, tentador por aspectos de la patogenia, resulta controvertido y asociado a complicaciones hemorrágicas graves, por lo que en general se desaconseja su uso.

El uso de antibióticos en la EI tiene características particulares ya que estamos frente a una

infección en donde los microorganismos se encuentran “escondidos” bajo una red de fibrina y plaquetas, existe una alta concentración de bacterias (10⁹ – 10¹⁰ UFC/gr) y se encuentran en un estado de actividad metabólica reducido. Recordemos para esto último que la gran mayoría de antibióticos actúan en células metabólicamente activas ya que interfieren en la síntesis de la pared, de proteínas, etc.

Por estas razones frente a un germen aislado de un paciente con EI, se realiza estudio de la sensibilidad antibiótica de tipo cuantitativo, donde se establece la CIM (concentración inhibitoria mínima).

Es así que se utilizan antibióticos bactericidas, por vía intravenosa, a dosis altas, de forma prolongada (alrededor de 4 semanas) y la mayoría de planes terapéuticos incluyen dos antibióticos con actividad sinérgica. Los antibióticos más usados son los betalactámicos asociados a un aminoglucósido, pero en definitiva deben ajustarse empíricamente al tipo de EI y a la epidemiología local.

Bibliografía

- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (h). editores. Diagnóstico Microbiológico, Texto Atlas Color. 5ª ed. Bs As. Panamericana. 1999.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. editors. Bailey & Scott´s. Diagnostic Microbiology. 11th. ed. St. Louis, Missouri. Mosby. 2002.
- Mandell GL, Douglas, Bennett JD. editors. Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. 5ª ed. Bs.As. Panamericana. 2002.
- Moellering RC. Consulting editor. Durack DT. Guest editor. Infective Endocarditis. Cavis C. Ed. Infect Dis Clin North Am. Philadelphia. W.B.Saunders Co. Vol 16, Number 2 June 2002.
- LG Reimer, ML Wilson, and MP Weinstein: Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin. Microbiol. Rev. 1997 10: 444-465.
- Murray PR. Baron EJ. Jorgensen JH. Pfaller MA. Tenover FC. Tenover MC. Editors. Manual of Clinical Microbiology. 8th. ed. Washington, D.C. ASM Press. 2003.

